



Tesis doctoral

**EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO EN LOS PACIENTES CON
OBESIDAD MÓRBIDA TRAS LA REALIZACIÓN DE CIRUGÍA
BARIÁTRICA**

Dña. Mirian Alejo Ramos

Programa de Doctorado en Investigación aplicada a las Ciencias
Sanitarias por la Universidad de León

Directores:

Dra. María D. Ballesteros Pomar

Dra. Matilde Sierra Vega

León, 2020

CONTENIDO

RESUMEN.....	15
I. INTRODUCCION.....	22
1. OBESIDAD: un gran problema de salud.....	23
1.1. Definición y clasificación.....	24
1.2. Intervención terapéutica	26
1.2.1. Tratamiento dietético	29
1.2.2. Abordaje conductual.....	31
1.2.3. Ejercicio físico.....	32
1.2.4. Tratamiento farmacológico	33
1.3. Cirugía de la obesidad o cirugía bariátrica	34
1.3.1. Indicaciones de cirugía bariátrica	35
1.3.2. Técnica quirúrgica	37
1.3.3. Técnicas restrictivas	39
1.3.4. Técnicas con componente malabsortivo.....	44
1.3.5. Técnicas mixtas	49
2. Metabolismo del hueso	53
2.1. Estructura del hueso.....	53
2.2. Composición ósea	55
2.3. Componentes celulares.....	56
2.3.1. Osteoclasto (OC).....	56
2.3.2. Osteoblasto (OB).....	58
2.3.3. Osteocitos.....	60
2.3.4. Células de revestimiento (lining cell)	61
2.4. Regulación del remodelado óseo	61
3. Balance mineral y homeostasis del calcio, fosforo y magnesio	64
3.1. Metabolismo del calcio	65

3.2. Metabolismo del fósforo.....	67
3.3. Metabolismo del magnesio	68
4. Vitamina D.....	69
4.1. Síntesis y metabolismo.....	70
4.2. Acciones de la 1,25(OH) ₂ D (calcitriol)	72
5. Hormona Paratiroidea (PTH).....	74
5.1. Síntesis, secreción y metabolismo de la hormona paratiroidea	75
5.2. Efectos de la hormona paratiroidea en las concentraciones de calcio y fosforo del líquido extracelular.....	76
5.3. Efectos de la PTH en la reabsorción del calcio y fosforo del hueso	76
5.3.1. Fase rápida (osteólisis).....	77
5.3.2. Fase lenta (reabsorción ósea y de la liberación de fosfato cálcico: activación de osteoclastos).....	78
5.4. Efectos de la PTH sobre la excreción renal de calcio y fosfato	78
6. Osteoporosis	78
6.1. Epidemiología de la osteoporosis	80
6.2. Clasificación de la Osteoporosis.....	80
6.3. Factores de riesgo	81
6.4. Evaluación del riesgo de fractura	82
6.4.1. FRAX® (fracture risk assessment tool)	82
6.4.2. Q-Fracture™	83
6.4.3. Calculadora de Garvan	83
6.5. Evaluación del riesgo de fractura osteoporótica ⁽¹⁸⁷⁾	84
6.6. Evaluación diagnóstica de la osteoporosis	85
6.7. Tratamiento de la osteoporosis	86
6.8. Situación de la osteoporosis en España.....	86
7. Densitometría ósea	88
7.1. Técnicas densitométricas	90

7.2. Capacidad diagnóstica de la densitometría ósea	90
7.3. Importancia de la región de medida	92
7.4. Indicaciones de la DO.....	92
7.5. Preparación de la prueba	93
7.6. Funcionamiento y realización de la prueba	94
7.7. Medición de la masa ósea: parámetros y valores de referencia.....	95
7.8. Beneficios, riesgos y limitaciones de la Densitometría ósea	96
8. Cambios en la densidad mineral ósea tras la cirugía bariátrica	97
8.1. Hipótesis vinculadas con la pérdida de densidad ósea tras la CB.....	98
8.1.1. Cambios adaptativos a la disminución de peso	99
8.2. Cambios en el metabolismo de la grasa corporal, hueso y vitamina D (adipocinas, osteocinas y hormonas reguladoras del hueso)	100
8.3. Relación entre la vitamina D, obesidad mórbida y cirugía bariátrica	102
8.4. Evolución de la vitamina D tras la cirugía bariátrica	103
8.5. Secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo	104
8.6. Malabsorción de calcio tras la CB	105
8.7. Evidencia de la eficacia de suplementación con vitamina D.....	107
9. Aumento de fragilidad ósea tras cirugía bariátrica	108
II. OBJETIVOS	111
2. Objetivos.....	112
III. PACIENTES Y METODOLOGÍA.....	113
3. Diseño del estudio.....	114
3.1. Pacientes del estudio.....	114
3.2. Criterios de inclusión	114
3.3. Criterios de exclusión	114
3.4. Tamaño muestral.....	115
3.5. Fuente y recogida de datos	115

3.6. Metodología del estudio.....	116
3.7. Metodología estadística.....	120
IV. RESULTADOS.....	122
4. RESULTADOS.....	123
4.1. Selección de la muestra y datos generales	123
4.2. Parámetros antropométricos	127
4.2.1. Evolución de los parámetros antropométricos global	130
4.2.2. Evolución de los parámetros antropométricos por técnica	135
4.5. Evolución Densitometría ósea (DO)	168
4.6. Estadística analítica global del metabolismo óseo	172
4.7. Riesgo de fracturas en función de los cuestionarios del FRAX® (versión española) y Q-Fracture®.....	186
V. DISCUSIÓN.....	190
5.1. Características generales	191
5.3. Cambios en los parámetros metabólicos óseos	199
5.4. Cambios en los valores densitométricos	221
5.6. Riesgo de fracturas óseas tras la cirugía bariátrica	194
VI. Limitaciones del estudio.....	227
VII. Ventajas del estudio.....	228
VIII Conclusiones	229
IX. Referencias bibliográficas	232
X. Anexos	260
Anexo 1. Cuestionario básico	261
Anexo 2. Cuestionario riesgo de fracturas.....	265

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de obesidad mórbida.....	25
Tabla 2. Intervención terapéutica en la obesidad.....	26
Tabla 3. Criterios de intervención terapéutica según IMC y comorbilidades	28
Tabla 4. Condiciones dietéticas del tratamiento de la obesidad.....	30
Tabla 5. Efectos beneficiosos del ejercicio físico	33
Tabla 6. Criterios de selección de los pacientes para CB	36
Tabla 7. Tipos de técnicas de CB.	37
Tabla 8. Factores reguladores del remodelado óseo sobre la expresión del RANKL y OPG	58
Tabla 9. Características de las principales herramientas para la evaluación del riesgo de fracturas	84
Tabla 10. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis.....	87
Tabla 11. Características de las técnicas de densitométricas ionizantes.....	90
Tabla 12. Clasificación de la OMS de la densidad ósea por T-score	96
Tabla 13. Valores de referencias de parámetros analíticos	119
Tabla 14. Datos descriptivos sobre la evolución del peso postcirugía	130
Tabla 15. Datos descriptivos sobre el porcentaje de pérdida de peso	131
Tabla 16. Datos descriptivos sobre el PPSP postcirugía	132
Tabla 17. Datos descriptivos del IMC postcirugía	133
Tabla 18. Datos de evolución del PPIMC.....	134
Tabla 19. Evolución del peso en función de la técnica quirúrgica	135
Tabla 20. Evolución del IMC en función de la técnica quirúrgica	136
Tabla 21. Datos analíticos comparativos entre PPP y técnica quirúrgica	137
Tabla 22. Datos analíticos de comparación entre el peso y tipo de intervención ...	138
Tabla 23. Cambios del PPIMC en función de la técnica quirúrgica.....	139
Tabla 24. Descripción del lugar y causa de las fracturas óseas.....	142
Tabla 25. Parámetros analíticos iniciales del metabolismo óseo	143
Tabla 26. Datos descriptivos sobre la evolución del calcio	144
Tabla 27. Porcentaje de hipocalcemia tras intervención	145
Tabla 28. Datos descriptivos sobre la evolución del fósforo	146
Tabla 29. Datos descriptivos sobre la evolución del magnesio.....	147
Tabla 30. Datos descriptivos sobre la evolución de la albumina.....	148

Tabla 31. Datos descriptivos sobre la evolución de la fosfatasa alcalina	149
Tabla 32. Datos descriptivos sobre la evolución de la vitamina D.....	150
Tabla 33. Porcentaje de sujetos en rango de 25(OH)D	151
Tabla 34. Datos descriptivos sobre la PTH	152
Tabla 35. Porcentaje de pacientes en función de rangos de PTH	153
Tabla 36. Evolución β Crosslaps postcirugía	154
Tabla 37. Evolución de la osteocalcina postcirugía.....	155
Tabla 38. Datos analíticos de comparación entre el calcio y la técnica quirúrgica .	156
Tabla 39. Rangos de calcemia en función de la técnica quirúrgica.....	158
Tabla 40. Datos analíticos del fósforo en función de la técnica quirúrgica	158
Tabla 41. Datos analíticos de la PTH en función del tipo de cirugía	160
Tabla 42. Porcentaje de pacientes con HPTS en función de la técnica quirúrgica	161
Tabla 43. Datos analíticos de la vitamina D en función de la técnica quirúrgica	162
Tabla 44. Porcentaje de sujetos en rango de 25(OH)D en función de la cirugía....	163
Tabla 45. Datos analíticos del β -Crosslaps en función de la técnica quirúrgica.....	164
Tabla 46. Datos analíticos de la osteocalcina en función de la técnica quirúrgica .	165
Tabla 47. Datos densitométricos en hueso trabecular y cortical precirugía	168
Tabla 48. Evolución densitometría ósea columna lumbar (global)	170
Tabla 49. Evolución densitometría ósea cuello del fémur postcirugía.....	171
Tabla 50. Evolución densitometría ósea cadera total postcirugía	171
Tabla 51. Relación PTH y datos antropométricos	172
Tabla 52. Correlación de la PTH y el calcio durante el seguimiento	174
Tabla 53. PTH > 65 en relación a los rangos de vitamina D	176
Tabla 54. Correlación entre la PTH y la vitamina D	177
Tabla 55. Relación PTH, β Crosslaps y osteocalcina.....	180
Tabla 56. Relación de la PTH con fracturas óseas	181
Tabla 57. Análisis de regresión lineal multivariante de la PTH con probables factores moduladores (1 año postcirugía)	181
Tabla 58. Análisis de regresión lineal multivariante de la PTH con probables factores moduladores (2 años postcirugía)	182
Tabla 59. Análisis de regresión lineal multivariante de la PTH con probables factores moduladores (5 años postcirugía)	182
Tabla 60. Análisis de regresión lineal multivariante del β Crosslaps con probables factores moduladores (1 año postcirugía)	183

Tabla 61. Análisis de regresión lineal multivariante del β Crosslaps con probables factores moduladores (2 año postcirugía)	184
Tabla 62. Análisis de regresión lineal multivariante de la osteocalcina con probables factores moduladores (6 meses postcirugía).....	184
Tabla 63. Análisis de regresión lineal multivariante de la osteocalcina con probables factores moduladores (18 meses postcirugía).....	185
Tabla 64. FRAX [®] . Datos descriptivos del riesgo de fracturas	186
Tabla 65. QFracture [®] . Datos descriptivos del riesgo de fracturas.....	188

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores asociados con la obesidad.....	24
Figura 2. Tipos de técnicas de CB.....	38
Figura 3. Evolución del peso tras CB.....	38
Figura 4. Banda gástrica ajustable	39
Figura 5. Gastrectomía vertical laparoscópica (GVL)	42
Figura 6. Derivación biliopancreática.....	45
Figura 7. Cruce duodenal.	47
Figura 8. Bypass gástrico en Y de Roux.....	50
Figura 9. Estructura ósea (hueso cortical y trabecular)	55
Figura 10. Sistema OPG/RANKL/RANK.....	57
Figura 11. Desarrollo de los osteoblastos.....	59
Figura 12. Efectos de la leptina en el remodelado óseo	64
Figura 13. Absorción, excreción y reabsorción del calcio	67
Figura 14. Precursores de la vitamina D y productos de reacción alternativos.....	69
Figura 15. Metabolismo de la vitamina D.....	71
Figura 16. Procesamiento intracelular de la hormona preproparatiroidea	74
Figura 17. Circuito de retroregulación calcio-PTH que regula la homeostasis del calcio	75
Figura 18. Etiología multifactorial y consecuencia de la osteoporosis	79
Figura 19. Imagen herramienta FRAX® en la web	83
Figura 20. Manejo para evaluar el riesgo individual de fracturas.....	85
Figura 21. Incidencia de fractura de cadera por comunidad autónoma en mayores de 64 años.....	88
Figura 22. Estudio DEXA de columna con sistema GE Lunar Advance	89
Figura 23. Asociación entre la disminución de la DMO en cadera total y fémur con la pérdida ponderal 1 año tras cirugía bariátrica (BGYR).....	100
Figura 24. Selección de pacientes.....	123
Figura 25. Técnicas quirúrgicas realizadas.....	124
Figura 26. Tiempo de Seguimiento de los sujetos	125
Figura 27. Edad de los sujetos precirugía.....	126
Figura 28. Descripción de la talla de los sujetos.....	127
Figura 29. Peso inicial de la muestra.....	128

Figura 30. Índice de masa corporal precirugía.....	129
Figura 31. Evolución del peso postcirugía (global)	130
Figura 32. Evolución del porcentaje perdido de peso postcirugía.....	131
Figura 33. Evolución del PPSP postcirugía (global)	132
Figura 34. Evolución del IMC postcirugía (global)	133
Figura 35. Evolución del Porcentaje perdido de IMC postcirugía	134
Figura 36. Evolución del peso en función de la técnica quirúrgica	135
Figura 37. Evolución del IMC en función de la técnica quirúrgica.....	136
Figura 38. Comparación del porcentaje de pérdida de peso con la técnica quirúrgica	137
Figura 39. Evolución del PPSP en función de la técnica quirúrgica.....	138
Figura 40. Cambios del PPIMC en función de la técnica quirúrgica	139
Figura 41. Porcentaje de fracturas postcirugía	140
Figura 42. Recuento de fracturas y tiempo de evolución.....	141
Figura 43. Evolución del calcio postcirugía.....	144
Figura 44. Evolución del fósforo postquirúrgico	146
Figura 45. Evolución del Magnesio postcirugía	147
Figura 46. Evolución de la albumina postcirugía	148
Figura 47. Evolución de la fosfatasa alcalina postcirugía	149
Figura 48. Evolución de la 25(OH)D postcirugía.....	150
Figura 49. Evolución de la parathormona tras la cirugía.....	152
Figura 50. Calcio sérico en función de la técnica quirúrgica	157
Figura 51. Fósforo en función de la técnica quirúrgica	159
Figura 52. Evolución de la PTH en función de la técnica quirúrgica	160
Figura 53. Evolución de la vitamina D en función de la técnica quirúrgica	162
Figura 54. Evolución del β -Crosslaps en función de la técnica quirúrgica	164
Figura 55. Evolución de la osteocalcina en función de la técnica quirúrgica	166
Figura 56. Relación fracturas con PTH.....	167
Figura 57. Relación fracturas y niveles de vitamina D	167
Figura 58. Relación fracturas con fosfatasa alcalina	168
Figura 59. Relación niveles de calcio con Rangos de PTH	173
Figura 60. Media de 25(OH)D en función de rango de PTH.....	175
Figura 61. Relación calcio sérico y PTH en rango suficiente de vitamina D	178
Figura 62. Relación calcio corregido y PTH en rango suficiente de vitamina D.....	179

Figura 63. FRAX[®]. Riesgo de fractura principal 187

Figura 64. FRAX[®]. Riesgo de fractura de cadera 187

Figura 65. QFracture[®]. Riesgo de fractura principal 188

Figura 66. QFracture[®]. Riesgo de fractura de cadera..... 189

ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association	IMC: índice de masa corporal
AMA: American medical association	ISO: Organización Internacional de Estandarización
BGYR: bypass gástrico en Y de Roux	LEC: líquido extracelular
BMA: bone mineral area mass	MC-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos
BMC: bone mineral content	NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
BMD: bone mineral density	NICE: The National Institute for Health and Care Excellence
BMM: bone mineral mass	NIH: National Institute of Health
BMP: proteínas morfogenéticas óseas	OB: osteoblastos
BMU: unidades básicas de remodelado	OC: Osteoclasto
CB: cirugía bariátrica	OMS: organización mundial de la salud
CD: cruce duodenal	OP: osteoporosis
CS: recuento de radiaciones Compton	OPG: osteoprotegerina
CV: coeficiente de variación	PEIMC: porcentaje de exceso de IMC perdido
DBP: derivación biliopancreática	%EPP: porcentaje de exceso de peso perdido
DE: desviación estándar	PMG: porcentaje de masa grasa
DEXA/DXA: Absorciometría de Rayos X de Energía Doble	PPIMC: porcentaje de pérdida de IMC
DM: diabetes mellitus	PPP: porcentaje de peso perdido
DMO: densidad mineral ósea	PPSP: porcentaje de sobrepeso perdido
DO: Densitometría ósea	PSP: porcentaje de exceso de peso
DPA: densitometría fotónica dual	PTH: parathormona
EMA: European Medicines Agency	PTH1: PTH tipo 1
FESNAD: Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética	PTH1R: péptido relacionado con la PTH tipo 1
FGF-23: factor de crecimiento de fibroblatos-23	PTHrp: péptido relacionado con la PTH
GH: hormona de crecimiento	PYY: péptido YY
GLP-1: péptido 1 glucagón	QCT: tomografía computarizada cuantitativa
GPCR: receptor acoplado de la proteína G	R: radiogrametría
Kg: kilogramos	RI: Rango intercuartil
GV: gastrectomía vertical laparoscópica	RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$
GVL: gastrectomía vertical laparoscópica	SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
HTA: hipertensión arterial	SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SERMs: moduladores selectivos del receptor estrogénico	VDR: receptores de la vitamina D
SPA: densitometría fotónica simple	1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroxicolecalciferol, calcitriol
SXA: densitometría radiológica simple	25(OH)D: hidroxicolecalciferol, 25OH vitamina D
TSH: hormona estimulante del tiroides	

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La obesidad mórbida es una enfermedad crónica, convirtiéndose en un problema sanitario de primera magnitud. Se considera que la cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para esta patología. Sin embargo, no está exenta de complicaciones, ya que además de la pérdida de peso, frecuentemente se observan deficiencias nutricionales y metabólicas, sobre todo en técnicas con componentes malabsortivos, como es la derivación biliopancreática (DBP). Las deficiencias nutricionales incluyen la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, además de otros micronutrientes como el calcio. Como consecuencia, pueden desarrollarse alteraciones en el metabolismo mineral óseo con repercusiones que incluyen la reducción de la masa ósea, el aumento de remodelado y los trastornos de la mineralización ósea. La fisiopatología y la traducción clínica a largo plazo no son bien conocidas.

OBJETIVOS:

- Determinar si existe mayor riesgo de fractura osteoporótica en los pacientes con obesidad mórbida tras la realización de cirugía bariátrica.
- Identificar los cambios en el metabolismo óseo tras cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de obesidad mórbida y sometidos a cirugía bariátrica como tratamiento para la obesidad mórbida en el Complejo Asistencial Universitario de León durante el período de tiempo comprendido entre enero 1998 y diciembre 2016.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 352 pacientes, 76,7%(n=270) eran mujeres, la edad media fue de 43,2 (10,4) años. La media de IMC fue 49,4 (7,02) kg/m². La DBP se realizó en el 90,6% de los sujetos. Tras la intervención, los PPIMC, PPP y PPSP oscilaron entre 66,3-73,2%; 34,0-37,3 y; 52,5-66,9%, respectivamente.

Con respecto a las fracturas óseas, evaluadas en 216 sujetos, solo ocurrieron en los sometidos a DBP. El 13,2% (n=29) presentaron fracturas óseas, la mayoría en zonas típicas osteoporóticas, con una tasa de incidencia del 19,6 por 1000 personas-año de seguimiento (IC 95%; 1,3 – 2,7), y prevalencia del 13,4% (IC 95% 8,9 – 18,0). Los sujetos fracturados tenían cifras más elevadas de PTH y fosfatasa alcalina ($p < 0,05$ los primeros 5 años postcirugía), con niveles inferiores de vitamina D ($p = ns$)

Previo a la cirugía, hasta el 66,5% de los pacientes presentaba deficiencia de vitamina D (25-OH-D < 30 ng/ml), el 41,1% tenían niveles elevados de parathormona (PTH > 65 pg/ml), y el 9,9% tenía niveles de calcio por debajo de lo normal. Tras la intervención, los sujetos presentaban niveles más bajos de calcio, aunque dentro de parámetros normales, con un rango de hipocalcemia entre 2,2 y 16,9%, siendo más bajos en los sometidos a DBP ($p = 0,000$). Los niveles medios de vitamina D permanecieron en rango bajo durante todo el seguimiento: entre el 65-70% presentaba niveles < 30 ng/ml, a pesar de la suplementación con vitamina D. En cuanto a la PTH: presentó una elevación de forma mantenida, estando por encima del rango de normalidad entre el 54,6 – 81,9% de los sujetos, indistintamente de la técnica utilizada, aunque los sometidos a DBP presentaron niveles más elevados de PTH y más bajos de vitamina D los primeros 2 años postquirúrgicos ($p < 0,05$).

Un porcentaje elevado de sujetos mantienen los niveles de PTH > 65 pg/ml a pesar de niveles normales de vitamina D (> 30 ng/ml), con aumento paulatino en los primeros 4 años postcirugía, oscilando entre el 27,4 y 44,0%, demostrando su relación con niveles más bajos de calcio ($p < 0,05$) en comparación a los que presentaban PTH en rango normal. Los marcadores de remodelado óseo, β Crosslaps y osteocalcina, presentaron un aumento importante sobre todo en el primer año postquirúrgico, aumentando sus niveles hasta un 285% y 248% respectivamente, en comparación con los niveles prequirúrgicos, siendo más notorio en los sometidos a DBP ($p < 0,05$).

Se objetiva una pérdida de masa ósea: densidad (gr/cm^2), del -6,7% en columna lumbar, -7,4% en cuello femoral, y -10,0% en cadera total al año postquirúrgico. La disminución de masa ósea (densidad y T-score) en columna lumbar fue similar en las 2 técnicas, pero en cadera total tenían una menor pérdida los sometidos a GVL vs DBP: 6,1 vs 11,2 %, $p = ns$.

CONCLUSIONES

La cirugía bariátrica, asocia importantes cambios en el metabolismo óseo, principalmente las técnicas malabsortivas como lo es la DBP, pudiendo producir un hiperparatiroidismo secundario a malabsorción de calcio y déficit de vitamina D, produciendo una mayor fragilidad ósea y aumentando el riesgo de fracturas. Es importante asegurar una ingesta de calcio y vitamina D suficiente en estos pacientes y, la evaluación del riesgo de fracturas debe formar parte de la atención al paciente sometido a CB.

Palabras clave: obesidad mórbida, cirugía bariátrica, fracturas óseas, metabolismo óseo, densitometría ósea

Summary

INTRODUCTION

Morbid obesity is a chronic disease, becoming a major health problem. Bariatric surgery is considered to be an effective treatment for this pathology. However, it is not free of complications. In addition to weight loss, nutritional and metabolic deficiencies are frequently observed, especially in techniques with malabsorptive components, such as biliopancreatic diversion (BPD). Nutritional deficiencies include fat-soluble malabsorption and fat-soluble vitamins, as well as other micronutrients such as calcium. As a consequence, alterations in bone mineral metabolism can develop with impact on bone mass reduction, increased remodeling and bone mineralization disorders. The pathophysiology and long-term clinical effect of these are not well known.

OBJECTIVES

- Determine the risk of osteoporotic fracture in patients with morbid obesity after performing bariatric surgery.
- Identify changes in bone metabolism after bariatric surgery in morbidly obese patients.

METHODS

A retrospective observational study was performed including patients diagnosed with morbid obesity who underwent bariatric surgery as a treatment for morbid obesity in the University Hospital of León during the period between January 1998 and December 2016.

RESULTS

A total of 352 patients were studied, 76.7% (n=270) were women, the mean age was 43.2 (10.4) years. The average BMI was 49.4 (7.02) kg/m². BPD was performed in 90.6% of the subjects. After the surgical intervention, the %EBMIL, %WL and %EWL ranged from 66.3-73.2%; 34.0-37.3% and; 52.5-66.9%, respectively.

Bone fractures, evaluated in 216 subjects, were suffered only in patients who underwent BPD. 13.2% (n=29) presented bone fractures, mostly in typical osteoporotic areas, with an incidence rate of 19.6 per 1000 person-years of follow up (95% CI; 1.3-2.7), and a prevalence of 13.4% (95% CI 8.9-18.0). Fracture patients had higher levels of PTH and alkaline phosphatase ($p<0.05$ the first 5 years after surgery), with lower levels of vitamin D ($p=ns$).

Prior to surgery up to 66.5% of patients had vitamin D deficiency (25-OH-D <30 ng/ml), 41.1% had elevated parathormone levels (PTH >65 pg/ml), and 9.9% had calcium below normal. After surgery, the subjects presented lower levels of calcium, although within normal parameters, with a range of hypocalcemia between 2.2 and 16.9%, being lower in those undergoing BPD ($p=0.000$). The average levels of vitamin D remained low during the entire follow-up: between 65-70% had levels <30 ng/ml, despite vitamin D supplementation. Regarding PTH: it presented a sustained elevation, being above the normal range between 54.6-81.9% of the subjects, regardless of the technique used. Although those undergoing BPD had higher levels of PTH and lower vitamin D the first 2 years after surgery ($p<0.05$).

A high percentage of subjects who maintained PTH >65 pg/ml was observed despite normal levels of vitamin D (>30 ng/ml), with gradual increase in the first 4 years after surgery, ranging from 27.4 to 44.0%, indicating its relationship with lower calcium levels ($p<0.05$) compared to those with normal PTH. Bone remodeling markers, β Crosslaps and osteocalcin, showed a significant increase especially in the first post-surgical year, increasing their levels up to 285% and 248% respectively, compared to pre-surgical levels, being more noticeable in those undergoing BPD ($p<0.05$).

A loss of bone mass was observed: density (gr/cm^2), -6.7% in the lumbar spine, -7.4% in the femoral neck, and -10.0% in the total hip after the post-surgical year. The decrease in bone mass (density and T-score) in the lumbar spine was similar with the two techniques utilized. Although in total hips, those undergoing LSG vs BPD had lower loss: 6.1 vs. 11.2%, $p=ns$.

Conclusions

Bariatric surgery, mainly malabsorptive techniques such as BPD, associate important changes in bone metabolism; consequently producing a hyperparathyroidism secondary to calcium malabsorption and vitamin D deficiency, leading to the increase in bone fragility and risk of fractures. It is essential to ensure a sufficient calcium and vitamin D intake in these patients. Likewise, the assessment of the risk of fractures should be part of the care in patients undergoing BS.

Keywords: severe Obesity, bariatric surgery, Fractures risk, Bone fractures Bone metabolism, Bone densitometry

Difusión de resultados

Comunicaciones a congresos nacionales como primera firmante:

- Evolución del metabolismo óseo a largo plazo en pacientes con obesidad mórbida tras cirugía bariátrica mediante derivación biliopancreática. Congreso SEEN 10/2016.
- Incidencia y prevalencia de fracturas óseas tras cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida. Congreso SCLEDyN 10/2016.
- Evolución de la parathormona (PTH) en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica mediante derivación biliopancreática (DBP), Congreso SCLEDyN 10/2017. Premio como mejor comunicación presentada.
- ¿La cirugía bariátrica puede incrementar el riesgo de fracturas osteoporóticas? Congreso SEEN 10/2017

Artículos publicados como autora principal:

- Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Biliopancreatic Diversion After 10 Years of Follow-up, and Relationship with Vitamin D and Serum Calcium. Obes Surg. 2019 Mar;29(3):999-1006. doi:[10.1007/s11695-018-03624-3](https://doi.org/10.1007/s11695-018-03624-3)

I. INTRODUCCION

1. OBESIDAD: un gran problema de salud

Hasta hace muy poco, la obesidad no era reconocida como una enfermedad, *The American Medical Association* (AMA) la reconoció como patología en 2013 y en el 2014 se votó a favor de la resolución H-440.842 sobre el acceso de los pacientes con obesidad a la continuidad de cuidados con múltiples modalidades de tratamiento basados en la evidencia (conductual, psicosocial, farmacológico, nutricional y quirúrgico)⁽¹⁾. En las últimas décadas, esta patología se ha convertido en un problema de salud a escala mundial. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la sobrecarga ponderal es el quinto factor de riesgo de mortalidad en el mundo, estimándose en torno a 2,8 millones de muertes al año. Un índice de masa corporal (IMC) elevado es uno de los ocho factores de riesgo responsables del 61% de la mortalidad cardiovascular y más del 75% de la mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca, la principal causa de mortalidad en el mundo⁽²⁾.

Morbimortalidad

El aumento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con obesidad se conoce desde los tiempos de Hipócrates hace más de 2500 años. El aumento de la morbimortalidad es la justificación médica principal para estimular la pérdida de peso en las personas obesas. En el análisis de los datos del *Prospective Studies Collaboration*⁽²⁾, en el cual incluyen datos de 57 estudios realizados en Europa Occidental y Estados Unidos, se observó que cada 5 kg/m² de aumento en el valor del IMC se asociaba con aumento del 30% en la mortalidad global; del 40% por mortalidad cardiovascular, entre 60 y 120% por Diabetes Mellitus (DM), enfermedad renal y hepática; del 10% por enfermedad neoplásica, y del 20% por problemas respiratorios. Los resultados de este estudio también reflejaban que para valores de IMC entre 30 y 35 kg/m², la supervivencia media se reduce entre 2-4 años, y para valores entre 40-45 kg/m², la reducción es de 8 a 10 años, comparables a los efectos de fumar tabaco⁽²⁾, así mismo, cuanto mayor sea el IMC, mayor es el riesgo de la morbimortalidad⁽³⁾.

En la actualidad, múltiples ensayos han demostrado los efectos beneficiosos de la pérdida de peso en pacientes con obesidad mórbida y factores de riesgo cardiovasculares⁽⁴⁻⁶⁾, además de beneficios adicionales como son la disminución de apnea del sueño, de la depresión y de la mejoría en la calidad de vida, sobre todo con respecto al funcionamiento físico y movilidad diaria⁽⁷⁾.

1.1. Definición y clasificación

Hoy en día, es bien conocida la participación de múltiples factores etiopatogénicos relacionados con la obesidad, dentro de los cuales se encuentran la influencia ambiental junto con la genética. En los últimos años se han incorporado nuevos protagonistas en esta patología, como son los disruptores endocrinos y la microbiota intestinal, entre otros. (figura 1.)



Figura 1. Factores asociados con la obesidad

La obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa que supone un riesgo añadido para la salud. La forma más consensuada para su definición es el IMC (kg/m^2). En la siguiente tabla se describen los criterios de diferentes sociedades para su clasificación:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de obesidad mórbida.⁽⁸⁾

Criterios para definir la obesidad en grados en adultos según el IMC según la SEEDO y otros organismos				
Categoría	Valores límite del IMC (kg/m ²)			
	SEEDO	ASBS-SECO	OMS	
			Punto de corte principal	Punto de corte adicional
Peso insuficiente	< 18,5		< 18,5	< 18,5
Normo peso	18,5-24,9		18,50-24,90	18,50-22,99 23,00-24,99
Sobrepeso grado I	25,0-26,9	25,0-26,9	25,00-29,99	25,00-27,49
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9	27,0-29,9		27,50-29,99
Obesidad tipo I	30,0-34,9	30,0-34,9	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99
Obesidad tipo II	35,0-39,9	35,0-39,9	35,00-39,99	35,00-37,49 37,50-39,99
Obesidad tipo III (mórbida)	40,0-49,9	40,0-49,9	≥ 40	≥ 40
Obesidad tipo IV (extrema)	≥ 50	50,0-59,9		
Obesidad tipo V (súper-superobesidad)		≥ 60		

ASBS: American Society for metabolic and Bariatric Surgery; OMS: Organización Mundial de la Salud; SECO: Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y Enfermedades Metabólicas; SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

La OMS considera como obesidad mórbida, obesidad severa u obesidad clase III cuando el IMC es > 40 o > 35 y asociado a comorbilidades significativas. El comité experto de la misma también considera que el IMC puede no corresponderse con los mismos grados de adiposidad en las diferentes poblaciones, debido a las diferentes proporciones corporales. Aunque el IMC presenta una buena relación con el riesgo cardiovascular, no es capaz de detectar a todos los individuos con un exceso de grasa corporal, especialmente en personas musculadas y ancianas, y este exceso de grasa es el responsable de la mayoría de los problemas de salud asociados a la obesidad⁽⁸⁾. Ambrosí et al.⁽⁹⁾ en su estudio hacían referencia a que quizás no fuera suficiente el uso del IMC como parámetro indicativo de riesgo cardiovascular en pacientes con sobrepeso u obesidad proponiendo como alternativa determinar la composición

corporal para poder asociar el porcentaje de masa grasa (PMG) con el riesgo cardiovascular. En función del porcentaje de grasa se puede clasificar al individuo como:

- Sobrepeso: PMG 20,1 – 24,9 en hombres y 30,1 – 34,9 en mujeres
- Obesidad: PMG \geq 25 en hombres y \geq 35 en mujeres.

1.2. Intervención terapéutica

El tratamiento de esta patología es de vital importancia para la prevención o la mejoría de sus comorbilidades asociadas, lo cual puede beneficiar al paciente de una disminución del riesgo de muerte prematura.

La obesidad es un problema complejo, cuyo abordaje requiere la consideración de múltiples variables que pueden resumirse en 5 objetivos⁽¹⁰⁾:

- ❖ Tratar la causa desencadenante, si existe
- ❖ Reducción razonable del peso corporal
- ❖ Mantenimiento del peso conseguido
- ❖ Prevención de comorbilidades
- ❖ Mejora de las comorbilidades existentes

Lo primero que se debe realizar es una adecuada intervención terapéutica, que incluya una buena historia clínica y exploración física completa, posteriormente las pruebas complementarias que se precisan para el estudio de las comorbilidades. A partir de los datos obtenidos se debe plantear la estrategia a seguir estableciendo terapias en distintos puntos, los cuales se recogen en la tabla 2.

Tabla 2. Intervención terapéutica en la obesidad

Dieta
Psicoterapia y tratamiento conductual
Ejercicio físico
Tratamiento farmacológico
Cirugía

La inclinación hacia una u otra opción depende múltiples factores, sobre todo grado de obesidad, edad, estado de salud general, equilibrio mental y motivaciones del paciente, aunque lo más habitual es combinar varias alternativas. Por ello, el tratamiento debe ser individualizado en función de cada paciente, siendo los principales elementos básicos la dieta y el ejercicio físico (Tabla 3).

Una vez identificados los sujetos, se debe evaluar el estado de riesgo general, incluyendo la determinación del grado de sobre peso (IMC), la presencia de obesidad abdominal (circunferencia de la cintura), factores de riesgo cardiovasculares [por ejemplo, hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemia ...] o comorbilidades (por ejemplo, apnea del sueño, esteatosis hepática no alcohólica ...). La relación entre el IMC y el riesgo asociado permite identificar el objetivo para la intervención de la pérdida de peso⁽¹¹⁾:

- ❖ **Riesgo bajo o nulo:** IMC entre 20 – 25 kg/m² se asocia con o ningún aumento del riesgo a menos que la circunferencia abdominal este aumentada.
- ❖ **Riesgo bajo:** IMC de 25 – 29,9 kg/m² sin factores de riesgo cardiovascular u otras comorbilidades asociadas. Deben recibir consejos sobre la prevención de aumento de peso (hábitos alimentarios y actividad física).
- ❖ **Riesgo moderado:** IMC entre 25 – 29,9 kg/m² con ≥ 1 factores de riesgo cardiovascular o IMC de 30 – 34,9 kg/m². Se beneficiarían de cambios en la dieta, actividad física, terapia conductual y para algunos la terapia farmacológica.
- ❖ **Riesgo alto o muy alto:** IMC de 35 – 40 kg/m² / > 40 kg/m², los pacientes en esta categoría deben recibir el tratamiento más agresivo: intervención en el estilo de vida, tratamiento farmacológico, cirugía bariátrica...).

Tabla 3. Criterios de intervención terapéutica según IMC y comorbilidades⁽¹²⁾

IMC (kg/m ²)	Intervención quirúrgica	
18,5 – 22	No justificada	Consejos sobre alimentación saludable y actividad física.
22 – 24,9	No justificada, salvo en caso de aumento superior a 5kg/año y/o FRCV asociados	Reforzar consejos sobre alimentación saludable. Fomentar la actividad física.
25 – 26,9	No justificada si el peso es estable, la distribución de la grasa es periférica y no hay enfermedades asociadas. Justificada si hay FRCV y/o distribución central de la grasa.	Consejos dietéticos. Fomentar la actividad física. Controles periódicos.
27 – 29,9	Objetivo: Pérdida del 5 – 10% del peso corporal	Alimentación hipocalórica. Fomentar la actividad física. Cambios estilo de vida. Controles periódicos. Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses.
30 – 34,9	Objetivo: Pérdida del 10% del peso corporal Control y seguimiento en unidad de obesidad si coexiste comorbilidades graves	Alimentación hipocalórica. Fomentar la actividad física. Cambios estilo de vida. Controles periódicos. Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses.
35 – 39,9	Objetivo: Pérdida > 10% del peso corporal Control y seguimiento en unidad de obesidad	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior. Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica si hay comorbilidades graves.
> 40	Objetivo: Pérdida ≥ 20% del peso corporal Control y seguimiento en unidad de obesidad	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior. Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica.

FRCV: factores de riesgo cardiovasculares. DMBC: dietas de muy bajo contenido calórico.

El tratamiento inicial de los pacientes que se pueden beneficiar de la pérdida de peso debe ser integral, realizando una combinación de la dieta, ejercicio físico y modificación conductual. Todos deben recibir asesoramiento sobre la dieta y el tipo de ejercicio y las metas de pérdida de peso a conseguir. El componente conductual es muy importante, ya que facilita la adherencia y la buena respuesta a los tratamientos empleados.

1.2.1. Tratamiento dietético

Este proceso siempre debe constituir el pilar básico y obligatorio, independiente de otras decisiones terapéuticas adicionales, teniendo en cuenta que no quede como el único tratamiento, sino que forme parte de él. Dado que el objetivo es mantener la reducción de peso a largo plazo, el tratamiento dietético debe ser de por vida. Con relación al contenido de macronutrientes, existe una marcada controversia entre la distribución más apropiada de los mismos. Hay que tener en cuenta, que el plan de alimentación debe ser individualizado para que esta sea compatible con el paciente y se pueda obtener una reducción de peso adecuada. La OMS en sus recomendaciones sobre el tratamiento dietético y la obesidad⁽¹³⁾ estipula que existe suficiente evidencia que acredita la eficacia en la pérdida de peso de las dietas: hipocalóricas, bajas en grasas con reducción calórica o bajas en grasas sin reducción calórica. También reconoce la eficacia de las dietas muy bajas en calorías para la pérdida de peso a corto plazo en algunos pacientes.

Diferentes sociedades científicas estadounidense como la American Diabetes Association (ADA), North American Association for the Study of Obesity, National Heart, Lung, and Blood Institute recomiendan un abordaje dietético con una reducción en la ingesta calórica de 500 a 1,000 kcal respecto a las necesidades calóricas, siguiendo el esquema de una dieta hipocalórica convencional⁽¹⁴⁾. También se advierte la ineficacia a largo plazo de las dietas muy hipocalóricas y sus posibles efectos nocivos. En la zona europea, la European Association for the Study of Obesity coincide con las recomendaciones estadounidenses sobre una reducción calórica entre 500 y 1,000 kcal, reservando así las dietas de muy bajo contenido hipocalórico para casos muy específicos y siempre bajo la supervisión de un especialista⁽¹⁵⁾. El instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) británico y las guías españolas de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición o de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad también recomiendan la dieta hipocalórica con una disminución en el porcentaje de grasas^(12,16,17). Como vemos, las mayorías de las diferentes sociedades mantienen las recomendaciones de las dietas hipocalóricas tradicionales.

Con respecto a las dietas hipocalóricas hay que tener en cuenta que una disminución rápida del peso corporal, conlleva obligatoriamente a una mayor proporción de pérdida de masa muscular, lo cual lógicamente no debe ser el objetivo de ningún programa de adelgazamiento. Un objetivo razonable puede ser la pérdida del 10% del peso en 6 meses y a partir de ahí, replantearse nuevas metas, sobre todo, con especial énfasis en la no recuperación del peso perdido. Los autores del documento de consenso de las sociedades FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética; y la SEEDO⁽¹⁵⁾) entienden que el tratamiento dietético de la obesidad debería cumplir una serie de condiciones que se incluyen en la tabla 4.

Tabla 4. Condiciones dietéticas del tratamiento de la obesidad ⁽¹⁸⁾

Disminuir la grasa corporal preservando al máximo la masa grasa
Ser realizable por un espacio de tiempo prolongado
Ser eficaz a largo plazo (mantener la pérdida de peso)
Ha de prevenir futuras ganancias de peso
Conllevar una función de educación alimentaria que destierre errores y hábitos de alimentación inadecuados
Disminuir los factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad (HTA, dislipemia, prediabetes o DM)
Mejorar otras comorbilidades vinculadas al exceso de peso (apnea del sueño)
Inducir una mejoría psicósomática, con recuperación de la autoestima
Aumentar la capacidad funcional y la calidad de vida

A la hora de realizar las prescripciones dietéticas hay que tener en cuenta, que una dieta inadecuada puede ser ineficaz para alcanzar el objetivo propuesto. Por lo tanto, siempre se deben ponderar los diferentes aspectos propuestos y no limitarse solo a la cuantificación de la pérdida de peso. Dentro de los diferentes tipos de dietas se encuentran:

- ❖ **Hipocalóricas equilibradas:** son las más recomendadas, de forma fisiológica es la solución más razonable para perder peso, son las llamadas “no carenciales”. Suelen aportar entre 1,200 y 1,500 kcal/día.

- ❖ **Hipocalóricas desequilibradas:** se caracteriza por el desequilibrio entre macronutrientes; hay que ser cautos con este tipo de dietas, puesto que pueden inducir estados carenciales de nutrientes y tener efectos nocivos en el organismo. Incluyen dietas con las siguientes características:
 - Alto contenido en proteínas y grasas y baja en hidratos de carbono (<20%).
 - Bajas en grasas (20-25%) y altas en proteínas (40-45%).
 - Altas en hidratos de carbono; bajas en proteínas (25 g) y grasas (<10%).
- ❖ **Muy bajo contenido calórico:** suelen suministrar unas 600-800 kcal/día. Aunque se pueden realizar con alimentos naturales, pueden conducir a déficits de vitaminas y minerales, por lo cual en ocasiones se plantean con preparados farmacéuticos formulados para este tipo de dieta.
- ❖ **Dietas pintorescas:** se caracterizan por tener un denominador común “sembrar ilusiones y recoger decepciones”⁽¹⁹⁾. Los pacientes buscan en ellas una mayor pérdida de peso, en el menor tiempo posible y con un mínimo de esfuerzo, ignorando los posibles riesgos que puedan ocasionar en su salud.

El seguimiento continuo por el médico y el paciente son esenciales para el éxito del tratamiento. Las visitas con el médico o dietista deben programarse a intervalos regulares para evaluar los obstáculos y discutir el siguiente paso. Si la pérdida de peso es inferior al 5% en los primeros seis meses, se deberá cambiar el planteamiento terapéutico.

1.2.2. Abordaje conductual

Es una piedra angular en el tratamiento de la obesidad. Su principal objetivo es ayudar a los pacientes a aceptar los cambios a largo plazo en su conducta alimentaria mediante la modificación dietética establecida, en el ejercicio físico y, sobre todo, en el control de los estímulos ambientales que desencadenan la necesidad o ansiedad de aumentar la ingesta de alimentos. El abordaje conductual en el tratamiento de la obesidad, no solo requiere una máxima comprensión de la patología, sino también del estado a nivel individual de las barreras que cada persona tiene para enfocar el problema con cierto éxito. Si se tienen en cuenta estas consideraciones, se pueda facilitar el cambio de hábitos y del estilo de vida. Es evidente que, en el entorno actual,

no siempre es factible contar con profesionales experimentados que aborden de manera interdisciplinar todos los aspectos nutricionales, psicosociales, económicos y laborales a los que se enfrentan los pacientes obesos a la hora de realizar el cambio deseado⁽²⁰⁾. En la terapia conductual se debe conseguir una participación activa del paciente, a través de la motivación personal, psicoeducación y entrevista motivacional. Los principios básicos que debe tener la entrevista motivacional deben ser:

- ❖ Expresar simpatía
- ❖ Crear una discrepancia
- ❖ Evitar discusión
- ❖ Darle un giro a la resistencia
- ❖ Fomentar la autoeficacia

1.2.3. Ejercicio físico

El ejercicio físico es un punto clave en este aspecto e igual de importante es el tipo de ejercicio escogido, puesto que no todas las estrategias en este sentido tienen la misma eficacia⁽²¹⁾. En este acápite hay que dejar claro varios conceptos **“puesto que no todo es lo mismo”**⁽¹²⁾.

- ❖ Actividad física: movimiento muscular cotidiano.
- ❖ Ejercicio físico: actividad física realizada de forma estructurada, planeada y repetitiva.
- ❖ Actividad deportiva: ejercicio físico que sigue unas normas generalmente hechas con fines competitivos.
- ❖ Forma física: es el conjunto de beneficios obtenidos tras realizar el ejercicio físico.

El tipo de ejercicio se debe adaptar a las condiciones físicas de los pacientes; su planificación vendrá definida por varios componentes que deben ser controlados y modificados en adecuada combinación, para así poder garantizar adaptaciones saludables y permanentes. Entre estos componentes se consideran:

- ❖ La selección del ejercicio
- ❖ La frecuencia e intensidad del entrenamiento
- ❖ La recuperación y metodología de entrenamiento
- ❖ Adherencia al ejercicio físico

El ejercicio físico ha demostrado una relación modesta con la pérdida de peso en los pacientes con obesidad, pudiendo disminuir la grasa abdominal y aumentar el rendimiento cardiocirculatorio (tabla 5). Un programa de mantenimiento es casi imprescindible para dificultar la recuperación del peso perdido^(22,23).

Tabla 5. Efectos beneficiosos del ejercicio físico

Aumento del HDL-C y disminución de los triglicéridos.
Mejoría de la tolerancia a la glucosa debido al aumento de la sensibilidad a la insulina.
Mejoría cardiocirculatoria, por descenso de la presión arterial y la frecuencia cardiaca.
Aumento del gasto energético basal y total.
Cambios en la composición corporal, con menor pérdida de masa magra.
Modulación del apetito y de los hábitos alimentarios.
Mejoría del estado físico y psicológico.

1.2.4. Tratamiento farmacológico

La terapia farmacológica puede ser un componente útil en el régimen de tratamiento de los sujetos con obesidad mórbida. Este suele ser demandado por los pacientes como primera y única opción, con la intención de que se convierta en la solución mágica a sus problemas. Sin embargo, la historia de estos fármacos ha sido todo un desafío porque ninguno ha sido capaz de demostrar una relación beneficio/riesgo a largo plazo. Teóricamente los fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad deben actuar sobre algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en esta enfermedad, existiendo tres posibles vías de acción: a) control de apetito; b) disminución de la absorción; y c) aumento del gasto metabólico.

Dicho tratamiento estaría indicado en:

- ❖ IMC ≥ 30 kg/m²
- ❖ IMC ≥ 27 kg/m² y factores de riesgo asociados
- ❖ Como parte del mantenimiento del peso; integrado por dieta, actividad física y terapia conductual.

Los fármacos actualmente autorizados para el tratamiento del exceso de peso por la European Medicines Agency (EMA) en España son:

- ❖ Orlistat (Tetrahidrolipstatina)
- ❖ Saxenda® (Liraglutida)
- ❖ Mysimba® (bupropion / naltrexona)

La pérdida de peso con liraglutida 3,0 oscila entre 5,7-8%, con ventajas cardiometabólicas⁽²⁴⁾, el bupropion/naltrexona consigue pérdidas de peso del 5,4-8,1% y puede ser útil para pacientes con síntomas depresivos⁽²⁵⁾.

Los tratamientos convencionales basados en cambios del estilo de vida alcanzan, en el mejor de los casos, pérdidas del 50-10% del peso inicial en 6-12 meses, pero la adherencia a los tratamientos es escasa, y la recuperación del peso es la norma a largo plazo. En este escenario, los fármacos proporcionan una pérdida de peso entre el 10-15% del peso inicial, cubriendo el hueco entre los resultados obtenidos con los cambios del estilo de vida⁽²⁶⁾. Las principales limitaciones de estos fármacos es que no son susceptibles de financiación por el sistema nacional de salud en España, y si este es bien tolerado se debe utilizar de forma crónica para mantener sus beneficios.

1.3. Cirugía de la obesidad o cirugía bariátrica

Los procedimientos quirúrgicos para el manejo de la obesidad se denominan de forma colectiva como cirugía metabólica o cirugía bariátrica. El término cirugía bariátrica procede de las palabras griegas “baros” que significa peso y “iatrikos” que significa medicina. La cirugía bariátrica (CB) es un tratamiento efectivo y con buena aceptación para los pacientes con obesidad mórbida, sobre todo en aquellos que han presentado múltiples fracasos a tratamientos convencionales dirigidos por especialistas. El tratamiento dietético junto a modificaciones en el estilo de vida, ejercicio y terapia conductual, así como el tratamiento coadyuvante con fármacos, consiguen pérdidas de peso de alrededor del 10% a medio plazo. Sin embargo, estos tratamientos a largo plazo pueden tener resultados desalentadores, pues la práctica totalidad de los que han intentado perder peso vuelve a recuperarlo en un plazo inferior a 5 años⁽²⁷⁾. Esto hace que actualmente, la cirugía bariátrica sea el único tratamiento que puede mejorar esta expectativa a largo plazo y justifique su aplicación. En las diferentes revisiones

sistemáticas y metaanálisis de ensayos aleatorizados^(28,29) donde se comparan los procedimientos quirúrgicos frente a los no quirúrgicos en el tratamiento de la obesidad mórbida, se confirma que la cirugía es un tratamiento altamente coste-efectivo tanto en pérdida de peso como en disminución de comorbilidades, con una disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa.

En la revisión Cochrane realizada por Colquitt y cols.⁽²⁹⁾ concluyeron que el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida no solo consigue una mayor pérdida ponderal, sino también una disminución de comorbilidades, mejorando así la calidad de vida de los pacientes. En el metaanálisis realizado por Buchwald et al.^(30,31) se agruparon 136 estudios y más de 22,000 pacientes y se observó que la media de exceso de peso perdido tras la CB fue del 61,2% a los 2 años, siendo estos datos independientes del tipo de técnica quirúrgica utilizada, además de una mejoría o desaparición del 70-80% de las comorbilidades asociadas (como la DM-2, HTA, Apnea obstructiva del sueño). El Swedish Obese Subjects trial (SOS trial)⁽³²⁻³⁴⁾, comparó de forma prospectiva la pérdida de peso y la resolución de comorbilidades y mortalidad en un total de 4047 pacientes sometidos a CB en Suecia y concluyeron que la pérdida de peso es superior en un 25% al tratamiento médico convencional, siendo estos resultados similares a los trabajos anteriormente descritos. Por último, en 2016 se publicó un estudio realizado en el Complejo Asistencial Universitario de León, por Ballesteros MD y cols.⁽³⁵⁾ en el que se incluyeron 299 pacientes sometidos a derivación biliopancreática (DBP) con seguimiento a 10 años tras la cirugía. Se observó una pérdida de hasta el 65 % del exceso de peso, con resolución de las comorbilidades asociadas, concluyendo que la DBP es una técnica efectiva para la pérdida de peso, mejorando así la calidad de vida y con desaparición de las enfermedades relacionadas con la obesidad.

1.3.1. Indicaciones de cirugía bariátrica

En sus inicios, este procedimiento se realizaba cuando el peso excedía en 45 kg o el 100% el peso ideal. A partir de 1991, el National Institutes of Health (*NIH*) consideró que los pacientes con obesidad deberían ser candidatos a CB cuando el IMC fuese $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ asociado a comorbilidades mayores y que, además de estas condiciones, deben cumplir los criterios recogidos en la tabla 6.

Tabla 6. Criterios de selección de los pacientes para CB⁽²⁷⁾.

-
- ❖ Edad entre 18 y 60 años
 - ❖ IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² asociado a comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
 - ❖ Que la obesidad mórbida esté establecida al menos 5 años.
 - ❖ Fracasos continuados a tratamientos conservadores de estilo de vida debidamente supervisados.
 - ❖ Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad
 - ❖ Estabilidad psicológica:
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenias, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).
 - ❖ Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso en la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados
 - ❖ Capacidad para comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal
 - ❖ Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía, con capacidad personal de llevarlas a cabo o apoyo social y familiar que contribuya a garantizar una adecuada adherencia.
 - ❖ Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).
 - ❖ Evitación de la gestación al menos durante el primer año postcirugía en el caso de las mujeres en edad fértil.
-

Para asegurar el éxito de este procedimiento, se debe realizar una estricta valoración previa por parte de un equipo multidisciplinar, el cual debe estar integrado por:

- ❖ Especialistas en Endocrinología y Nutrición
- ❖ Psiquiatras
- ❖ Cirujanos
- ❖ Dietistas

Solo se llevará a cabo el procedimiento en pacientes motivados, informados y dispuestos a colaborar en el seguimiento postoperatorio a largo plazo.

1.3.2. Técnica quirúrgica

La elección de la técnica quirúrgica dependerá de las características del paciente, principalmente de su patrón alimentario y del peso corporal, teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas y el riesgo quirúrgico de cada una de las técnicas. El abordaje laparoscópico debería ser el de elección. La técnica ideal debe cumplir los siguientes requisitos^(36,37):

- ❖ Ser segura, con morbilidad inferior al 10% y mortalidad inferior al 1%
- ❖ Ser efectiva: pérdida del exceso de peso > 50% en más del 75% de los pacientes (IMC final < 35 kg/m² o hasta 40 kg/m² en superobesidad).
- ❖ El número de revisiones debe ser inferior al 2% al año
- ❖ Debe ser reproducible y ofrecer buena calidad de vida provocando los mínimos efectos secundarios.

Los procedimientos quirúrgicos actúan en la pérdida de peso a través de 2 mecanismos fundamentales: 1) Restricción; y 2) Malabsorción, algunos pueden tener un componente mixto. (tabla 7, figuras 2 y 3).

Tabla 7. Tipos de técnicas de CB⁽³⁸⁾.

Restictiva	Malabsortiva	Mixtas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Banda gástrica ajustable ▪ Gastrectomía vertical laparoscópica ▪ Gastroplastia tubular aplicada 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Derivación biliopancreática ▪ Cruce duodenal ▪ Bypass yeyunoileal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bypass gástrico en Y de Roux

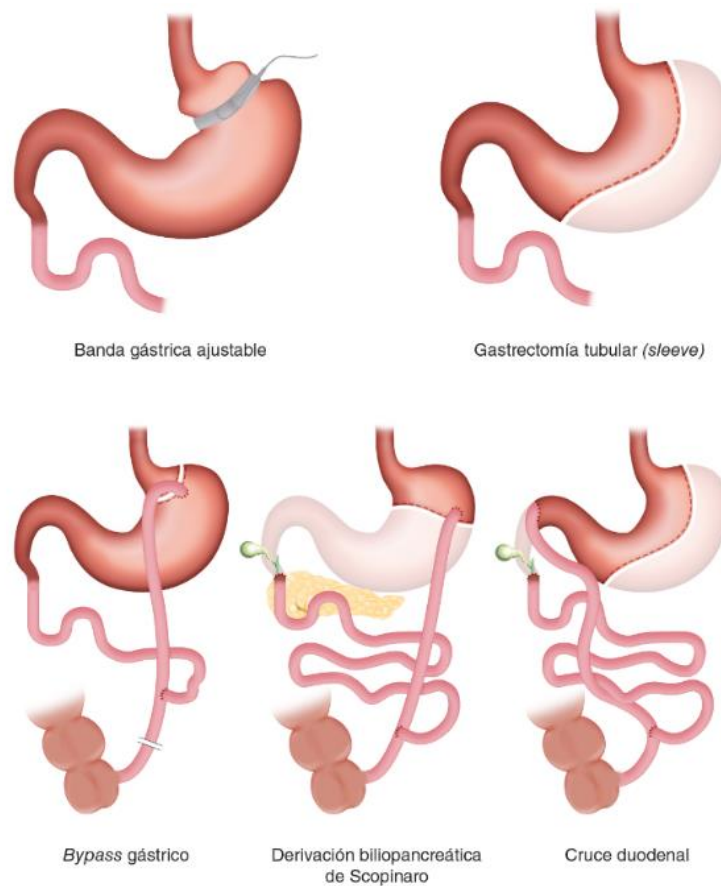


Figura 2. Tipos de técnicas de CB⁽³⁹⁾.

La pérdida total de peso y el tiempo en alcanzar el peso mínimo, así como su mantenimiento a largo plazo, va a depender de factores como: peso inicial, grado de restricción o malabsorción, o el seguimiento.

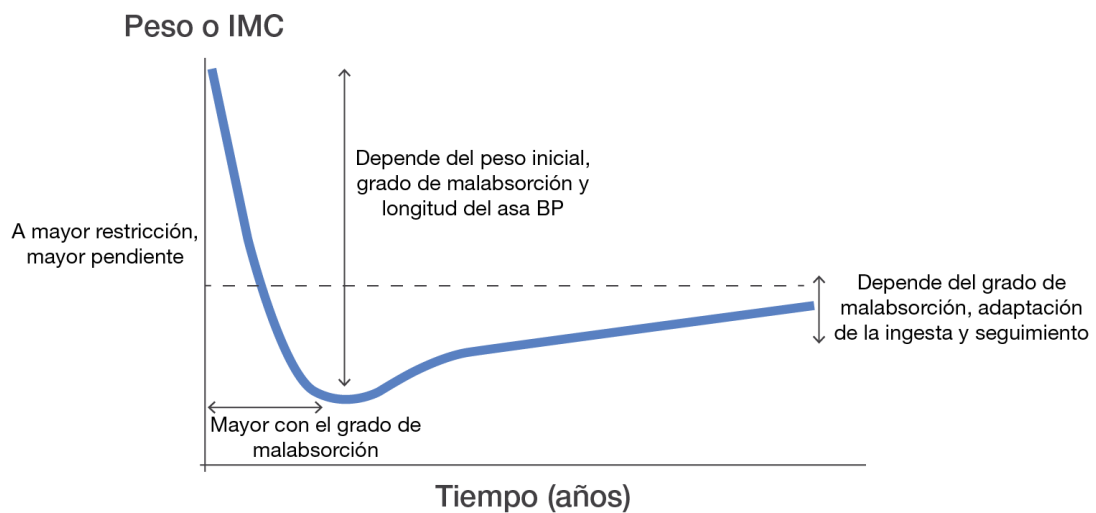


Figura 3. Evolución del peso tras CB⁽³⁹⁾.

1.3.3. Técnicas restrictivas

En 1980, Molina en Houston y Kolle en Noruega presentaron una nueva técnica de CB que consistía en rodear la parte superior del estómago con una banda. Posteriormente en 1985 Kuzmak⁽⁴⁰⁾ colocó la primera banda ajustable realizando una modificación en la técnica de Molina. A partir del 1993, Belachew⁽⁴¹⁾ y Cadiere⁽⁴²⁾ presentaron un nuevo diseño de bandeleta colocada mediante abordaje laparoscópico. Estas técnicas limitan la ingesta de alimentos mediante la reducción de la capacidad gástrica, siendo de las técnicas más utilizadas en la actualidad debido a que tienen menos riesgo y pueden ser reversibles. Producen una pérdida de peso más paulatina y modesta en relación con las otras técnicas quirúrgicas. Dentro de estas técnicas se encuentran:

- ❖ Banda gástrica ajustable
- ❖ Gastrectomía vertical laparoscópica
- ❖ Gastroplastia tubular aplicada

Banda gástrica ajustable

Es la opción quirúrgica más sencilla dentro de la CB. Se realiza una implantación mediante cirugía abierta o laparoscópica de una banda que rodea la parte superior del cuerpo gástrico, adoptando la forma de reloj de arena. (figura 4). Esta técnica se podría considerar en pacientes con elevado riesgo quirúrgico y/o sujetos con IMC < 40 kg/m² con comorbilidades graves asociadas, ya que es menos agresiva en comparación con el resto.



Figura 4. Banda gástrica ajustable

Adaptada y modificada del Manual de Endocrinología y Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)⁽³⁹⁾

Indicaciones⁽⁴³⁾:

- ❖ Buen entendimiento de la fisiopatología de la restricción y compromiso del paciente a cumplir las recomendaciones a largo plazo.
- ❖ Buena adherencia al cambio de hábitos alimentarios.
- ❖ En pacientes con patrón alimentario de sobreingesta, excluyendo los sujetos con trastornos por atracones.
- ❖ Ausencia de reflujo gastroesofágico o patología motora esofágica.
- ❖ IMC < 50 kg/m².

Resultados:

Esta técnica, en comparación con el Bypass gástrico, es menos eficaz en cuanto a disminución de peso en los dos primeros años tras la cirugía, con una pérdida de peso más paulatina, aunque prolongada en el tiempo. En la mayoría de los estudios publicados⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ hacen referencias a que se puede conseguir hasta una disminución del IMC del 10% con una disminución del porcentaje del peso perdido (%PP) de hasta el 46%. Angrisani y cols.⁽⁴⁷⁾ desarrollaron un estudio prospectivo y aleatorizado, comparando la banda gástrica ajustable vs Bypass gástrico, obteniendo un mayor porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) los pacientes sometidos al bypass gástrico, aunque se obtuvieron buenos resultados en un 65% de los pacientes sometidos a este procedimiento. Las bandas gástricas suelen presentar una gran variabilidad de resultados; algunos autores refieren que esto es debido a la selección de los pacientes o a la calidad del seguimiento.

Con respecto a los efectos metabólicos, la eficacia de la banda gástrica es también más reducida. En la revisión sistemática realizada por Buchwald y cols.⁽³⁰⁾ se observó una tasa de resolución de la DM de aproximadamente el 76,8% de los sujetos. En el estudio aleatorizado realizado por Dixon⁽⁴⁸⁾ se logró la remisión del 64% de los pacientes con mejoría en otro 26%. De momento, esta es la técnica menos invasiva con un menor riesgo quirúrgico en comparación con las demás, tiene un efecto mínimo sobre la digestión y absorción de alimentos evitando así alteraciones metabólicas o déficits nutricionales a largo plazo.

Complicaciones:

Esta técnica tiene una escasa morbilidad y casi nula mortalidad perioperatoria o a largo plazo, siendo la que produce menos complicaciones metabólicas y nutricionales a largo plazo^(49,50). La banda gástrica ajustable presenta principalmente 4 complicaciones⁽⁴³⁾:

- ❖ Dilatación o herniación gástrica por encima de la banda
- ❖ Erosión o inclusión intragástrica
- ❖ Problemas del puerto de acceso y sus conexiones
- ❖ Trastornos motores esofágicos

Estas complicaciones no suelen ser graves, pero si frecuentes, pudiendo requerir una nueva reintervención.

Gastrectomía vertical laparoscópica (Sleeve gastrectomy)

En sus inicios, esta técnica se realizaba como la primera etapa en el manejo quirúrgico de los pacientes con superobesidad ($IMC > 60 \text{ kg/m}^2$)⁽⁵¹⁾. Actualmente es uno de los procedimientos estándares para el tratamiento de la obesidad mórbida, siendo una de las técnicas más usada en el 2016 a nivel mundial⁽³¹⁾. Esto se debe a las ventajas que ofrece en comparación con el resto de técnicas.

Consiste en la realización de una gastrectomía longitudinal con preservación del píloro (figura 5) formando un tubo en el estómago a expensa de la curvatura menor gástrica⁽¹⁹⁾. Tiene mejor tolerancia con respecto a las demás técnicas debido a la disminución de síntomas gástricos (náuseas y vómitos). Este procedimiento ocasiona una restricción en la ingesta alimentaria debido a disminución de la capacidad gástrica, lo que conlleva una disminución importante de peso, no solo por la disminución de la ingesta, sino también porque disminuyen los niveles de ghrelina hormona producida en su mayoría por en fundus gástrico (el cual es resecado), encargada de incrementar el apetito.



Figura 5. Gastrectomía vertical laparoscópica (GVL)

Adaptada y modificada del Manual de Endocrinología y Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición⁽³⁹⁾

Indicaciones

El uso de esta técnica se ha ampliado de forma exponencial los últimos años según se va adquiriendo mayor experiencia; sin embargo, sus resultados a medio y largo plazo siguen sin determinarse, sobre todo porque no existe en la actualidad una base científica que justifique su uso como técnica única ^(52,53). Su primera indicación es en pacientes superobesos de alto riesgo, posteriormente se empezó a utilizar en pacientes obesos con IMC entre 35 – 40 Kg/m² con comorbilidades mayores asociadas o en edades superiores a 65 años, entre otras. En su actualización del 2012, los datos del Registro Nacional Español de GVL⁽⁵⁴⁾ ponen de manifiesto que el 37% de los pacientes a los cuales se aplicó esta técnica eran superobesos de alto riesgo (media IMC 48 Kg/m²), la mayoría con varios factores de riesgos asociados, siendo el resto una miscelánea, entre las que se encuentran:

- IMC entre 35 – 40 kg/m²
- Edad superior a 65 años
- Patología hepática: hepatomegalia, cirrosis...
- Patología gástrica: pólipos gástricos, metaplasia intestinal, úlcera gástrica...
- Infancia y adolescencia
- Dificultades técnicas intraoperatorias
- Conversión de bypass gástrico
- Eventración gigante

Resultados

De acuerdo con las series publicadas en la literatura médica, los resultados de la GVL muestran que es una técnica quirúrgica segura y con una morbilidad baja. Con respecto a los resultados metabólicos, la GVL ha demostrado un buen control de la diabetes en un porcentaje elevado de pacientes, con disminución de los tratamientos con insulina o antidiabéticos. Gill y cols.⁽⁵⁵⁾ realizaron una revisión sistemática dentro de la cual se analizaron 27 estudios y un total de 673 pacientes, en el 66,2% de los casos se observó una remisión de la diabetes, encontrando mejoría en el 26,9% y se mantuvo estable en el 13,1%. Cuando se compara la remisión de la diabetes con la obtenida en otras técnicas como el Bypass gástrico, en algunos estudios no se encuentran diferencias, sin embargo, en otros la remisión de la diabetes es menor en el grupo de GVL. Así mismo, también se consigue un buen control de la tensión arterial en los pacientes hipertensos⁽⁵⁵⁾. En cualquier caso, se objetiva una gran mejoría del síndrome metabólico y resolución de las comorbilidades (apnea del sueño, dolores articulares, depresión, entre otros...)⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾.

Con relación a sus efectos sobre el peso, el Registro de Gastrectomía Vertical del 2012 hace referencia a una pérdida de exceso de IMC de aproximadamente el 68% en el primer y segundo año, y el 62% a los años. En la revisión sistemática realizada por Brethauer y cols.⁽⁶⁰⁾ en 2009 analizaron un total de 36 estudios de pacientes sometidos a gastrectomía vertical para evaluar la pérdida de peso. La media de IMC inicial fue de 51,2 kg/m², con descenso a 37,1 kg/m² a 3 años de seguimiento; el porcentaje de exceso de peso perdido solo se documentó en 24 de los estudios, y oscilaba entre 33-85% (media de 55,4%). En los estudios donde se compara la gastrectomía vertical con el Bypass gástrico en Y de Roux, se observa un porcentaje de exceso de peso (PSP) similar tras la intervención (aproximadamente del 31%), como es el caso del estudio de Vidal y cols.⁽⁵⁸⁾. Otros estudios refieren que los pacientes presentan una mayor pérdida de exceso de peso con la GV tras el primer año postcirugía (PSP 69,7% vs 60,5%; p=0,005)⁽⁶¹⁾, atribuyendo estas diferencias a la disminución del apetito producido por esta técnica por los cambios en las hormonas intestinales.

Complicaciones

Es una de las técnicas más seguras, con un índice muy bajo de complicaciones. Las complicaciones posoperatorias se suelen tratar de forma quirúrgica mínimamente invasiva, dentro de las cuales se encuentran: fistulas, sangrado, estenosis y reflujo gastroesofágico); si bien es infrecuente, cuando ocurre, la recuperación del peso o un mal manejo metabólico se puede convertir en Bypass gástrico en Y de Roux o bien en una derivación biliopancreática. En el Registro de Gastrectomía Vertical español del 2012 se ha objetivado un aumento significativo del porcentaje de complicaciones (15,1% en comparación con el 5,2% del registro del 2008), aumentando la tasa de mortalidad hasta el 0,8% frente al 0,36% en 2008.

1.3.4. Técnicas con componente malabsortivo

Constituyen en la actualidad la técnica más efectiva en cuanto a su potencial para la pérdida de peso, alcanzado resultados muy satisfactorios tanto desde el punto de vista ponderal como metabólico, pero se suele acompañar de complicaciones no deseadas de tipo nutricional y metabólico. Los tipos más aceptados en la actualidad son la Derivación Biliopancreática (DBP) de Scopinaro^(62,63) y el Cruce Duodenal (CD)^(64,65).

Derivación biliopancreática (DBP)

La DBP es una técnica que combina una moderada restricción gástrica, la cual es responsable de la pérdida de ponderal inicial, con una intensa malabsorción grasa. La DBP surge como solución a los problemas nutricionales y metabólicos que generaba la cirugía malabsortiva pura. En el año 1979 Scopinaro publicó la técnica que posteriormente sería conocida como DBP. Combinó una gastrectomía subtotal con la derivación gastrointestinal en Y de Roux, desarrollando así por primera vez en la historia las tres asas de una cirugía derivativa (figura 6):

1. Asa alimentaria
2. Asa biliopancreática
3. Asa común

El mecanismo de acción consiste en la malabsorción intestinal severa, sobre todo a expensa de grasas e hidratos de carbono de cadena larga. Otros mecanismos consisten en efecto anorexígeno provocado por la distensión del intestino delgado y

el Síndrome de Dumping secundario al rápido vaciamiento gástrico. La realización de la modificación de Scopinaro demostró claras ventajas con respecto a los antiguos bypass, puesto que eliminó los problemas ulcerogénicos secundarios a la anastomosis, limitó la absorción grasa sin causar efectos en la pérdida de peso y disminuyeron los problemas de infecciones secundario al sobrecrecimiento bacteriano. En la actualidad, la DBP es la que ha demostrado los mejores resultados con respecto a la pérdida ponderal y resolución de problemas metabólicos, y mantenidos durante más tiempo con respecto a las demás técnicas⁽⁶⁶⁾.



Figura 6. Derivación biliopancreática. ⁽³⁹⁾

Indicaciones

- Al ser la técnica que condiciona mayor malabsorción, se suele utilizar sobre todo en pacientes superobesos, con IMC > 60 kg/m². También se puede adaptar a diferentes pesos y características de los pacientes.
- Pacientes con importantes comorbilidades asociadas a la obesidad, puesto que es la intervención que mejores resultados aporta a la pérdida de exceso de peso y curación de comorbilidades.
- Pacientes con grandes cantidades de ingesta de alimentos, dado su componente restrictivo, siempre y cuando el paciente sea capaz de adaptarse a las normas de seguimiento.

La principal ventaja de esta técnica, es que se pueden preservar los hábitos alimentarios normales, dado que la disminución y mantenimiento del peso es independiente de la ingesta, proporcionándole así una ingesta normal en cuanto a cantidad y tipo de alimentos, y esto conlleva a una gran calidad de vida respecto a la ingesta. Dentro de los inconvenientes están las diarreas (aunque suelen ser limitadas en el tiempo), esteatorrea, flatulencia y deposiciones muy malolientes. Esta técnica requiere un seguimiento continuado por parte del equipo médico para control de los niveles nutricionales, precisando una ingesta crónica de complejos multivitamínicos.

Resultados

Esta técnica ha logrado mejores resultados ponderales y metabólicos, y esta realidad está basada en un seguimiento de más de 35 años. Aunque hay que destacar, que en ocasiones los beneficios de la técnica son superados por las complicaciones y los efectos secundarios, principalmente por la hipoproteinemia y los déficits nutricionales⁽⁶⁶⁾. El resultado ponderal de la DBP ha demostrado una pérdida del exceso de peso en más del 70% a largo plazo (más de 10 años de seguimiento), sin diferencias entre los pacientes con obesidad o superobesidad mórbida. Estos resultados se deben al mantenimiento de la limitación de la absorción de nutrientes, la cual es independiente de la ingesta. En la actualidad, existen múltiples estudios que confirman el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo. En el estudio de cohorte retrospectivo realizado por Ballesteros y cols.⁽³⁵⁾ se analizaron 298 pacientes sometidos a DBP y la pérdida de peso se mantuvo a lo largo de 10 años de seguimiento presentando un PSP alrededor del 65% y porcentaje de exceso de IMC (PEIMC) perdido alrededor del 70%. Las medias de los parámetros nutricionales permanecieron dentro del rango normal, la malnutrición proteica afectó menos del 4%, presentando anemia solo un 16% de los pacientes. Cabe destacar que no encontraron diferencias significativas en cuanto a los parámetros nutricionales o la pérdida de peso con respecto a la gastrectomía vertical. Esta técnica ha demostrado conseguir la resolución de los trastornos del sueño en casi todos los pacientes, la HTA en torno al 80% y la esteatosis en un 87% de los casos, y la DM2 en más del 90% de los pacientes⁽⁶⁶⁾. Debido a la exclusión duodenal, la DBP puede ocasionar problemas de anemia por déficit de B₁₂ y/o ácido fólico, también puede dar lugar a un déficit de calcio

y de vitamina D requiriendo su suplementación oral. Estos déficits a largo plazo pueden recurrir en problemas de desmineralización ósea.

Complicaciones:

De acuerdo con la clasificación de Scopinaro, estas pueden dividirse en inespecíficas, específicas y menores.

- Inespecíficas: se admite una mortalidad < 1%, infección de herida quirúrgica, eventraciones y obstrucciones intestinales por síndrome adherencial.
- Específicas: destacan la anemia, ulcera de boca anastomótica, desmineralización ósea y malnutrición proteica.
- Menores: destacan las hemorroides, fisuras y abscesos perianales, ceguera nocturna, dumping transitorio, litiasis oxálica, obstrucción por íleo biliar, intolerancia a lácteos, halitosis, flatulencia, entre otros.

Cruce Duodenal

También conocido como derivación biliopancreática con cruce duodenal (CD), es una técnica malabsortiva desarrollada por S. Hess y P. Marceau con base a los trabajos descritos por Tom DeMeester sobre el cruce duodenal y los de Nicola Scopinaro sobre DBP⁽⁶⁷⁾. Es un procedimiento complejo, pero con excelentes resultados ponderales a largo plazo disminuyendo las carencias nutricionales asociadas a la mala absorción, asociando una baja tasa de morbimortalidad en cirujanos expertos. El procedimiento consiste en realizar una gastrectomía vertical y una DBP en Y de Roux a través de una anastomosis duodenoileal a la altura de la primera porción del duodeno (figura 7).



Figura 7. Cruce duodenal.

Adaptada y modificada del Manual de Endocrinología y Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición⁽³⁹⁾

El CD asocia el efecto restrictivo relacionado con el tubo gástrico, la disminución de la ghrelina debido a la extirpación del fundus gástrico, y la elevación plasmática del péptido 1 glucagón (GLP-1) y del péptido YY (PYY) producido por la aceleración del vaciado gástrico mejorando la sensación de saciedad.

Indicaciones

Es el procedimiento menos realizado de todos, reflejando aproximadamente el 5% del total de las cirugías bariátricas, con un porcentaje inferior en España, debido a que es un procedimiento muy complejo. El CD queda reservado para pacientes con mayores IMC y más comorbilidades, especialmente metabólicas⁽⁶⁷⁾.

Resultados

Con respecto a la pérdida ponderal, probablemente sea la que asocie mejores resultados a largo plazo en comparación con las demás técnicas de cirugía bariátrica, describiéndose pérdidas de hasta el 70-80% del exceso de peso a más de 5 años. Algunas series con seguimiento a más de 10 años, como es la de Marceau⁽⁶⁸⁾, demuestra que aproximadamente el 1,5% requiere cirugía por insuficiente pérdida ponderal. Estos datos se repiten en otras series, como la de Dorman y cols.⁽⁶⁹⁾. Se observó un descenso del PSP de 73% y un 87% mantenía una pérdida superior al 50%, en este mismo ámbito; otras series como las de Baltasar⁽⁷⁰⁾ y Gagner⁽⁶⁵⁾ con seguimiento a más de 5 años confirman estos datos. Además, las diferentes series publicadas por los autores descritos anteriormente muestran una tasa de resolución de las comorbilidades metabólicas superior al 80%, presentando mejoría de la DM, HTA y dislipemia desde los primeros meses postcirugía. Así mismo, Vage⁽⁷¹⁾ y Nelson⁽⁷²⁾ en sus resultados encuentran una resolución de la DM en el 97%, dislipemia en 99-100%, HTA en el 82% y en el 95% de los pacientes con apnea del sueño. Las ventajas que aporta el CD en comparación con otros procedimientos desde el punto de vista de los pacientes, es la pérdida ponderal mantenida con escasas repercusiones sobre la ingesta, teniendo así menos repercusión sobre la calidad de vida.

Complicaciones

A pesar de ser una técnica compleja, la morbilidad perioperatoria es de aproximadamente el 6%, algunas series describen desde un 2,5 hasta un 15%. Esta morbilidad es secundaria a: fistulas en los diferentes puntos de suturas intestinales, hemoperitoneo, hemorragia intraluminal, hernias internas y hernias de la laparotomía. Dentro de los aspectos más preocupantes se encuentra el riesgo de desarrollar déficits nutricionales, los más importantes son:

- Hipoproteinemia y malnutrición: se ha descrito un riesgo de hasta un 2%.
- Anemia y déficit de hierro: similar o inferior a otras técnicas malabsortivas.
- Déficit de vitaminas liposolubles: suele ser esporádico, y se asocia con otros déficits nutricionales.
- Déficit de calcio, vitamina D y riesgo de desmineralización ósea: es obligatorio el uso de suplementos de calcio.
- Litiasis renal: debido a la alteración del medio intestinal tras la cirugía y los cambios nutricionales.
- Insuficiencia hepática: es muy infrecuente, suele ocurrir en caso de gran pérdida ponderal y muy mal control nutricional.

1.3.5. Técnicas mixtas

En estos procedimientos se actúa simultáneamente sobre el estómago, reduciendo su capacidad, y sobre el intestino delgado, induciendo malabsorción.

Bypass gástrico en Y de Roux (BGRY)

Se considera una técnica mixta puesto que combina un mecanismo restrictivo y malabsortivo. Consiste en la creación de un reservorio gástrico pequeño, aislado del resto del estómago, que se anastomosa con un asa yeyunal (figura 8). Es la más utilizada a nivel mundial representando el 46,6% de los procedimientos, esto se debe a los buenos resultados a largo plazo, escasa morbimortalidad, y una buena calidad de vida^(73,74). Sin embargo, en los últimos 10 años se ha observado una disminución de su utilización, siendo más utilizada en América Latina y América del Sur, y menos en Europa; en otros lugares ha sido superada por la gastrectomía vertical⁽⁷⁵⁾. El más

clásico es el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR), el éxito del mismo va a depender del reservorio pequeño que restrinja la ingesta, una salida estrecha que limite el vaciado del reservorio y de la longitud del asa en Y de Roux.



Figura 8. Bypass gástrico en Y de Roux

Adaptada y modificada del Manual de Endocrinología y Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición⁽³⁹⁾

Su mecanismo de acción no solo depende del componente restrictivo y malabsortivo, es mucho más complejo, ya que altera los niveles sanguíneos de diversas hormonas y péptidos gastrointestinales como la ghrelina, GIP, GLP-1, PYY, etc. Estos péptidos actúan condicionando la respuesta del sistema nervioso central a la ingesta alimentaria. Estos cambios hormonales se deben a la exclusión del fundus gástrico y del intestino proximal, y a la rápida llegada de nutrientes al íleon⁽⁷⁶⁾.

Indicaciones

Es una de las técnicas más utilizada debido a que es reversible, con baja morbimortalidad y con pérdida de exceso de sobrepeso significativa.

- IMC > 50 kg/m²: debido a que existe mayor frecuencia de fallos en las técnicas restrictivas con respecto a la pérdida de peso⁽⁷⁶⁾.

- Cirugía metabólica: ha demostrado ser más efectivo para el tratamiento de la DM2 con un alto porcentaje de curación (hasta un 80%)^(77,78).
- Cirugía en adolescentes: ha demostrado su eficiencia en pacientes entre 13 y 17 años con síndrome metabólico^(79,80).
- Pacientes con trastornos de conducta alimentaria: los cambios en los hábitos alimentarios en esta técnica son menos severos.
- Pacientes golosos: tras el BGYR suele haber un rechazo inicial de los dulces, pero sobre todo a largo plazo con reducción de la ingesta, especialmente cuando existe síndrome de Dumping asociado⁽⁸¹⁾.
- Fallo de procedimientos restrictivos: cuando la primera intervención no es exitosa⁽⁸²⁾.

Resultados

El BGYR presenta series publicadas a más de 10 años de seguimiento, las cuales han confirmado su alta efectividad con niveles de mortalidad disminuidos. La evolución del peso refleja un patrón similar entre los diferentes autores, siendo esta progresiva y alcanzando un máximo de sobrepeso perdido de hasta el 75% a 2-3 años de seguimiento tras la intervención. Los resultados de forma general reflejan una reducción del IMC del 16%, con una media PSP del 58% en los primeros 2 años de seguimiento. Este porcentaje va disminuyendo progresivamente hasta mantenerse cercano al 60% de sobrepeso perdido a los 9-10 años postcirugía^(36,74,83). Cuando existe un resultado del menos del 50% de sobrepeso perdido se considera un fracaso del tratamiento, esto suele suceder en torno al 15% de los pacientes sometidos al BGYR y puede aumentar a medida que transcurren más de 10 años⁽⁷⁶⁾. Así mismo, también ha demostrado muy buenos resultados con respecto a la resolución de las comorbilidades, obteniendo datos notables en la resolución de la DM2 con resolución antes de los 2 años de seguimiento en un 82%, aunque a largo plazo puede disminuir hasta un 70%; aun así, prácticamente el 100% de los pacientes presenta mejoría de la diabetes. También presenta resolución de la HTA entre el 65 y 90%, y en el caso de la hiperlipidemia muchas series confirman tasas de resolución o mejoría cercanas el 100%. La tasa de resolución de la apnea obstructiva del sueño es del 80%, con mejoría en el 95% de los pacientes⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾.

Hay que resaltar las ventajas que presenta el BGYR frente a otras técnicas quirúrgicas, que se debe en gran parte a la amplia experiencia, las series publicadas y el seguimiento a largo plazo. Ha demostrado su efectividad en pacientes superobesos, en adolescentes con comorbilidades graves y como cirugía metabólica. Así mismo, presenta menos problemas nutricionales a largo plazo en comparación con otras técnicas quirúrgicas malabsortivas. Dentro de las desventajas se encuentran la necesidad de una elevada destreza para la realización de la técnica quirúrgica por laparoscopia, riesgo potencial de úlcera en la boca anastomótica, la obligación de un seguimiento clínico y nutricional de por vida, y el compromiso del paciente con las recomendaciones dietéticas.

Complicaciones

Cuando se realiza el BGYR el cirujano debe minimizar la incidencia de complicaciones a través de su prevención y su impacto en el diagnóstico precoz. En la mayoría de las series publicadas la mortalidad suele ser inferior al 1% y, cuando se presenta, suele estar relacionada con una fuga de la anastomosis o tromboembolismo pulmonar. Otras complicaciones son: obstrucción intestinal, estenosis de la gastroenteroanastomosis, úlcera de boca estomacal, síndrome de dumping y complicaciones nutricionales. Dentro de las complicaciones nutricionales cabe destacar que los cambios en la absorción intestinal y la disminución de la ingesta que pueden predisponer a déficits de diversas vitaminas y minerales, dentro de los cuales se encuentran:

- Déficit de hierro: 20-30% de los pacientes, recomendándose suplementación.
- Déficit de vitamina B₁₂: 25-75% de los casos, siendo difícil mantener niveles adecuados sin suplementación.
- Déficit de vitamina D y calcio: aumento el riesgo de desmineralización ósea a largo plazo si no se suplementa de forma adecuada.

Debido a las complicaciones nutricionales antes descritas se debe realizar una monitorización de vitaminas y micronutrientes, así como su suplementación con complejo multivitamínico.

2. Metabolismo del hueso

El hueso es uno de los órganos de mayor tamaño del organismo, es un tejido dinámico que se remodela constantemente a lo largo de toda la vida manteniendo un equilibrio entre la formación y la resorción ósea. El proceso de remodelado es controlado por factores bioquímicos, mecánicos, celulares y hormonales, interviniendo sobre ellos factores de crecimiento y citoquinas para crear los mecanismos de retroalimentación positiva y negativa necesarios^(88,89). La disposición del mismo aporta fuerza y densidad suficiente para la movilidad y protección del organismo, además de constituir un depósito de calcio, magnesio, fósforo, sodio y otros iones que sirven para las funciones homeostáticas. Dentro de sus funciones se encuentra:

- **Función estructural:** es su función más notoria, proporcionando integridad estructural al organismo y cierto grado de elasticidad para obtener una amplia actividad locomotora.
- **Depósito mineral:** asegura el mantenimiento de las concentraciones séricas de calcio y fósforo mediante procesos de remodelación y secreción de factores específicos del hueso (como el factor de crecimiento fibroblástico 23).
- **Lugar principal de la hematopoyesis:** mantiene un nicho dentro del hueso trabecular formado por osteoblastos (OB), adipocitos, células reticuloendoteliales, sinusoides, y células madre y estromales mesenquimatosas en un entorno hipóxico.
- **Contenido de depósito adiposo:** supone el 10-15% de todo el tejido graso corporal, por el cual en los procesos de alteraciones metabólicas o estructural del esqueleto tendrán implicaciones sustanciales en la salud global.

2.1. Estructura del hueso

El esqueleto está formado por diferentes tejidos, siendo los tejidos óseos y cartilaginosos sus principales componentes⁽⁹⁰⁾. Está constituido por 213 huesos, sin contar los sesamoideos, clasificándose según su morfología: largos, cortos, planos e irregulares. Además, contiene células especializadas como son la matriz del tejido conectivo mineralizado y no mineralizado, también contiene agua, que representa el 25% de su peso húmedo y proporciona gran parte de su fuerza y elasticidad únicas. Están distribuidos en dos grandes grupos en función de su localización y origen⁽⁹¹⁾:

- Esqueleto axial: estructuras craneofaciales, columna vertebral, esternón y costillas
- Esqueleto apendicular: formado por las extremidades superiores e inferiores.

En el plano microscópico se distinguen diversas partes; en el hueso largo los extremos son más anchos (epífisis), la parte media es una estructura hueca cilíndrica (diáfisis) donde se dispone la cavidad medular. En la etapa del desarrollo, entre la epífisis y la diáfisis se encuentra la metáfisis. El periostio se encuentra en la superficie externa del hueso recubriéndolo, formando así una capa resistente de tejido conectivo que le aporta protección, participando activamente en la reparación de fracturas, en el aporte vasculonervioso y en la inserción de músculos y tendones⁽⁹²⁾. A pesar de su diversidad morfológica, los huesos poseen una estructura común constituida por una zona compacta de tejido calcificado y un entramado trabecular fino calcificado que corresponde al hueso esponjoso, los dos tipos de tejidos comparte la osteona como unidad estructural (figura 9)^(92,93):

Hueso cortical (compacto): constituye el 70-80% del esqueleto, la osteona se disponen formando los sistemas haversianos comprendidos por túbulos rodeados de láminas concéntricas de matriz ósea calcificada. En el centro de la misma existe un canal por donde discurren las estructuras sanguíneas, linfáticas y nerviosas. Los osteocitos se encuentran entre las láminas de matriz en unos espacios comunicados entre sí denominados lagunas. Entre la matriz ósea y la membrana celular del osteocito se encuentra el espacio periosteocítico relleno de líquido extracelular. La integridad de este sistema es fundamental para la supervivencia y funcionalidad del osteocito. Este tipo se encuentra principalmente en los huesos largos y la capa externa del hueso trabecular, otorgando resistencia a la flexión, torsión y cizallamiento.

Hueso trabecular (esponjoso): representa el 20% restante, metabólicamente es más activo que el cortical, está formado por láminas de huesos horizontales y verticales constituyendo una trama que confiere resistencia mecánica a la estructura del hueso. Las osteonas del hueso trabecular presentan una forma semilunar donde se disponen los osteocitos en lagunas conectadas entre sí en el espesor de las trabéculas. Cuando existe pérdida de masa ósea, estas laminas se adelgazan, se microfracturan y se pierde la conectividad entre las mismas, lo cual lleva a la pérdida de resistencia e

incremento de riesgo de fracturas. Este se suele nutrir desde la superficie y no posee irrigación propia, está presente en las vértebras, pelvis y otros huesos planos.

Existen varios factores que influyen en la variabilidad del desarrollo esquelético como son^(94,95):

- Factores hereditarios: el sexo, raza y dotación genética determinan el 60-80% de la variabilidad del desarrollo óseo.
- Estilo de vida: nutrición, ejercicio y ambiente psicosocial.
- Determinados procesos mórbidos: inflamación, disrupciones endocrinas, etc...

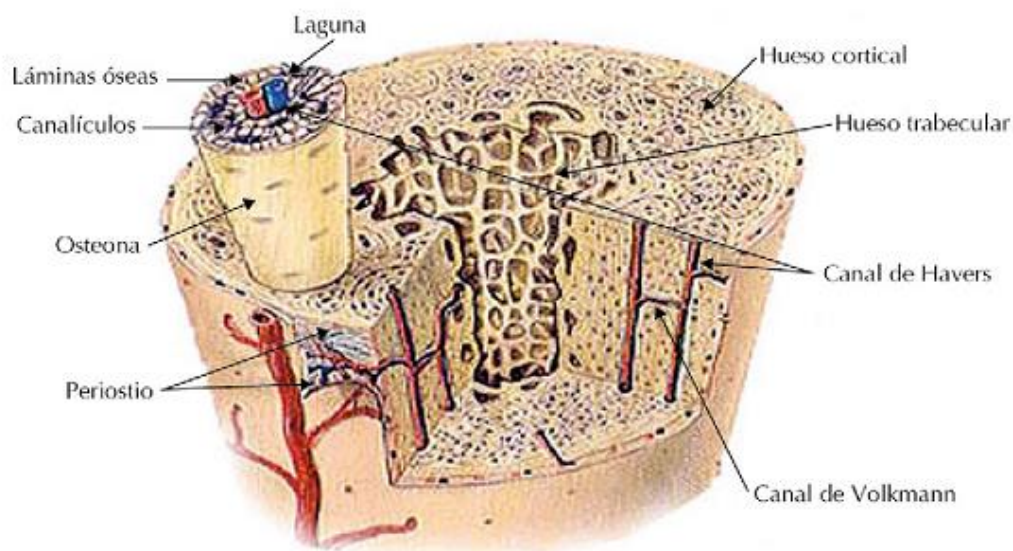


Figura 9. Estructura ósea (hueso cortical y trabecular)⁽⁹¹⁾

2.2. Composición ósea

El hueso está constituido por la matriz extracelular mineralizada y por una serie de células especializadas, las propiedades biológicas y mecánicas del hueso dependen de la composición y estructura de la matriz ósea la cual está compuesta por sales minerales, matriz orgánica, agua y lípidos:

Sales minerales (50-70%): corresponden a la fase inorgánica, constituida mayormente por fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, están dispuestas en forma de láminas siguiendo la dirección de las fibras colágenas lo cual aporta dureza, rigidez y resistencia a la compresión. Los

condrocitos y osteoblastos generan un ambiente idóneo para que las concentraciones de calcio y fósforo puedan aumentar lo suficiente cuando sea necesario⁽⁹⁶⁾. También existen iones de magnesio, sodio, potasio y carbonato, estos no forman cristales bien definidos, pero se conjugan con los cristales de hidroxiapatita.

Matriz orgánica u osteoide (20-40%): compuesta por material amorfo proteínico denominado osteoide, consistente en fibras de colágeno y proteínas no colágenas sintetizadas en su mayoría por células osteoblásticas. Está formada por colágeno tipo I en el 90%⁽⁹⁷⁾, distribuyéndose en forma de capas, otorgándole flexibilidad y resistencia a la tracción; en ocasiones adoptan una forma errática y desorganizada que se denomina hueso fibroso, siendo este un tejido temporal que se produce por una formación muy rápida en el desarrollo, reparación de fracturas y algunos tumores óseos⁽⁹⁸⁾. También está formado por otros colágenos como son los tipos III y IV, presentes en menor proporción. Otras proteínas son las no colágenas, presente el 10-15% del contenido no proteico del hueso. Aunque sus funciones no están muy claras, parecen ser multifuncionales, dentro de las cuales se encuentra la regularización del proceso de mineralización. Las proteínas no colágenas pueden ser: a) exógenas⁽⁹⁹⁾, las cuales son fundamentalmente de origen plasmático (albumina, diversos factores de crecimiento y α_2 HS-glicoproteína); b) endógenas⁽¹⁰⁰⁾, sintetizadas por células formadoras de hueso (proteoglicanos, glucosilados y las γ -carboxiladas).

2.3. Componentes celulares

Existen tres tipos de células óseas, dentro de las cuales se encuentran: 1) osteoclastos; 2) osteoblastos, y 3) osteocitos, que interactúan con las células hematopoyéticas, las del sistema inmune, las endoteliales y las neuronales.

2.3.1. Osteoclasto (OC)

Es la única célula del organismo que tiene capacidad de reabsorber hueso. En su morfología destacan como células gigantes multinucleadas con capacidad móvil, derivando de la fusión de precursores hematopoyéticos de la línea celular monocito-macrófagos que están presentes fundamentalmente en la médula ósea⁽¹⁰¹⁾. Las células estromales de la médula ósea y los osteoblastos derivados de estas expresan

el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) y el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), siendo un punto clave para la diferenciación, funcionamiento; supervivencia del OC (figura 10). El RANKL es el elemento principal de la osteoclastogénesis, mediando su acción al unirse a su receptor específico de membrana, favoreciendo así la diferenciación de los OC^(102,103). De forma fisiológica, la unión entre el osteoblasto y el osteoclasto es vital para el mantenimiento de la resistencia ósea, de lo contrario daría lugar a una pérdida de masa producida por una actividad del OC elevada que no puede ser compensada por la del OB.

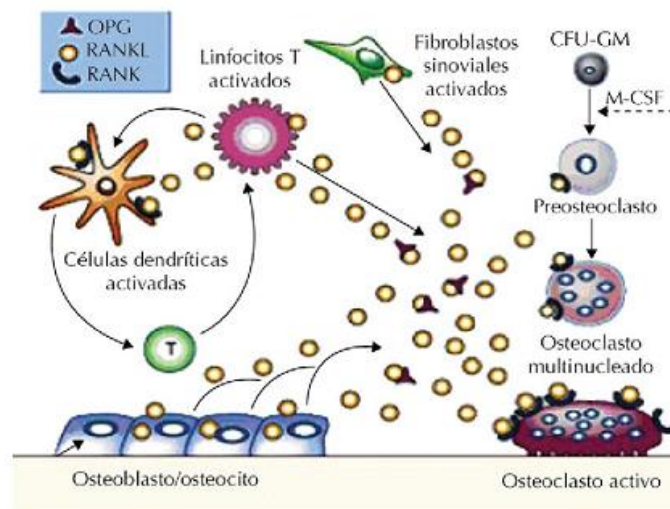


Figura 10. Sistema OPG/RANKL/RANK⁽⁹¹⁾

CFU-GM, colonia formadora de unidades de granulocitos y macrófagos; M-CSF, factor estimulador de colonias de macrófagos; OPG, osteoprotegerina; RANK, receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$; RANKL, ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$

El RANKL se une con gran afinidad a su inhibidor fisiológico que es la osteoprotegerina (OPG), la OPG está presente en varios tejidos y es expresada por los OB y osteocitos uniéndose al RANKL e impidiendo su activación. El balance entre el RANKL y su inhibidor (OPG) es fundamental para mantener el equilibrio en la resorción ósea. Si existe un predominio de la producción de RANKL se activa la resorción ósea, de lo contrario si predominan los niveles de OPG se inhibe la resorción. En este proceso influyen múltiples factores tanto fisiológicos como patológicos (tabla 8)^(104,105).

Tabla 8. Factores reguladores del remodelado óseo sobre la expresión del RANKL y OPG⁽⁹¹⁾

Factor	RANKL	OPG
IL 1,6,11; IFN- γ	↑	↑
TNF- α , IL-7	↑	-
IL-17, PGE ₂ , GCE, Calcitriol, PTH/PTHrp	↑	↓
TNF- β , estrógenos, IL-13	↓	↑
BMP		

BM: proteínas morfogenéticas óseas; GCE: glucocorticoides; IL: interleucina; IFN- γ : interferón γ ; OPG: osteoprotegerina; PGE₂: prostaglandina E₂; PTH: parathormona; PTHrp: péptido relacionado con la parathormona; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear kb; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; TNF- β : factor de crecimiento transformante β .

2.3.2. Osteoblasto (OB)

El hueso está formado por osteoblastos, los cuales poseen un grado máximo de diferenciación, no presentan la fase de mitosis y tienen características específicas⁽¹⁰⁶⁾. Los OB son células de origen mesenquimal especializadas para producir proteínas de la matriz ósea⁽¹⁰⁷⁾, siendo estos los encargados de la síntesis y secreción de la mayor parte del osteoide depositado en la superficie ósea para realizar posteriormente la mineralización. El proceso de diferenciación de los osteocitos puede ser dividido en varias fases⁽¹⁰⁸⁾:

- Fase proliferativa
- Depósito de la matriz extracelular
- Maduración de la matriz
- Mineralización

Este proceso es muy complejo y está regulado por la interacción entre procesos sistémicos y locales que, a través de señales de transducción, confluyen en la activación del factor de transcripción Runx₂, el cual favorece la diferenciación de las células osteoblástica y la expresión de genes específicos del OB dentro de los cuales se encuentran: el colágeno tipo I, la fosfatasa alcalina, la osteopontina, osteonectina, osteocalcina y sialoproteína ósea^(109,110). Entre los elementos implicados podemos destacar⁽¹¹¹⁾:

Factores hormonales: se encargan de regular la actividad osteoblástica; en este grupo cabe destacar la hormona de crecimiento (GH) y sus mediadores [factores de crecimiento insulínico (IGF)] y las hormonas sexuales. Los receptores de estrógenos y andrógenos se expresan en las células del linaje osteoblástico en el esqueleto masculino y femenino. También expresan receptores de parathormona (PTH)/(PTH) ⁽¹¹²⁾ péptido relacionado con la PTH (PTHrp) tipo 1 (PTH1R) cuya activación por PTH o por PTHrp estimula las funciones del OB, incluidas la diferenciación y supervivencia del mismo.

Citocinas: producción de factor de necrosis tumoral TNF- α , múltiples interleucinas (IL) y factores de crecimiento factor de crecimiento, transformante- β TGF- β /BMP, IGF-I, entre otros, cuya función es tanto autocrina como paracrina.

Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): tienen como función inducir la diferenciación osteoblástica, aumentando el pool de células maduras.

En su fase inicial, el 60-80% de los OB mueren por apoptosis, la cual es mediada en la mayoría de las ocasiones por estrés oxidativo, el resto se transforman en células de revestimiento o bien en osteocitos que se incluyen en la matriz ósea mineralizada (figura 11)⁽¹¹³⁾.

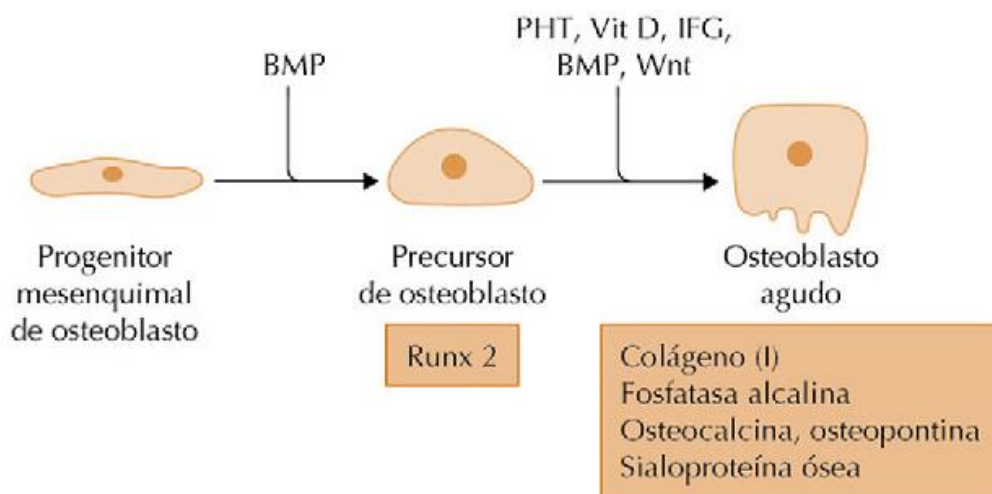


Figura 11. Desarrollo de los osteoblastos⁽¹¹⁴⁾

BMP, proteínas morfogenéticas óseas; IGF, factores de crecimiento pseudoinsulínicos; PTH, parathormona; Vit D, vitamina D; Wnt, proteínas Wnt.

2.3.3. Osteocitos

Representan el 90-95% de las células del hueso; antiguamente se consideraban como células con poca actividad metabólica, pero actualmente se ha visto que son unos de los principales reguladores locales de las funciones óseas. Resultan de la diferenciación del OB durante su remodelado y, por un mecanismo poco conocido, algunos OB se internalizan en el osteoide convirtiéndose en osteocitos-osteoides; estos no sintetizan fosfatasa alcalina, pero si otras proteínas reguladoras de la mineralización. Están dispuestos de forma dispersa en la matriz mineralizada y se parecen a las células neuronales, forman una red permitiendo la comunicación entre sí, con células situadas sobre la superficie del hueso y en la medula ósea⁽¹¹⁵⁾. La integración de esta comunicación es esencial para la maduración, actividad y supervivencia del osteocito⁽¹¹⁶⁾.

Estas células no solo actúan como mecanosensores, sino también como reguladores del remodelado óseo e intervienen en el metabolismo del fosfato y la mineralización de la matriz. Con respecto a la función mecanosensores, los osteocitos detectan los cambios en la carga mecánica del hueso durante la actividad física, aunque este mecanismo no está del todo establecido⁽¹¹⁷⁾. En el remodelado óseo, estas células expresan citocinas claves para regular la función de los OC y OB y así conseguir la estimulación de la síntesis ósea^(118,119). Por último, varias proteínas sintetizadas por los osteocitos participan a través de acciones locales (DMP-1, MEPE, PHEX) y sistémicas (factor de crecimiento de fibroblatos-23 [FGF-23]) en la mineralización de la matriz extracelular regulando el metabolismo del fosfato⁽¹²⁰⁾.

Los osteocitos son sensibles a los cambios hormonales, como los estrógenos y los glucocorticoides. El efecto estrogénico sobre los procesos de resorción y formación ósea se basa en la inhibición del reclutamiento de los osteoclastos, un aumento del número de osteoblastos y producción de colágeno por parte de los mismos. En cambio, el déficit de estrógenos parece aumentar la apoptosis de los osteocitos. El impacto de la menopausia sobre los osteocitos a largo plazo no se conoce con claridad, sin embargo, el patrón de distribución en las trabéculas no se altera por la edad y la menopausia⁽¹²¹⁾.

2.3.4. Células de revestimiento (lining cell)

Estas células son OB aplanados e inactivos que cubren la superficie ósea que no está en procesos de formación ni resorción. Son planas y elongadas, su función es poco conocida, pero se sabe que segregan colagenasas que elimina la capa de colágeno y exponen la matriz mineralizada a la acción de los OC. También se ha postulado que tienen capacidad mecanosensorial^(122,123).

2.4. Regulación del remodelado óseo

Durante las diferentes etapas de la vida, el tejido óseo cambia para poder adaptarse y ejercer sus funciones, implicando el proceso de modelado y remodelado óseo. La etapa de modelado predomina en la infancia y la adolescencia, el hueso se adapta mediante modificaciones en la forma y el tamaño para soportar las cargas físicas. El remodelado mantiene el hueso en continua renovación, siendo su principal función evitar el acúmulo de lesiones por fatiga, el mantenimiento de la homeostasis mineral y el equilibrio acidobase⁽¹²⁴⁾. Este proceso implica la eliminación del hueso antiguo, siendo sustituido por un osteoide sintetizado de *novo* para posteriormente ser mineralizado. El proceso tiene lugar en las unidades básicas de remodelado (BMU) formadas por el acoplamiento de los OC y OB que de forma secuencial realizan la resorción y formación óseas. Las BMU renuevan aproximadamente del 3-4 % del hueso cortical y del 25-30% del trabecular al cabo de un año. El ciclo de remodelado consta de 4 fases^(125,126):

- **Activación:** incluye el reclutamiento y diferenciación de las células mononucleares para formar preosteoclastos que se unen a la matriz ósea.
- **Resorción:** suele durar de dos a cuatro semanas y empieza cuando los OC ya están diferenciados formando la laguna de resorción
- **Fase inversa:** en esta se lleva a cabo el fenómeno de acoplamiento entre los OC y OB
- **Formación:** dura aproximadamente de cuatro a 6 meses, los OB sintetizan una nueva matriz orgánica de colágeno y regulan su mineralización. En esta fase, el sistema OPG/RANKL y la vía Wnt desempeñan un papel fundamental en la diferenciación, activación y supervivencia de los OC y OB.

En las personas jóvenes el remodelado mantiene la masa ósea casi invariable, sin embargo, durante el envejecimiento, la menopausia y algunas patologías que alteran el balance del remodelado suele ocurrir una pérdida ósea y osteoporosis por un predominio en la resorción. Dentro de la regulación del proceso de remodelación influyen diferentes estímulos, dentro de los cuales están:

- **Factores mecánicos:** la influencia de estos factores sobre el remodelado queda visible en la pérdida de masa ósea por la falta de actividad física. El efecto positivo del mismo disminuye con la edad por el envejecimiento de las células mecanosensoriales.
- **Locales:** varios factores paracrinos y autocrinos influyen en el remodelado. En su regulación actúan factores sistémicos y hormonales, así como elementos de la matriz extracelular liberados durante la resorción. Dentro de los factores con acción osteoformadora reseñamos: IGF-1, TGF- β , las BMP, los FGF, el NO y el interferón γ (INF γ); por otro lado, en la actividad prorresortiva destacan el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y el M-CSF. También influyen varias interleucinas (IL) y prostaglandinas estimulando tanto la resorción como la formación.
- **Sistémicos:** dentro de estos se encuentran los hormonales y los autoinmunes:
 - **Hormonas calciotropas:** la acción de la PTH en el hueso no está del toda aclarado. Las concentraciones aumentadas de forma continua producen un incremento de la actividad osteoclástica; por otro lado, la administración intermitente con teriparatida tiene efectos anabólicos que pueden estar en relación con un aumento del número y la actividad de los OB^(127,128), asociando también una disminución de la apoptosis de los osteocitos. El calcitriol tiene múltiples acciones sobre el remodelado óseo, pero en general se encarga de estimular la resorción ósea a través de su efecto sobre los OC y sus precursores, también aumenta, la absorción de calcio intestinal, inhibe la secreción de PTH e interviene en la mineralización ósea^(129,130). La calcitonina en dosis farmacológica inhibe de forma reversible la actividad del OC logrando así una disminución de la resorción ósea⁽¹³¹⁾. Su efecto es transitorio y su uso en la actualidad está limitado por el aumento de riesgo de progresión tumoral observados en diversos estudios.

- **Hormonas sexuales:** desempeñan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea tanto en el sexo femenino como masculino⁽¹³²⁾. Durante el periodo de la menopausia ocurre un aumento de la actividad osteoclástica condicionada por la disminución del TGF- β , aumento de diferentes citocinas prorresortiva y un aumento de la apoptosis de los OB y OC secundario al déficit de estrógenos⁽¹³³⁾. Con respecto a la testosterona, los estudios existentes que han investigado el efecto de los andrógenos sobre las células óseas, no arrojan resultados tan claros como los realizados con los estrógenos. En el sexo masculino los andrógenos aumentan la masa muscular, lo que determina un mayor tamaño óseo y carga mecánica, aunque no se conoce bien la trascendencia de este efecto sobre el remodelado. Finalmente, las gonadotropinas^(134,135) parecen actuar sobre el hueso de forma independiente a los estrógenos, a destacar la hormona foliculoestimulante que ejerce su acción mediante receptores específicos en las células óseas.
- **Glucocorticoides y hormonas tiroideas:** el efecto negativo sobre los corticoides en la masa ósea ha sido demostrado en múltiples estudios, disminuyen la masa ósea y deterioran la calidad del hueso a través de la alteración de la función del OB. Las hormonas tiroideas y la hormona estimulante del tiroides (TSH) participan en el crecimiento, mineralización y remodelado del hueso adulto⁽¹³⁶⁾.
- **Adipocinas (figura 12):** en los últimos años, varios estudios han demostrado la relación entre el tejido adiposo y el hueso. poniendo de manifiesto que tanto la leptina como la adiponectina ejercen acciones sobre las células del tejido óseo. La leptina tiene un efecto dual sobre el hueso: a nivel periférico actúa de forma anabólica promoviendo la diferenciación, actividad y supervivencia del OB⁽¹³⁷⁾ y, a nivel central, tiene un efecto antiosteogénico⁽¹³⁸⁾. En otro ámbito, la adiponectina se expresa tanto en los OB como en los OC suprimiendo la osteoclastogénesis a través del sistema OPG/RANKL y activando la osteoblastogénesis^(139,140). Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha, no han mostrado resultados concluyentes sobre la asociación de las adipocinas en la DMO (densidad mineral ósea) y el riesgo de fracturas óseas.
- **Sistema inmune:** en este apartado cabe mencionar la osteoinmunología, que es una nueva disciplina científica encargada de estudiar la relación del esqueleto y el sistema inmune en condiciones fisiológicas y patológicas. Existen múltiples

mecanismos moleculares y celulares que permiten la interacción entre el tejido óseo y el sistema inmune; los OB actúan en la diferenciación de las células hematopoyéticas, y las citocinas, como hemos descrito anteriormente, actúan como reguladoras del remodelado óseo^(141,142).

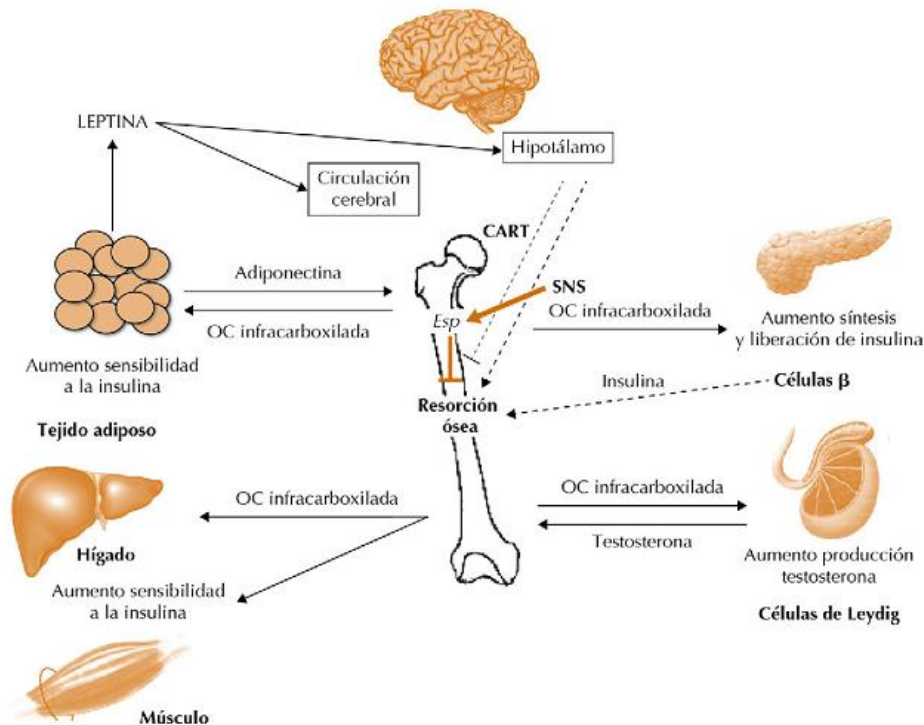


Figura 12. Efectos de la leptina en el remodelado óseo⁽¹⁴³⁾

CART, cocaine and amphetamine-regulated transcript; OC, osteocalcina; OPG, osteoprotegerina; SNS, sistema nervioso simpático.

3. Balance mineral y homeostasis del calcio, fósforo y magnesio

El mantenimiento de la homeostasis del calcio, fósforo y magnesio implica el manejo de múltiples tejidos y sistemas (intestinal, óseo y renal), constituyendo un mecanismo de regulación para mantener la estabilidad necesaria para la supervivencia. La homeostasis mineral se mantiene por la interacción de dos grandes sistemas:

- **Sistema hormonal:** actúa como componente modulador entre la PTH y la vitamina D para mantener y/o aumentar las concentraciones de los minerales en plasma. La calcitonina se encarga de disminuir las concentraciones de estos minerales a nivel plasmático cuando se necesite.

- **Sistema efector:** formado por un grupo de órganos, cuya acción principal es la absorción de minerales a partir de los alimentos, para proceder posteriormente a su almacenamiento, eliminación o conservación en los líquidos corporales.
 - **Hueso:** es el primer órgano diana a destacar. Actúa como un gran reservorio liberando o almacenando calcio cuando disminuye o aumenta su concentración en el líquido extracelular respectivamente.
 - **Intestino:** se encarga de absorber los minerales (calcio, fósforo y magnesio) del bolo alimentario y de las secreciones entéricas.
 - **Riñón:** controla la excreción de calcio, fósforo y magnesio y define su balance corporal. La PTH se encarga de disminuir la excreción urinaria de calcio y magnesio e incrementar la fosfatúria.

3.1. Metabolismo del calcio

Es el catión divalente más abundante en el organismo, su homeostasis depende del balance entre la absorción intestinal regulada por la vitamina D y la excreción renal regulada por la PTH. El calcio circula en el plasma de diferentes maneras, aproximadamente el 41% está unido a proteínas, el 9% está unido a iones capaces de atravesar las membranas y el 50% está como calcio ionizado o libre que es la forma en la que ejerce la mayor parte de sus funciones en el organismo. El calcio del líquido extracelular es esencial y sus concentraciones se mantienen muy estables, en adultos normales oscila entre 8,4-10,5 mg/dL. El organismo adulto contiene alrededor de 1 a 2 kg de calcio, de los cuales más del 90% reside en el esqueleto en forma de hidroxapatita, el mismo alcanza sus niveles máximos de depósitos en las primeras etapas de la edad adulta y posteriormente va declinando gradualmente a una velocidad de 1-2% anual. El hueso es un tejido con gran actividad metabólica, los cambios lentos que ocurren en el contenido total de calcio contrastan con las tasas diarias de los flujos de calcio hacia dentro y fuera del hueso (alrededor de 250 – 500 mg) que están equilibrados y forman un proceso mediado por la actividad acoplada de los OC y OB. Un 0,5 a 1% del calcio esquelético es intercambiado libremente^(144,145). El calcio desempeña múltiples funciones vitales para el organismo, es muy importante en los procesos de conducción nerviosa, excitabilidad de la placa neuromuscular e imprescindible para el potencial de la membrana de las células excitables. Participa

en múltiples procesos dentro de los que se encuentran: neurotransmisión, mitosis y división celular, fecundación y coagulación sanguínea. Ayuda en el mecanismo receptor secretor de varias hormonas y enzimas citoplasmáticas, y es el principal catión del hueso y los dientes.

Absorción: En la alimentación normal, el aporte diario de calcio es de aproximadamente de 700 a 900 mg, del cual se absorbe alrededor del 30-35%, sin embargo, las pérdidas por secreción intestinal determinan una absorción neta al día aproximadamente de 200 mg. Aunque la vitamina D es crucial para la absorción del calcio a nivel intestinal, se puede ver afectada por distintos factores locales y componentes alimentarios en la luz intestinal. Suele empeorar con la disminución de sales biliares, esteatorrea, disminución del ácido gástrico y alimentos con alto contenido en fibra. La absorción intestinal implica mecanismos activos (transcelular) y pasivos (paracelulares).

- Pasiva: no es saturable y asciende a cerca del 5% de la ingesta diaria
- Activo: controlado por la 1,25_dihidrocoleciferol, fluctúa entre un 20 y un 70%. Ocurre principalmente en la parte proximal del intestino delgado tanto en el duodeno como en el yeyuno proximal. La vitamina D activa la síntesis de la proteína transportadora o de Wasserman, la cual se encarga de fijar el calcio de las células del epitelio intestinal y transportarlo hacia el citoplasma celular; el grado de absorción de calcio parece ser directamente proporcional a la cantidad existente de esta proteína⁽¹⁴⁴⁾.

Excreción: el proceso de excreción se realiza a través del tracto gastrointestinal y la vía renal. A nivel intestinal llegan 250 mg/dL adicionales de calcio que provienen de las secreciones de los jugos gástricos, intestinales, y de las células mucosas, siendo excretado alrededor de 150 a 170 mg/dL junto con la fracción dietética no absorbida en las heces, por lo tanto, el 90% de la ingesta diaria de calcio es eliminado por las heces. Alrededor de 8 a 10 g/día de calcio son filtrados por los glomérulos, de los cuales solo 2-3% se excretan por la orina. (figura 13)

Reabsorción: la mayor parte del calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal (65%) de forma pasiva acoplada a la resorción concomitante de NaCl; en la rama ascendente del asa de Henle reabsorbe aproximadamente otro 20% por mecanismo

paracelular, y en menor cantidad en el túbulo distal. Estos mecanismos de reabsorción están regulados por la PTH⁽¹⁴⁶⁾.

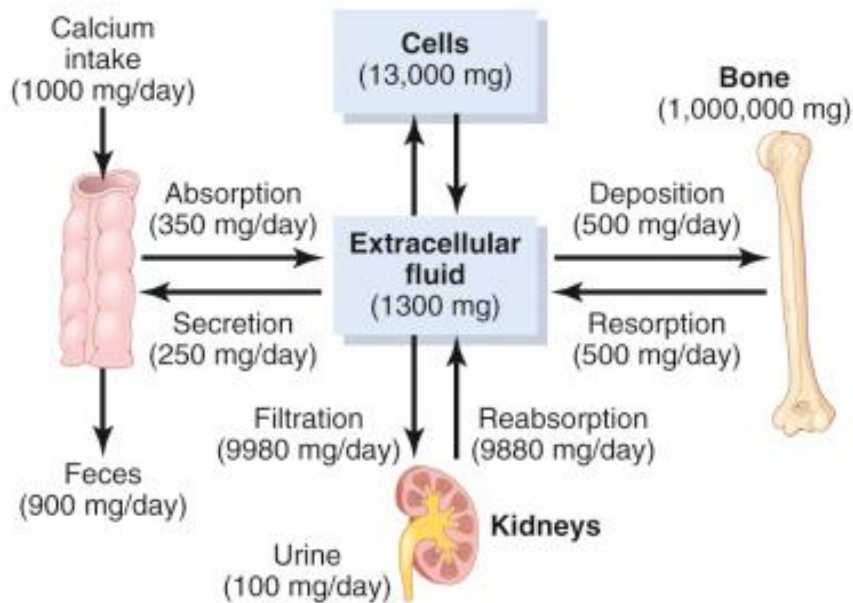


Figura 13. Absorción, excreción y reabsorción del calcio⁽¹⁴⁶⁾

3.2. Metabolismo del fósforo

El fósforo es un componente importante del hueso y otros tejidos, es el elemento más importante de la membrana celular. De alguna forma participa en casi todos los procesos metabólicos. El 85% de los 600 gr de fósforo corporal se encuentra en el tejido mineral óseo en forma de hidroxapatita. En las células y el líquido extracelular (LEC) el fósforo se encuentra de varias formas, predominantemente como H_2PO_4^- o NaHPO_4^- , y alrededor del 10% como HPO_4^{2-} ; a esta mezcla de aniones le llamaremos fosfatos. En ayunas, la mayoría del fósforo plasmático está en forma de fosfato inorgánico y cerca del 12% está unido a proteínas. Las concentraciones de este elemento en sangre y LEC por lo general se expresa con términos de fósforo elemental (intervalo de normalidad 2,5 a 4,5 mg/100 ml). El depósito de fósforo en hueso se utiliza para aumentar sus concentraciones plasmáticas cuando sea necesario, siendo similar al proceso de aumento del calcio plasmático comentado anteriormente⁽¹⁴⁴⁾. Está ampliamente distribuido en los alimentos, y se encuentra en forma de fosfato.

Absorción: se absorbe de forma eficiente en el ID (alrededor del 65%), incluso en ausencia de vitamina D. Este proceso se intensifica hasta un 85-90% a través de mecanismos activos estimulados por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ^(147,148). La absorción diaria total suele variar según la composición de la dieta, siendo en general de 500 a 1000 mg/día. Algunos factores pueden influir en la absorción de este elemento, como son: altas dosis de sales de calcio o clorhidrato de sevelámero, y antiácidos con hidróxido de aluminio.

Excreción y reabsorción: esta fase se realiza principalmente en el tracto gastrointestinal y por vía renal, la regulación de este mecanismo se hace en función de las concentraciones plasmáticas, principalmente por vía renal, alterándose la tasa de excreción de fosfato de acuerdo con las concentraciones plasmáticas y la tasa de filtración glomerular. El fosfato que se filtra a nivel glomerular se reabsorbe en gran parte en el túbulo proximal y en menor proporción en el túbulo distal, excretándose entre un 10 al 15% del total filtrado⁽¹⁴⁹⁾.

3.3. Metabolismo del magnesio⁽¹⁵⁰⁾

El magnesio es el principal catión divalente intracelular; su concentración extracelular, al igual que el calcio, es decisiva para la actividad neuromuscular normal. El magnesio intracelular forma un complejo vital con el ATP, teniendo un rol importante para el funcionamiento, la replicación y el metabolismo energético normal de las células. Los niveles plasmáticos de magnesio oscilan entre 1,7 a 2,4 mg/ml y el 30% está unido a proteínas. El 50% del magnesio corporal total se encuentra en el tejido óseo; la mayor parte del magnesio extraesquelético está dentro de las células, y solo el 1% se encuentra en el LEC. También es un potente regulador de la acción de la PTH, ayudando al mecanismo sensor del calcio en la secreción de la PTH.

Absorción: El aporte de magnesio a través de los alimentos suele fluctuar entre 140 a 360 mg/día, absorbiéndose el 30-40% en yeyuno e íleon, es estimulado por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Los elementos como el calcio, fosfato, citrato, ácidos grasos, sales minerales y disminución de vitamina B₁ y B₆ ocasionen un descenso en la absorción intestinal, mientras que en situación de acidosis aumenta.

Excreción: la vía más importante es la digestiva. Si la ingesta alimentaria es rica en magnesio (levadura de cerveza, chocolate en polvo, frutos secos y cereales), las pérdidas por las heces pueden alcanzar hasta un 75%. La excreción urinaria suele ser igual a la absorción intestinal neta (100 mg/día). La regulación de las concentraciones plasmáticas del magnesio se regula mediante el control de la reabsorción renal.

Reabsorción: la regulación de este proceso estará influenciada por el glucagón, agonistas adrenérgicos, ADH, mineralcorticoides y hormonas tiroideas, entre otros. Solo el 20% del magnesio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, el 60% en la en el asa de Henle y el resto en el túbulo contorneado distal.

4. Vitamina D

Las vitaminas son sustancias esenciales que el organismo no sintetiza en concentraciones suficientes y deben ser obtenidas a través de los alimentos. Sin embargo, la vitamina D se define mejor como una prohormona, debido a que la mayoría se consigue a través de la epidermis tras la exposición solar, y posteriormente es hidroxilada para generar un metabolito activo. Otra forma de obtenerla es a través de los alimentos. Los pacientes con poca exposición al sol (ancianos, pacientes ingresados, habitantes en climas fríos) obtienen la mayor parte de su vitamina D a través de la dieta. Las principales fuentes de alimentos donde se encuentra son: productos lácteos enriquecidos⁽¹⁵¹⁾, yema de huevo, aceites de pescado y cereales enriquecidos. Se encuentra en diferentes estados químicos en función del tipo de alimento, la vitamina D de origen vegetal está en forma de vitamina D2 y la de origen animal en D3 (figura 14).

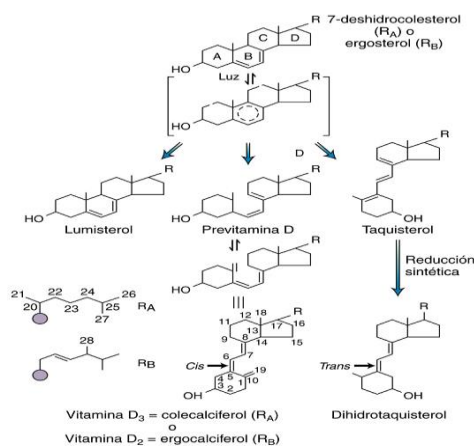


Figura 14. Precursores de la vitamina D y productos de reacción alternativos⁽¹⁵²⁾

4.1. Síntesis y metabolismo

La vitamina D, o calciferol hace referencia a un grupo de compuestos liposolubles. La 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) es la principal forma circulante, tiene una vida media de 2 a 3 semana y es menos potente que la 1,25-hidroxivitamina D (1,25[OH]₂D). La 1,25-hidroxivitamina D es la forma más activa, siendo la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de la homeostasia del hueso. Su vida media es de alrededor de 4 a 6 horas. La vitamina D obtenida de la dieta o por la síntesis dérmica es biológicamente inactiva, para activarse sufre 2 reacciones de hidroxilación secuenciales que ocurren en el hígado y posteriormente en el riñón (figura 15).

Hidroxilación hepática⁽¹⁵³⁾: la vitamina D obtenida tanto de origen endógeno como exógeno circula en plasma y es captada por el hígado donde se transformado en 25 hidroxicolecalciferol (25[OH]D, calcidiol) por enzimas del citocromo P450 presentes en las mitocondrias y los microsomas. La actividad de esta hidroxilasa no está del todo regulada, por el cual, las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D reflejan la cantidad de vitamina D que entra en la circulación. Alrededor del 88% de la 25(OH)D se encuentra en el plasma unido a la proteína transportadora de vitamina D.

Hidroxilación renal: es donde ocurre la fase final de transformación en hormona activa, el calcidiol (25[OH] D) es activada y transformada en el riñón por la acción de la 1 α -hidroxilasa en 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25[OH]₂D, calcitriol), el metabolito hormonalmente activo de este sistema. La actividad de esta enzima es regulada por la PTH, hipofosfatemia, hipocalcemia e IGF-1, mientras que es inhibida por el FGF23, la hiperfosfatemia y la D-24hidroxilasa. El calcitriol actúa en las células diana mediante la vía genómica y no genómica, uniéndose a su receptor intranuclear (VDR).

Como habíamos mencionado anteriormente, la 1,25(OH)₂D es regulada por varios mecanismos, dentro de los cuales se encuentran:

- **PTH:** el aumento de la misma y la hipofosfatemia estimulan la enzima y aumenta la producción 1,25(OH)₂D; esta a su vez, inhibe la secreción y síntesis de la PTH proporcionando una regulación negativa. En ausencia de PTH no existe formación de 1,25(OH)₂D₃, por el cual, esta ejerce un papel muy importante en la determinación de los efectos funcionales de la vitamina D en el organismo.

- **VDR:** se encargan de modular la síntesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, desempeñando un rol fundamental en la regulación de la activación de la vitamina D.
- **FGF23:** inhibe la producción renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ limitando la actividad de la $1\text{-}\alpha$ -hidroxilasa en el túbulo renal, aumentando de forma simultánea la expresión de $24\text{-}\alpha$ -hidroxilasa y la producción de $24,25$ -dihidroxitamina D (metabolito inactivo). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula la FGF23 creando un bucle de retroalimentación^(154,155).

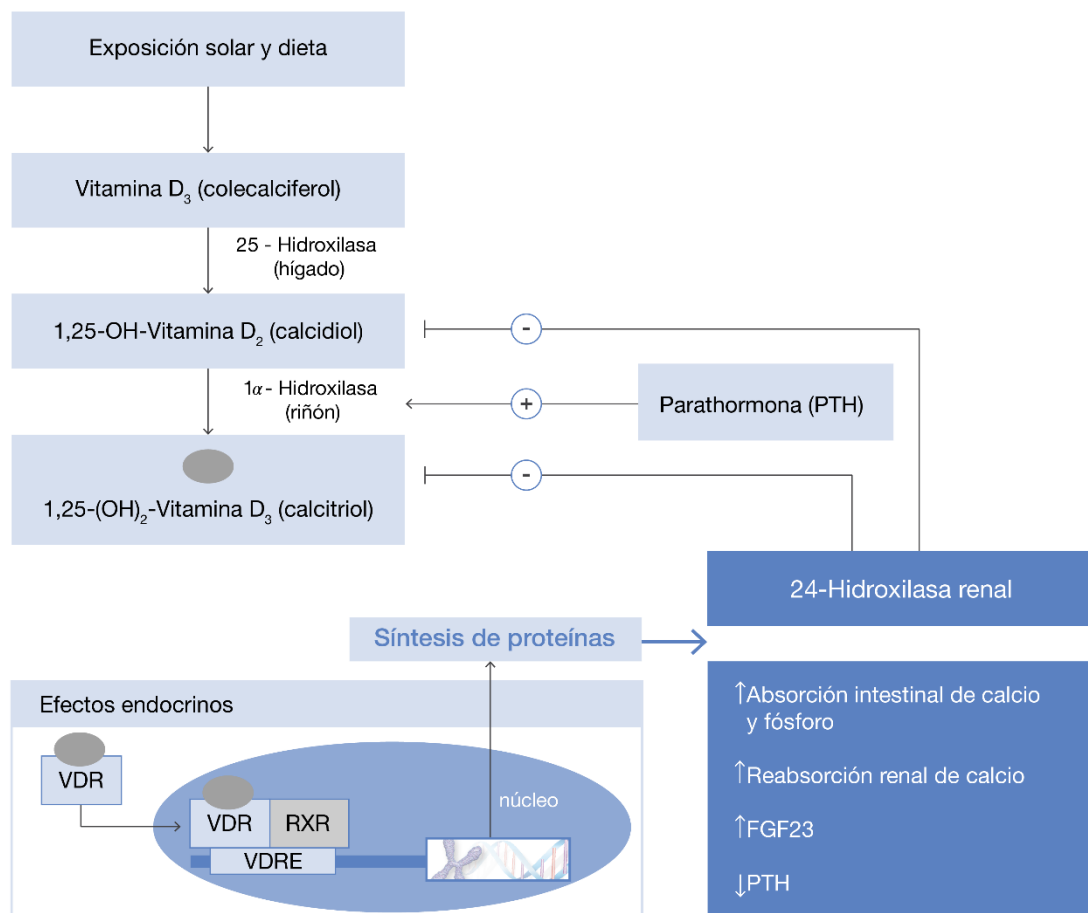


Figura 15. Metabolismo de la vitamina D⁽¹⁵⁶⁾

- **Calcio plasmático⁽¹⁴⁶⁾:** las concentraciones en plasma de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ están inversamente afectadas por las concentraciones de calcio plasmático. Esto se debe a dos factores, el primero trata sobre el efecto que tiene el calcio en la conversión de $25(\text{OH})\text{D}$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, y el segundo (siendo este el más importante) por la estimulación del calcio plasmático sobre la PTH, debido a que esta se suprime cuando las concentraciones de calcio iónico están

elevadas y viceversa. Como ya describimos anteriormente, si la PTH se suprime, la 25(OH)D se convierte en 24,25-dihidroxicolecalciferol que es un compuesto inactivo de la vitamina D. A su vez, la falta de 1,25(OH)₂D disminuye la absorción intestinal de calcio en los huesos y la reabsorción en los túbulos renales, ocasionando así que las concentraciones de calcio disminuyan.

4.2. Acciones de la 1,25(OH)₂D (calcitriol)

Ejerce sus efectos biológicos a través de la unión con el receptor de vitamina D (VDR). Estos receptores están presentes en la mayoría de las células del organismo, siendo la afinidad del mismo por la 1,25(OH)₂D tres veces mayor que la que tiene con los otros metabolitos de la vitamina D. Actúa en el intestino, riñón y hueso, aumentando la absorción del calcio y fosfato en el líquido extracelular y contribuyendo a la regulación mediante el mecanismo de retroalimentación.

Efecto intestinal: a este nivel, promueve la absorción intestinal de calcio y de fosfato. La absorción transcelular de calcio depende de la 1,25(OH)₂D. Con respecto a la vía paracelular⁽¹⁵⁷⁾, existe controversia sobre la necesidad de esta vitamina para la absorción del calcio, aunque algunos datos indican que suele estar potenciada por esta hormona. El mecanismo de absorción intestinal de calcio más estudiado es a través de la vía transcelular, haciendo referencia a 3 pasos: entrada de calcio en el enterocito (a través de la Calbindina 9K, proteína fijadora de calcio expresada en el intestino), transporte a través de la célula y salida a través de la membrana basolateral por difusión facilitada. La velocidad de absorción intestinal de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína transportadora de calcio^(144,146). El lugar principal de la absorción del calcio es duodeno y primera porción del yeyuno; el tiempo entre la administración de 1,25(OH)₂D y el aumento del calcio plasmático es de 3 a 4 horas, a diferencia de la administración de vitamina D cuyo intervalo es mayor (de 8 a 10 horas).

El sitio principal de acción es el duodeno y la primera porción del yeyuno. El tiempo entre la administración de 1,25 dihidroxicolecalciferol y el aumento de la calcemia es de 3 a 4 horas, en contraposición a la administración de vitamina D cuyo intervalo es mayor (de 8 a 10 horas). Con respecto a la absorción del fosfato, aunque este se

absorbe fácilmente, el flujo de este ion a través del epitelio intestinal es mejorado por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Se produce por un mecanismo dependiente del sodio, siendo el lugar principal de absorción a nivel del yeyuno-íleon.

Efecto renal. Aumenta la reabsorción del calcio y fosfato en los túbulos renales, tendiendo a disminuir su excreción urinaria. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es sinérgico, a la PTH con respecto al calcio, y antagónico, con respecto al fósforo.

Efecto óseo: la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ posee múltiples efectos en el metabolismo óseo. Es un regulador transcripcional de dos de las proteínas más abundantes en la matriz ósea, bloqueando así la síntesis de colágeno tipo 1 y estimulando la síntesis de osteocalcina. Estimula de forma directa la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión al calcio, óseo como la osteocalcina y la osteopontina; además, induce la expresión del ligando RANK, lo cual estimula la diferenciación del osteoclasto y aumenta la actividad osteoclástica⁽¹⁴⁴⁾. Concentraciones adecuadas de vitamina D ayudan al mantenimiento de la integridad esquelética, aunque los mecanismos implicados no están del todo claros. La mayoría de los datos indican, que la estimulación de la absorción a nivel intestinal de calcio y fósforo es el principal mecanismo por el cual aumenta la mineralización ósea, aunque podrían influir algunas acciones directas sobre la matriz ósea u otros mecanismos⁽¹⁵⁸⁾.

Efecto en las glándulas paratiroides. Ejerce un efecto antiproliferativo sobre las células paratiroides, suprimiendo la transcripción del gen de la PTH. Estos efectos se han aprovechado con el uso de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ para prevenir y tratar el hiperparatiroidismo relacionado con la insuficiencia renal crónica⁽¹⁵⁹⁾.

Otras acciones. El receptor de la vitamina D también se expresa en otros tejidos no relacionados con el metabolismo mineral óseo. Se ha observado que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ejerce efecto antiproliferativo en varios tipos de células: queratinocitos, células cancerígenas mamarias y prostáticas. Un dato clínico llamativo, pero poco conocido de la deficiencia de vitamina D es su asociación con la miopatía proximal grave, que se resuelve en días o semanas después de la administración de la vitamina D^(144,152).

5. Hormona Paratiroidea (PTH)^(144,146,152)

La PTH es un péptido de cadena sencilla de 84 aminoácidos. Se sintetiza en los ribosomas en forma de preprohormona; el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi la convierte en prohormona y luego a hormona, siendo finalmente depositada en gránulos secretores en el citoplasma de la célula (figura 16). Esta parathormona es producida en las glándulas paratiroides, que tienen tres propiedades vitales para la homeostasis, permitiendo así una adaptación a corto, medio y largo plazo en consonancia con los cambios en la biodisponibilidad del calcio:

1. Segregan PTH de forma rápida en respuesta a los cambios del calcio plasmático.
2. Son capaces de sintetizar, procesar y almacenar grandes cantidades de PTH de forma regulada.
3. Las células de las paratiroides se multiplican cuando son estimuladas de forma crónica.

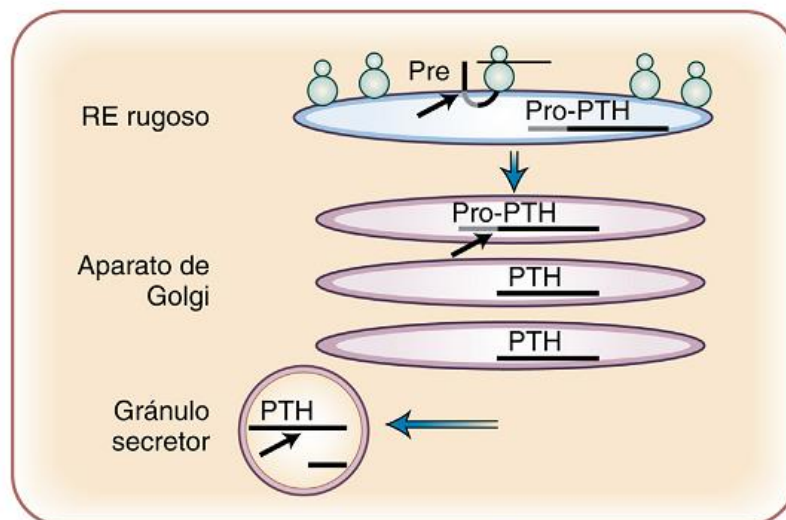


Figura 16. Procesamiento intracelular de la hormona preproparatiroidea (preproPTH)⁽¹⁵²⁾

Las flechas diagonales indican puntos de escisión por enzimas que generan pro-PTH en el retículo endoplásmico (RE) rugoso, PTH en el aparato de Golgi y fragmentos carboxiterminales de la PTH en el gránulo secretor.

La PTH es la hormona que se encarga de regular las concentraciones de calcio iónico en la sangre y en el LEC; actúa de forma directa en el hueso y el riñón e indirectamente en el intestino para aumentar las concentraciones de calcio plasmático. El aumento de calcio resultante actúa de forma retrógrada sobre las glándulas paratiroides para

disminuir la secreción de PTH. Las glándulas paratiroides, los huesos, los riñones y el intestino son por tanto órganos esenciales que participan en la homeostasis del calcio mediada por la PTH (figura 17).

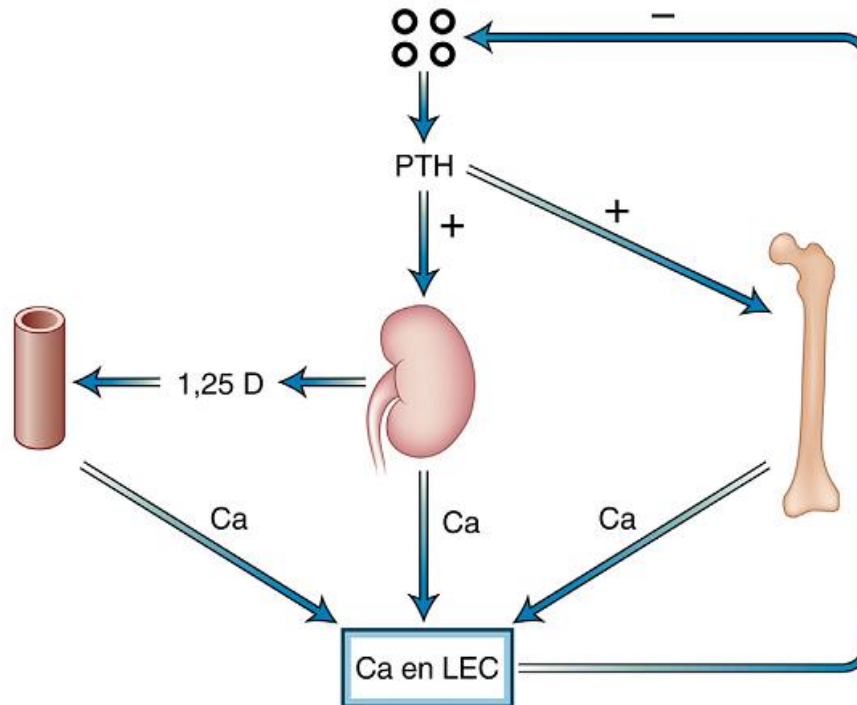


Figura 17. Circuito de retroregulación calcio-PTH que regula la homeostasis del calcio⁽¹⁵²⁾

5.1. Síntesis, secreción y metabolismo de la hormona paratiroidea

Las células paratiroides poseen múltiples mecanismos para adaptarse al aumento de demanda de la PTH, el más rápido (minutos) consiste en la secreción de hormona preformada como respuesta a la hipocalcemia, posteriormente, en el lapso de horas, la hipocalcemia mantenida induce la expresión de mRNA de PTH; por último, las necesidades mantenidas en el tiempo producen en días la replicación celular, incrementado así la masa glandular.

Regulación de la secreción: varios factores pueden influir sobre la secreción de PTH, como son las catecolaminas, el magnesio y otros estímulos, pero el regulador principal de la PTH es el calcio plasmático. Puede aumentar de forma brusca hasta 5 veces por encima de la secreción basal cuando las concentraciones de calcio descienden, observando de esta manera que la fracción de calcio ionizado es

determinante para la secreción hormonal. El calcio del LEC regula la secreción de PTH cuando interacciona con un sensor de este ion, un receptor acoplado a proteína (GPCR), para el que los iones actúan como ligandos. El receptor se encuentra en las glándulas paratiroides, células secretoras de calcitonina, cerebro y riñón. La estimulación del mismo por el aumento de las concentraciones de calcio suprime la secreción de PTH.

Metabolismo de la PTH: los primeros radioinmunoanálisis para PTH reflejaron que moléculas de la PTH en la sangre eran diferentes a las presentes en las glándulas paratiroides, debido a los principales fragmentos de esta hormona (fragmentos carboxiterminales de PTH) que se encontraban en la circulación. La PTH intacta se metaboliza en el hígado (70%) y el riñón (20%) y tiene una semivida de 2 minutos, menos del 1% de la hormona secretada va a los receptores de PTH o a los órganos diana, asegurando así que la concentración plasmática de PTH esté definida por la actividad de las glándulas paratiroides y que la PTH responda de forma rápida a los cambios pequeños de la concentración de calcio en la sangre.

5.2. Efectos de la hormona paratiroidea en las concentraciones de calcio y fosforo del líquido extracelular

El calcio aumenta por dos efectos principales: 1. Acción de la PTH para aumentar la absorción de calcio y fosfato desde el hueso; 2. Efecto rápido de la PTH para disminuir la excreción renal de calcio.

La disminución de fosfato se debe a la acción de la PTH a nivel renal, aumentando la excreción de fosforo por la orina en grandes cantidades; este efecto suele superar el aumento de la reabsorción del fosfato del hueso.

5.3. Efectos de la PTH en la reabsorción del calcio y fosforo del hueso

Las acciones de la PTH sobre el hueso son complejas, actúan en diferentes tipos de células de forma directa o indirecta. Las células osteoblásticas expresan PTH1R (PTH tipo 1), aumentando la supervivencia del OB y osteocitos, e inhibiendo la apoptosis. La PTH presenta 2 fases para la movilización del calcio y el fosforo:

Primera fase o rápida: se inicia en minutos y aumenta de forma progresiva en varias horas. Sucede cuando se activan las células óseas ya existentes (osteocitos) promoviendo la liberación del calcio y del fosfato.

Segunda fase o fase lenta: dura varios días e incluso semanas; resulta de la proliferación de los osteoclastos, seguido de la resorción osteoclástica del propio hueso.

5.3.1. Fase rápida (osteólisis)

Diferentes estudios, tanto a nivel histológico como fisiológico de la PTH, han demostrado que esta provoca la eliminación de sales del hueso a partir de dos zonas: 1) la matriz ósea cercana a los osteocitos dentro del propio hueso y 2) próximo a los osteoblastos a lo largo de la superficie del hueso. La tendencia no es a pensar que los osteocitos y osteoblastos funcionan para movilizar las sales del hueso, sin embargo, se ha demostrado que estas células forman un sistema de celdas interconectadas que se propaga a través y sobre la superficie de todo el hueso, excepto en las pequeñas áreas de superficie adyacente a los osteoclastos. De hecho, existen prolongaciones membranosas que se extienden de un osteocito a otro de la estructura del hueso, sirviendo también de conexión entre los osteocitos y osteoblastos de la superficie. A este sistema se le denomina “sistema de membrana osteocítica” y se cree que proporciona una membrana que separa el hueso del LEC.

La membrana osteocítica bombea iones de calcio desde el líquido óseo al LEC, creando una concentración de calcio en el líquido óseo de 1/3 con respecto al LEC. Cuando esta bomba se activa de forma excesiva, las concentraciones de calcio en el líquido óseo disminuyen reabsorbiendo sales de fosfato cálcico del hueso; a este efecto se le denomina “osteólisis”. Cuando la bomba se inactiva, aumenta el contenido del calcio en el líquido óseo y se vuelven a depositar en la matriz las sales de fosfato cálcico. Las membranas de los osteoblastos y osteocitos tienen receptores de PTH. Este receptor puede activar la bomba de calcio, ocasionando la rápida eliminación de cristales de fosfato cálcico del hueso. Se cree que la PTH estimula este proceso, aumentando así la permeabilidad al calcio del líquido óseo, permitiendo que el calcio se difunda al interior de las células de la membrana. Posteriormente, la bomba de calcio del otro lado de la membrana celular transfiere los iones de calcio hasta el LEC.

5.3.2. Fase lenta (reabsorción ósea y de la liberación de fosfato cálcico: activación de osteoclastos)

La PTH tiene una participación clara en la activación de los osteoclastos, aunque estos no poseen proteínas de membrana para la PTH. Sin embargo, los osteoblastos y osteocitos activados envían señales secundarias a los osteoclastos. La activación de los osteoclastos comprende dos etapas:

1. Activación inmediata de los osteoclastos ya formados.
2. Formación de nuevos osteoclastos

El exceso de PTH hace que el sistema osteoclástico se desarrolle durante meses, lo que puede conllevar a una debilitación de los huesos y a la estimulación de los osteoblastos para tratar de corregir el problema. Por lo tanto, la fase tardía es para mejorar tanto la actividad osteoblástica como la osteoclástica, siendo más predominante la resorción ósea en presencia de exceso continuo de PTH.

5.4. Efectos de la PTH sobre la excreción renal de calcio y fosfato

La PTH provoca una pérdida de fosfato en la orina, como consecuencia de su acción al disminuir la reabsorción de iones fosfato en el túbulo proximal. A su vez, aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, principalmente en el túbulo distal, colector y en el asa de Henle. Otra función importante, es la reabsorción de iones magnesio e hidrogeniones al tiempo que reduce la reabsorción de sodio, potasio y aminoácidos. De no ser por la función de la PTH en la reabsorción del calcio renal, la pérdida continua de calcio por la orina agotaría las concentraciones del mismo tanto en el LEC como en el hueso.

6. OSTEOPOROSIS

Se caracteriza por un descenso de masa ósea, alteración de la calidad del hueso, y aumento del riesgo de fracturas en hombres y mujeres. Antiguamente, esta enfermedad se asociaba a un síndrome caracterizado por dorsalgia, fracturas vertebrales y disminución de la mineralización ósea en las radiografías simples. En el pasado, el método diagnóstico se centraba en identificar las causas secundarias de la pérdida de masa ósea y el tratamiento se realizaba con medidas ortopédicas y

analgésica. Sin embargo, con la introducción de las determinaciones de la densidad mineral ósea, el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas y la concienciación general, la osteoporosis se convirtió en una patología primaria con múltiples síntomas y tratada mediante prevención e intervención intensiva. El término osteoporosis (OP) surge de las palabras griegas “osteon” que significa hueso y “poros” que significa agujero. La definición de esta patología ha evolucionado en los últimos años en función del aumento de conocimientos sobre los cambios fisiopatológicos de este proceso. El NIH⁽¹⁶⁰⁾ la definió en el 1991 como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y alteración de la microarquitectura del hueso, con incremento de la fragilidad del mismo y consecuente tendencia a las fracturas.

La OMS⁽¹⁶¹⁾ en 1994, y con la finalidad de realizar la estimación del riesgo de fractura para su aplicación como cribado de osteoporosis en posmenopáusicas, realizó una clasificación del proceso basado en la medición de la DMO. Al final, la fractura producida por impacto de baja energía en huesos de resistencia disminuida es el resultado final de la osteoporosis, y la que determinara el interés epidemiológico, clínico y económico de la patología (figura 18).

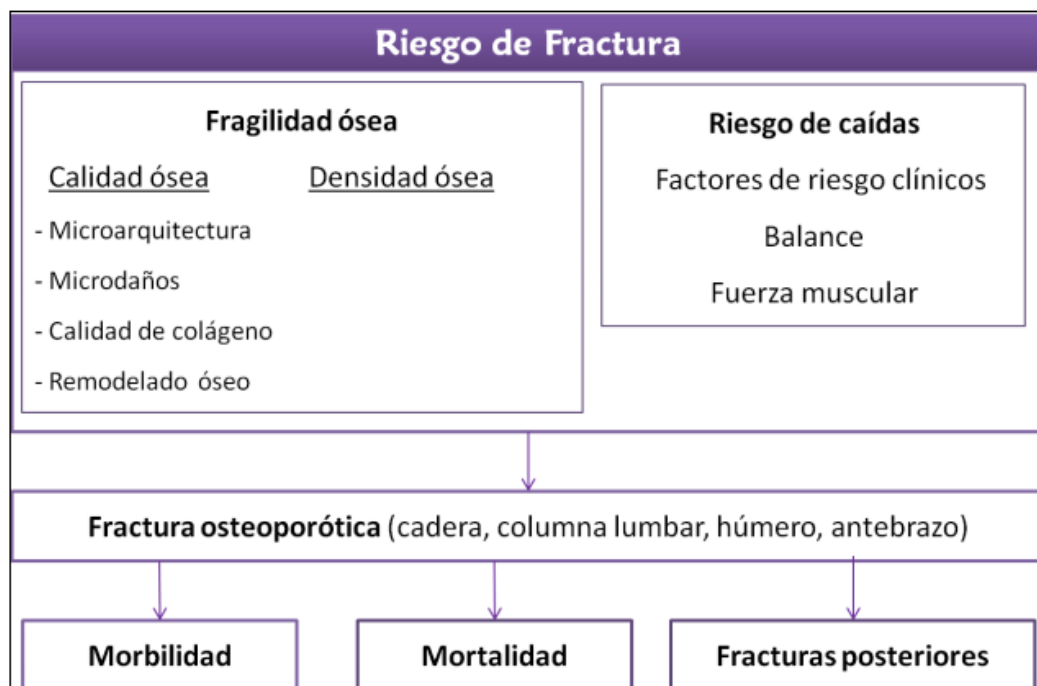


Figura 18. Etiología multifactorial y consecuencia de la osteoporosis⁽¹⁶²⁾

6.1. Epidemiología de la osteoporosis

La osteoporosis y las fracturas por fragilidad ósea presentan un problema de gran impacto en ambos sexos, debido a la disminución de la esperanza de vida causada. En los próximos años, los países en desarrollo tendrán un rápido aumento de la población adulta mayor, dando lugar a un mayor número de sujetos con osteoporosis aumentando así la incidencia de fracturas óseas. Se estima, que en 2010 en la Unión Europea había aproximadamente 5.500.000 hombres y 22.100.000 mujeres con osteoporosis. Dentro de los países de la Unión Europea, se estima que Alemania posee el mayor número de individuos con osteoporosis, alrededor de 1 millón de hombres y 4 millones de mujeres. La prevalencia de OP en la Unión Europea es del 6,6% en hombres y del 22,1% en mujeres de más de 50 años, y del 5,5% en la población general⁽¹⁶²⁾. La prevalencia de OP aumenta con la edad, se observa un porcentaje mayor de osteoporosis en mujeres en edades comprendida entre 75 y 79 años, y en hombres en rango de 60 a 64 años edad⁽¹⁶³⁾. La incidencia de fracturas vertebrales en Europa se estima entre 10,7/1.000 personas al año en el sexo femenino y de 5,7/1.000 personas al año en el sexo masculino. En este ámbito, la incidencia de las fracturas no vertebrales de bajo impacto es de 19/1.000 personas y de 7,3/1.000 personas al año respectivamente. En el año 2000, la incidencia de fracturas en Europa fue de 620.000 en cadera, 574.000 de antebrazo, 250.000 de humero proximal y 620.000 vertebrales en hombres y mujeres de 50 años. Además, en el 2010, se estimó que el número de muertes relacionadas con fracturas de osteoporóticas fue de 43.000 en la Unión Europea⁽¹⁶⁴⁾.

6.2. Clasificación de la Osteoporosis

Se puede basar en diferentes criterios:

- Extensión anatómica (localizada o generalizada)
- Edad de inicio (juvenil, del adulto, posmenopáusica, senil)
- Etiología (primaria, secundaria)

La clasificación clásica diferenciaba dentro de la osteoporosis primaria la posmenopáusica (Tipo I) y senil (Tipo II)⁽¹⁶⁵⁾.

Tipo I: la disminución de la masa ósea empieza entre el primer y los 3 años antes de la menopausia, afecta generalmente al hueso trabecular produciendo fracturas vertebrales por compresión.

Tipo II: sujetos de ambos sexos mayores de 70 años, afectando tanto el hueso trabecular como cortical y las fracturas pueden ser en todas las localizaciones, principalmente en cadera y vértebras.

Actualmente⁽¹⁶⁶⁾ esta clasificación ya no se utiliza, de forma general se habla de OP primaria secundaria (enfermedad, cirugía o fármacos), siendo la farmacológica la más frecuente (hasta un 50%). Dentro de los fármacos causantes de la osteoporosis tenemos los glucocorticoides, y con menor frecuencia, los anticonvulsivantes, heparina, metotrexato, inmunosupresores y citotóxicos, entre otros^(167,168).

6.3. Factores de riesgo

La evaluación clínica de los individuos con osteoporosis se realiza con la finalidad de evitar la aparición de fracturas por fragilidad. Se deben determinar los factores de riesgo que han demostrado asociarse con las fracturas por fragilidad:

Edad: aumento del riesgo de fracturas en mayores de 70 años, y mayores de 50 años para fracturas vertebrales.

Género y etnia: más frecuente en mujeres, variando notablemente entre las diferentes razas y poblaciones^(169,170).

IMC: un IMC bajo aumenta el riesgo de fracturas independientemente de la DMO⁽¹⁷¹⁾. Parece influir tanto la masa grasa como la magra.

Fractura por fragilidad previa: los estudios muestran que el antecedente previo de fractura por fragilidad se relaciona con un aumento de riesgo para otra nueva, aumentado el riesgo relativo entre 1,5 y 9,5 veces^(172,173).

Antecedentes familiares de fracturas de cadera: es indiferente del género y aumenta el riesgo de fractura por fragilidad alrededor del 17%, y en cadera de hasta un 49%⁽¹⁷⁴⁾.

Tratamiento con corticoides: disminuyen la absorción de calcio y aumentan la calciuria. Además, reducen la actividad de los OB, conllevando a apoptosis de los mismos con la disminución secundaria de la síntesis de colágeno óseo.

Otros factores de riesgo: tabaquismo, alcoholismo, fracturas tras caídas, inmovilidad, riesgo asociado a patologías específicas, hipogonadismo y síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo primario, deficiencia de GH, hipertiroidismo, diabetes Mellitus, artritis reumatoide, trasplante de órganos y médula ósea, riesgo asociado a fármacos, factores nutricionales, aumento del recambio óseo y baja densidad mineral ósea.

6.4. Evaluación del riesgo de fractura

La sensibilidad y especificidad de la DMO es subóptima para la predicción del riesgo de fractura, lo cual ha llevado a desarrollar nuevos algoritmos que permitan estimar la probabilidad de fractura utilizando los factores de riesgo descritos previamente. No existe una herramienta que incluya todos los factores de riesgo conocidos para la OP y fracturas por fragilidad. Las más utilizadas actualmente son la calculadora Garvan de riesgo de fracturas la QFracture™ y el FRAX®, siendo esta última la más utilizada a nivel mundial^(175,176).

6.4.1. FRAX® (fracture risk assessment tool)

Desarrollada por el Centro Colaborador para las Enfermedades Metabólicas Óseas de la OMS, estima la probabilidad individual de fractura osteoporótica a 10 años en columna vertebral clínica, cadera, antebrazo y humero proximal⁽¹⁷⁷⁾. Para la evaluación del riesgo utiliza factores de riesgo clínico con o sin DMO, siendo de mucha utilidad en el sector público debido a la optimización de los recursos de diagnóstico y tratamiento, y en la práctica clínica, como instrumento de ayuda en la toma de decisiones en el tratamiento (figura 19)⁽¹⁷⁸⁾.

Esta herramienta está ajustada por mortalidad, siendo la única que posee esta característica. Está adaptada a la epidemiología de mortalidad y fractura de cada población específica, en el 2008 incluía nueve países y actualmente incluye un total de 47. La herramienta FRAX® es la más utilizada y la que está incorporada a las guías de práctica clínica de las distintas sociedades nacionales e internacionales^(179–181).

FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Inicio Herramienta de Cálculo Tablas FAQ Referencias Español

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral Seleccione BMD

Peso de Conversión
libras kg

Conversión Altura
pulgadas cm

00547561
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

[Herramienta de impresión y la información](#)

Figura 19. Imagen herramienta FRAX® en la web

6.4.2. Q-Fracture™

QResearch database es la base de datos prospectiva más grande para la predicción de fracturas osteoporóticas, creada en Inglaterra y País de Gales⁽¹⁸²⁾. La calculadora incluye múltiples factores de riesgo, pero no la DMO. Esta herramienta proporciona información sobre cualquier fractura osteoporótica (cadera, muñeca o columna); se ha actualizado por última vez en 2012 y los cambios suponen modificaciones de factores de riesgo y la inclusión de fractura de humero como fractura osteoporótica⁽¹⁸³⁾. Esta nueva actualización ha mejorado el área bajo la curva para la predicción de fracturas (0,70 en mujeres y 0,71 en hombres) y la predicción de fracturas de cadera (0,89 en mujeres y 0,88 en hombres)⁽¹⁸⁴⁾ proporcionando una calibración para 10 etnias diferentes.

6.4.3. Calculadora de Garvan

Este modelo solo ha sido calibrado para la población australiana y no incluye ajuste del riesgo por mortalidad. Informa del riesgo de un mayor número de sitios de fractura (fémur distal, tibia proximal o peroné, tibia distal, rotula, pelvis, costillas, esternón, manos y pies excluyendo los digitales)^(185,186).

La diferencia entre estos modelos (tabla 9) radica en que los parámetros de riesgo difieren (incidencia versus probabilidades), motivo por el cual los datos comparativos no se interpretan fácilmente. La ventaja del FRAX® frente a los demás es que el riesgo de fractura se calcula teniendo en cuenta el riesgo de fractura y de mortalidad.

Tabla 9. Características de las principales herramientas para la evaluación del riesgo de fracturas⁽¹⁶²⁾

	Garvan	QFracture™	FRAX®
Validación externa	Si (Australia)	Si (Reino Unido)	Si
Calibración	No	Si (Reino Unido)	Si
Aplicabilidad	Desconocido	Reino Unido	SI (45 países)
Caídas como variable	Si	Si	No
DMO como variable	Si	No	Si
Fracturas previas como variable	Si	No	Si
Historia familiar como variable	No	Si	Si
Resultado	Incidencia	Incidencia	Probabilidad

DMO: densidad mineral ósea.

6.5. Evaluación del riesgo de fractura osteoporótica⁽¹⁸⁷⁾

Actualmente no existen unas recomendaciones universales de cribado de riesgo de fracturas en la población general para identificar a los pacientes con osteoporosis o alto riesgo de fractura. Los pacientes son detectados mediante identificación de los sujetos que presentan fracturas por fragilidad o en función de factores de riesgo significativos. Como mencionamos anteriormente, estos factores de riesgo sirven para la evaluación clínica y la detección de aumento de fracturas por fragilidad. De forma general el enfoque debería seguir los siguientes pasos (figura 20):

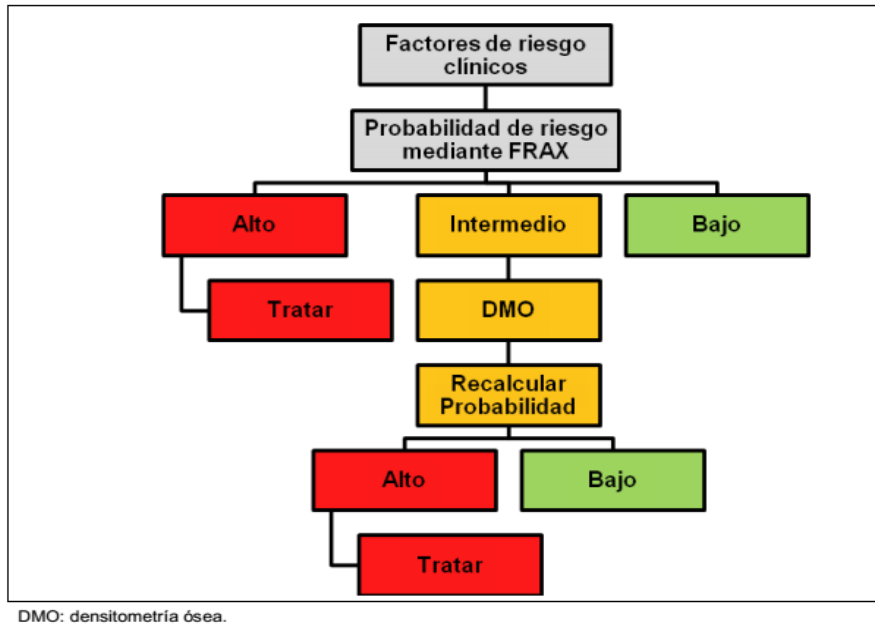


Figura 20. Manejo para evaluar el riesgo individual de fracturas⁽¹⁶²⁾

6.6. Evaluación diagnóstica de la osteoporosis

La osteoporosis suele ser asintomática salvo cuando existe una fractura. El diagnóstico debe ser precoz y el manejo oportuno es esencial, dado que previene la morbimortalidad asociada. Ante la sospecha de esta patología, se debe realizar una anamnesis adecuada, exploración física acorde y pruebas complementarias con el objetivo de⁽¹⁸⁸⁾:

- Confirmar el diagnóstico y descartar otras patologías metabólicas del hueso
- Identificar la etiología de la posible causa de osteoporosis
- Identificar los factores de riesgo asociados al estilo de vida
- Caracterizar la gravedad y naturaleza de la osteoporosis.
- Establecer el riesgo de fractura
- Seleccionar el tratamiento más adecuado
- Monitorizar la respuesta al tratamiento

Dentro de las pruebas complementarias se encuentran las determinaciones analíticas que incluyan los marcadores del metabolismo mineral y marcadores del remodelado óseo. También se emplean técnicas diagnósticas como la radiografía convencional de columna dorso-lumbar, densitometría ósea, tomografía computarizada cuantitativa y resonancia magnética nuclear.

6.7. Tratamiento de la osteoporosis

Se suelen utilizar varias medidas terapéuticas, dentro de las cuales se encuentran:

- **No farmacológicas:** hábitos dietéticos saludables y de estilo de vida (ingesta adecuada de calcio, exposición solar, actividad física, no tabaquismo...).
- **Farmacológicas** (tabla 10): se utilizan con el objetivo de evitar la aparición de fracturas por fragilidad. Se emplean fármacos capaces de actuar sobre las dos fases del remodelado óseo, los cuales se agrupan en tres categorías⁽¹⁸⁹⁾:
 - Antirresortivos o anticatabólicos (Terapia hormonal sustitutiva, bifosfonatos, moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs), calcitonina y Denosumab): inhiben la resorción ósea, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, aumentan la DMO y mantienen la microarquitectura.
 - Anabólicos (hormona paratiroidea): actúan sobre los osteoblastos y sus precursores, aumentando el remodelado, la formación de hueso, lo cual aumenta la masa y resistencia ósea.
 - Agentes de doble acción (Ranelato de estroncio, terapia combinada): combinación de ambos mecanismos.

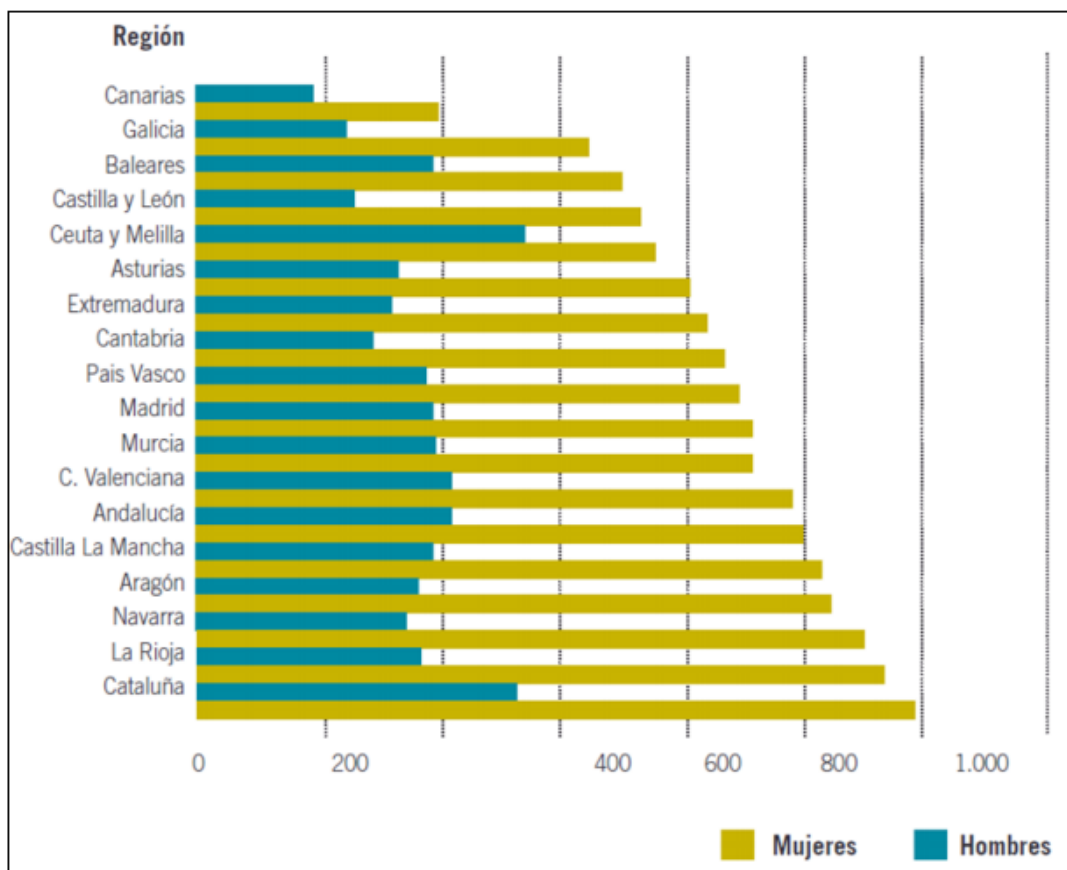
6.8. Situación de la osteoporosis en España

Según la OMS, se estima que la población con criterios de osteoporosis en España asciende hasta 2.450.000⁽¹⁶⁴⁾. En comparación con la población mundial, presenta un riesgo medio de fractura osteoporótica, siendo menor en comparación con Estados Unidos y que con los países del norte de Europa⁽¹⁹⁰⁾. La incidencia de fractura de cadera por 100.00 personas y año se estima en 125,9 en hombres y 353,0 en mujeres de más de 50 años⁽¹⁹¹⁾. En el 2010, la incidencia de fracturas se calculó a 204.000; las fracturas de cadera, vertebras sintomáticas, antebrazo y el resto se estimaron entre 40.000, 30.000, 30.000 y 104.000 respectivamente. El 68% de las mismas fueron en el sexo femenino⁽¹⁶³⁾. La incidencia de fracturas de cadera en ancianos varía en función de la Comunidad Autónoma (figura 21), siendo la mayor en Cataluña y menor en Canarias⁽¹⁹²⁾.

Tabla 10. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

	Beneficio	Efectos secundarios
Bifosfonatos	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de fractura vertebral (41-70%) -Disminución de 50% en fractura lumbar y de cadera a los 3 años (Alendronato) -Disminución de 36% fracturas no vertebrales a los 3 años (Risendronato) -Disminución de 25% fracturas no vertebrales a los 3 años (Zolendronato). 	<ul style="list-style-type: none"> -Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, esofagitis, dispepsia, reflujo gastrointestinal -Fracturas atípicas -Osteonecrosis maxilar
SERMs	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento de DMO, disminución del remodelado óseo, disminución de fractura vertebral y no vertebral (30-50%) -Sin efecto en prevención de fractura de cadera 	<ul style="list-style-type: none"> -Riesgo aumentado de tromboembolismo venoso -Síntomas vasomotores y urogenitales
Tratamiento hormonal	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de pérdida de DMO -Disminución de fractura vertebral, no vertebral y cadera (23-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> -Riesgo aumentado de tromboembolismo venoso -Riesgo aumentado de efectos cardiovasculares
Teriparatida	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de fractura vertebral (65-69%) -Disminución de fractura no vertebral (35-40%) -Sin efecto en prevención de fractura de cadera 	<ul style="list-style-type: none"> -Reacciones en el sitio de inyección: Náuseas, Calambres -Casos de osteosarcoma en modelos animales
Calcitonina	<ul style="list-style-type: none"> -Estabiliza la pérdida de masa ósea -Aumenta la DMO en zona cervical -Disminución del dolor asociado a las fracturas 	<ul style="list-style-type: none"> -Rinitis -Epistaxis -Aumento de riesgo de algunos tipos de cáncer
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera -Aumento de DMO en zona lumbar y en cadera 	<ul style="list-style-type: none"> -Síntomas gastrointestinales: diarrea, náuseas y vómitos -Rash cutáneo, dermatitis -Artralgias, dolor lumbar, edema periférico -Hipocalcemia -Hipercolesterolemia

SERMs: moduladores selectivos del receptor estrogénico, DMO: densidad mineral ósea



(Incidencia ajusta 100.000 habitantes/año)

Figura 21. Incidencia de fractura de cadera por comunidad autónoma en mayores de 64 años⁽¹⁹²⁾

7. Densitometría ósea (DO)

Es un término general que abarca el arte de la medición del contenido mineral óseo, así como la densidad del hueso en sitios específicos o en el cuerpo completo. Los resultados de las mediciones se utilizan para:

- Evaluar la resistencia del hueso
- Diagnosticar enfermedades asociadas con baja densidad ósea
- Vigilar los efectos sobre el hueso de los tratamientos empleados en esas patologías
- Predecir el riesgo de fracturas.

En la actualidad, existen varias técnicas para realizar la densitometría ósea, la cual puede ser a través de radiación ionizante o ultrasonidos. La técnica más ampliamente

utilizada es la Absorciometría de Rayos X de Energía Doble (DEXA). En comparación con las demás técnicas, ésta aporta dosis bajas de radiación, amplia disponibilidad, facilidad de uso, imágenes de alta resolución, buena precisión y calibración (figura 22).



Figura 22. Estudio DEXA de columna con sistema GE Lunar

(193)

La DEXA fue aprobada para su uso clínico en 1988, aunque sus orígenes se remontan a finales del 1890⁽¹⁹⁴⁾. En la década de los 60, Cameron y Sorenson⁽¹⁹⁵⁾ sentaron las bases del desarrollo de técnicas cuantitativas para determinar la masa ósea con la absorciometría fotónica simple, la cual permitía valorar el hueso periférico. El desarrollo de la tecnología ha permitido la creación de nuevos equipos capaces de cuantificar la masa ósea en diferentes áreas esqueléticas con mayor precisión y exactitud. Existen otras técnicas morfométricas óseas (cualitativas y cuantitativas) basadas en la radiografía simple para evaluar la masa ósea, sin embargo, no pueden ser utilizadas como prueba inicial ya que solo visualizan la desmineralización cuando existe una pérdida mayor del 40% de la densidad ósea⁽¹⁹⁶⁾.

Los principales hallazgos que nos permite ver la radiografía simple son: aumento de la radiolucencia cuando existe resorción y adelgazamiento de las trabéculas, adelgazamiento de la cortical (por resorción ósea)⁽¹⁹⁷⁾, alteración del patrón trabecular y fracturas o deformidades.

7.1. Técnicas densitométricas

Existen múltiples técnicas ionizantes dentro de las que se encuentran las que utilizan rayos gamma: densitometría fotónica simple (SPA), densitometría fotónica dual (DPA), el análisis de activación de neutrones y el recuento de radiaciones Compton (CS); las dos últimas se encuentran en fase experimental. Las de rayos X son las radiaciones ionizantes que usan la radiogrametría (R) hoy obsoleta, la densitometría radiológica simple (SXA), la densitometría radiológica dual (DXA) y la tomografía computarizada cuantitativa (QCT). Otras técnicas que se utilizan pero que no usan radiaciones ionizantes son las de ultrasonido y la resonancia magnética (asociando tomografía y la cuantitativa).

Tabla 11. Características de las técnicas de densitométricas ionizantes⁽¹⁹⁸⁾

	Rayos Gamma		Rayos X		
	SPA	DPA	SXA	DXA	QCT
Parámetros de medida	BMM/BMC (g)	BMM/BMC (g) BMA (g/cm ²)	BMM/BMC (g/cm ²)	BMM/BMC (g) BMA (g/cm ²)	BMM/BMC (g) BMA(g/cm ²) BMD(g/cm ³)
Región de medida	Huesos periféricos (radio y calcáneo)	Huesos periféricos (radio y calcáneo), axiales (columna y cadera) y cuerpo entero	Huesos periféricos (radio y calcáneo)	Huesos periféricos (radio y calcáneo), axiales (columna y cadera) y cuerpo entero	Huesos periféricos (radio y calcáneo), axiales (columna y cadera) y cuerpo entero
Discriminación entre hueso trabecular y cortical	No	No	No	No	Si
Tiempo de exploración (minutos)	15 – 20	> 20 – 60	3	5 – 20	30

SPA: Single- energy photon absorciometry, DPA: Dual- energy photon absorciometry, SXA: Single-energy X- ray absorciometry, DXA: Dual- energy X- ray absorciometry, QCT: Quantitative computed tomography BMM: Bone mineral mass, BMC: Bone mineral content, BMA: Bone mineral area mass, BMD: Bone mineral density

7.2. Capacidad diagnóstica de la densitometría ósea

Existen varios parámetros para evaluar la capacidad diagnóstica de esta técnica, dentro de los cuales se encuentran: la precisión y fiabilidad, y la exactitud y validez. Tres datos estadísticos tienen importancia en la DO, la media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente porcentual de variación (%CV). Una menor DE y %CV es preferible en la DO.

Precisión y fiabilidad: son dos mediciones importantes en el rendimiento de la DO. Presenta una precisión muy alta (95-99%), pero puede estar afectada por factores dependientes del propio sistema de medida, de la técnica y del paciente. La precisión de las técnicas ionizantes descritas oscila entre el 1 – 5%. La precisión se debe vigilar con cuidado porque constituye la medida de rendimiento más importante para seguir la densidad mineral ósea de un paciente a lo largo del tiempo.

Exactitud o validez: la exactitud es la característica de mayor importancia para una prueba diagnóstica, valorando el grado con que los resultados de las medidas se corresponden con los reales (habitualmente el peso seco de las cenizas óseas). La exactitud es alta (85 – 97%), siendo más importante en la línea basal, cuando se establece el diagnóstico de osteoporosis; la exactitud viene determinada por la calibración del escáner. La aplicación de la terminología ISO (Organización Internacional de Estandarización) en la técnica de densitometría ósea fue recomendada en 2006 por Engelke y Gluer⁽¹⁹⁹⁾, aunque no ha sido totalmente aceptada en Norte América.

La DO no solo se utiliza como prueba diagnóstica, sino también como prueba pronóstica, y su principal utilidad radica en la capacidad para la predicción de fracturas. La DO posee poca capacidad para discriminar en personas que no tienen un riesgo alto fractura, entre quien sufrirá finalmente una fractura.

7.3. Importancia de la región de medida

Puede ser realizada en diferentes zonas: esqueleto apendicular (radio o calcáneo), esqueleto axial (columna o cadera) y esqueleto total. Se estudian las zonas con mayor incidencia de fracturas osteoporóticas como son:

- Columna lumbar
- Fémur proximal
- Cadera (cuello, trocánter, triángulo de Ward)
- Antebrazo distal (en menor grado)

El triángulo de Ward es una región que se corresponde con la intersección de tres grupos de trabéculas óseas en el cuello femoral. En la columna, la precisión de la proyección lateral es superior a la anteroposterior debido a los artefactos que pueden causar la calcificación aortica, esclerosis facetaria y cambios degenerativos de la columna(200). La DO suele realizarse de L2 a L4 en decúbito lateral izquierdo para evitar la superposición de las costillas sobre L1 y de la pelvis sobre L5^(201,202). El cuello femoral, el fémur proximal y la cadera son otros lugares frecuentemente utilizados. La parte proximal del fémur presenta menos afectación por los cambios distróficos que la columna lumbar, pero no está libre de otras alteraciones, su densidad mineral puede verse afectado, por la artrosis severa de cadera^(203,204). Si la artrosis es unilateral se puede utilizar el lado no afectado; en caso de ser bilateral, la región trocantérea se convierte en la preferible para el estudio.

7.4. Indicaciones de la DO

Las indicaciones de este procedimiento no son del todo definitivas. Según la propuesta de la National Osteoporosis Foundation (NOF)⁽¹²⁷⁾ se aceptan las siguientes:

- Mujeres postmenopáusicas candidatas a tratamiento hormonal sustitutivo.
- Sospecha de fractura o aplastamiento vertebral en la radiografía convencional.
- Tratamiento prolongado con corticoides.
- Hiperparatiroidismo primario asintomático.
- Seguimiento de la evolución de la osteoporosis tras la instauración de tratamiento.

Hay que tener en consideración la población de riesgo:

- Sexo femenino:
 - Todas las mujeres > de 65 años
 - Premenopáusicas con deficiencia estrogénica
 - Pacientes con menopausia precoz
 - Menopáusicas con algún factor de riesgo para osteoporosis
 - Fumadoras
- Enfermedades que causen osteoporosis secundaria:
 - Hiperparatiroidismo primario
 - Hipertiroidismo
 - Enfermedad inflamatoria crónica
 - Malabsorción intestinal
 - Inmovilización prolongada

Existen diferencias de opiniones sobre cuándo se debe realizar la DO. En Estados Unidos se recomienda realizarla en mujeres > 65 años y en aquellas de más de 50 con algún factor de riesgo osteoporótico. Sin embargo, en la Unión Europea se realiza a las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo, pero no a todas las mayores de 65 años. Las indicaciones de la DO deben restringirse a situaciones clínico-terapéuticas de alto riesgo, signos radiológicos sugestivos de osteoporosis y monitorización de la respuesta terapéutica.

7.5. Preparación de la prueba

La alimentación se realiza de forma normal, pero no debe ingerir suplementos con calcio durante al menos 24 horas previo a la prueba. Se debe utilizar ropa cómoda y evitar prendas que tengan cierres o cinturones de metal. También se deben quitar las joyas, dentaduras postizas, lentes, llaves o billeteras para evitar que interfieran con las imágenes de rayos X. Si se ha realizado recientemente un examen con bario o con algún medio de contraste se debe esperar de 10 a 14 días antes de realizar la DO.

El equipo

Existen dos tipos de equipo para realizar la DO:

- **Central:** se utiliza para medir la densidad ósea en cadera y columna. Está constituido por una mesa grande y un brazo suspendido sobre la cabeza. Por lo general, se encuentra en hospitales y consultorios médicos.
- **Periférico:** mide la densidad ósea en la muñeca, talón o dedo. Por lo general suelen estar en farmacias o unidades sanitarias ambulatorias. Es más pequeño que el central, portátil y similar a una caja, con un espacio para colocar el pie o el antebrazo para la toma de las imágenes.

7.6. Funcionamiento y realización de la prueba

La máquina envía un haz invisible de dosis baja de rayos X con dos picos de energía distintos a través de la parte examinada. Uno de los picos es absorbido por el tejido blando y el otro por tejido óseo. Para el análisis de resultados, la cantidad de tejido blando puede sustraerse del total. El equipo tiene con un software que calcula y visualiza las mediciones de la densidad ósea en un ordenador. El examen central (medición de cadera y columna) se realiza de forma ambulatoria. El paciente se recuesta sobre la mesa; el generador de rayos X se encuentra ubicado debajo del paciente y el dispositivo de imágenes está encima. En función de que parte del cuerpo se evalué se coloca al paciente; en el caso de la columna, las piernas del paciente se apoyan sobre una caja acolchada para aplanar la pelvis y la parte inferior de la columna; en el caso del fémur, el pie del paciente se coloca en una abrazadera que rota la cadera hacia dentro. En ambos casos, el dispositivo de imágenes pasa lentamente por el área, generando las imágenes en el ordenador. En la toma de las imágenes, el paciente debe permanecer inmóvil, y en alguna ocasión se le solicita que contenga la respiración unos segundos para reducir la posibilidad de que esté borrosa.

Las mediciones periféricas son más simples; se coloca el dedo, mano o pie en un pequeño dispositivo, obteniendo la lectura de la densidad ósea en pocos minutos. Por lo general, el análisis de la densidad por DO se realiza en 10 a 30 minutos, dependiendo del equipo que se utilice y las partes del cuerpo examinadas.

7.7. Medición de la masa ósea: parámetros y valores de referencia

Para medir la masa ósea, los equipos determinan unos parámetros para así poder interpretar los resultados; dentro de estos se encuentran:

- **BMM**: (bone mineral mass) o **BMC** (bone mineral content): cantidad de hueso mineralizado expresado en gramos (g).
- **BMA** (bone mineral area mass): cantidad de hueso mineralizado por unidad de área expresado en g/cm².
- **BMD** (bone mineral density): cantidad de hueso mineralizado por unidad de volumen expresado en g/cm³.

A excepción de la QCT, el resto de técnicas no miden la BMD, pero en la práctica habitual se utilizan las siglas BMD para expresar la BMA, también llamada BMD aparente. Dentro de los valores de referencia, además de determinar los valores absolutos de densidad ósea, es preciso referirlos a los valores de referencia poblacionales. Esto se debe a que la medición de la densidad mineral ósea de un paciente, es más útil cuando se compara con datos de la población de referencia por edad y sexo. Con el fin de realizar esta comparación, se han desarrollado dos puntuaciones estandarizadas, que son la Z y la T score; en los adultos de edad avanzada la Z es mayor que la puntuación T. Los scores indican la cantidad de densidad mineral ósea variando del promedio; resultados negativos indican una menor densidad ósea y viceversa.

T-score: indica el número de desviaciones estándar (DE) que la DMO del paciente se distancia de la DMO media correspondiente a adultos jóvenes y sanos del mismo sexo. Se expresa en forma de porcentaje y DE. Se utiliza para evaluar el riesgo de fracturas, diagnosticar la osteoporosis y la osteopenia, y decidir el inicio de tratamiento (tabla 11). Se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Puntuación T-score} = (\text{DMO medida} - \text{DMO media de adultos jóvenes}) / \text{DE de adultos jóvenes}$$

Tabla 12. Clasificación de la OMS de la densidad ósea por T-score⁽¹⁹⁰⁾

CLASIFICACIÓN	CRITERIOS
Normal	Puntuación T DMO o CMO ≥ -1
Masa ósea baja (osteopenia)	Puntuación T DMO o CMO -1 y -2,5
Osteoporosis	Puntuación T DMO o CMO $< -2,5$
Osteoporosis intensa	Puntuación T DMO o CMO $< -2,5$ y 1 o más fracturas por fragilidad

DMO: densidad mineral ósea

Z-score: indica el número de DE que la DMO del paciente se separa de la DMO media para la edad y el sexo del sujeto. Se utiliza para determinar si la DMO medida es razonable y si está justificada la evaluación de una osteoporosis secundaria. Al igual que la T-score, se expresa en forma de porcentaje y DE. Esta escala es usada en mujeres premenopáusicas, hombres < 50 años y niños. Se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Z-score} = (\text{DMO medida} - \text{DMO media para edad}) / \text{DE para la edad}$$

La puntuación T y/o Z, se pueden ajustar también en función de la etnia y el peso, aunque es incorrecto asumir que al introducir estos datos en la información del estudio se han ajustado las puntuaciones estandarizadas.

7.8. Beneficios, riesgos y limitaciones de la Densitometría ósea

La DO es una técnica rápida de realizar, simple y no invasiva. Dentro de sus ventajas destacan: no precisa el uso de anestesia, poca exposición a radiación (una décima parte de la dosis estándar de rayos X). Es el método disponible actualmente más preciso para el diagnóstico de la osteoporosis y la estimación de riesgo de fracturas. Dentro de los riesgos hay que tener en cuenta, aunque sea muy mínima la posibilidad, el desarrollo de cáncer secundario a la exposición a la radiación, pero el beneficio del diagnóstico en esta prueba supera los riesgos. No se debe realizar en mujeres embarazadas.

Como limitaciones se podrían mencionar:

- No es capaz de predecir quien experimentará una fractura, aunque puede indicar el riesgo relativo

- Uso limitado en pacientes con deformidades óseas o cirugías en las zonas de medición.
- La presencia de alguna fractura previa u osteoporosis pudiera interferir con la precisión del examen.
- La utilización de las DO periféricas no son útiles para seguir la respuesta al tratamiento.

8. Cambios en la densidad mineral ósea tras la cirugía bariátrica

Como se ha descrito anteriormente, la cirugía bariátrica es una intervención eficaz para el tratamiento de la obesidad mórbida, sin embargo, no está exenta de riesgo. Una de sus complicaciones es la alteración del metabolismo fosfato-cálcico, incluyendo algún caso descrito de osteomalacia, sobre todo en relación a las técnicas de predominio malabsortivo⁽²⁰⁵⁾. La rápida pérdida de la DMO tras la CB es una de las complicaciones médicas menos estudiada, convirtiendo este problema en una preocupación importante debido al aumento del riesgo de fracturas, pudiendo aumentar la necesidad de reemplazo de cadera a largo plazo. Cada disminución en la desviación de la densidad ósea del cuello femoral medida por DEXA aumenta hasta 2,6 veces el riesgo de fracturas de cadera ajustado por edad (IC 95% 1,9-3,6)^(206,207). El problema médico de esta situación radica sobre todo en las complicaciones que asocia a largo plazo la pérdida de DMO, dicho de otro modo, las fracturas causan mayor morbilidad, dolor crónico e incapacidad, aumento de dependencia con posible institucionalización, y por último aumento de la mortalidad⁽²⁰⁸⁾. Esta situación aumentaría los costes médicos tanto por el tratamiento de una futura osteoporosis y/o reemplazo de cadera, aunque aún no se ha estimado el total de costes médicos, pero está destinado a ser sustancioso.

Las publicaciones relacionadas con la pérdida de masa ósea en los pacientes tras la CB se han realizado en pacientes sometidos a técnicas de predominio malabsortivo, informando de una pérdida significativa de hueso sobre todo en la zona del cuello femoral y de la cadera. La media de tiempo de evolución tras la CB suele ser entre 12 y 24 meses y la técnica que han utilizado es la DEXA⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾. En los estudios de Carrasco y cols.⁽²⁰⁹⁾ y Coates y cols.⁽²¹⁰⁾ se observó una reducción de la densidad ósea del 3 – 5%, siendo mayor en el hueso cortical. Sin embargo, en la publicación de

Fleischer y cols.⁽²¹¹⁾ la disminución de la DMO en el cuello del fémur puede llegar hasta el 9%. Aún con las diferencias de porcentaje entre los 3 estudios, de forma general muestran una disminución sustancial y significativa en la DMO de la cadera que oscilan entre el 8 – 11%, observándose un menor impacto sobre el descenso de la densidad ósea en la columna lumbar (3 – 7%).

En la actualidad, nos enfrentamos a dos desafíos a la hora de estudiar los cambios en la densidad ósea en los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica, relacionados con la técnica de medición utilizada la valoración de la masa ósea (DEXA):

- Estos equipos no están diseñados para acomodar a personas con peso mayor de 135 kg, dando como resultado datos de medición incompletos limitándose a pacientes más delgados o a mediciones en el antebrazo.
- Preocupación sobre la validez de las comparaciones de la DMO escaneada debido a los cambios de absorción de rayos X relativos a la pérdida de peso.

Svendsen y cols.⁽²¹²⁾ realizaron un estudio sobre el sesgo en la medición ósea debido a la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica, midiendo los cambios de la DMO con DEXA en 34 pacientes con obesidad mórbida antes y después de la pérdida de peso. Estimaron que los errores en la medición de la DMO, como consecuencia de los cambios en el tejido blando por la pérdida de peso, representan un descenso del 1-2% de estos cambios. Considerando la magnitud de este error y a pesar de que las medidas no son exactas, es esperable una pérdida rápida e importante de la densidad ósea como consecuencia de las técnicas bariátricas.

8.1. Hipótesis vinculadas con la pérdida de densidad ósea tras la CB

Existen varias explicaciones sobre la pérdida de densidad ósea tras la CB, pero la causa por el cual se produce esta rápida pérdida ósea sigue siendo desconocida y se especula sobre varias hipótesis que incluyen^(213,214):

- **Cambios adaptativos a la disminución del peso.** considerando que la presión del peso sobre los huesos de carga induce un aumento de su densidad. En este aspecto el osteocito actuaría como mecanostato y aumentaría la esclerotina que favorecería la resorción ósea.

- **Disminución de la masa grasa corporal** con disminución de la aromatización de andrógenos, disminución de la leptina y de la adiponectina. Ambas hormonas tienen un efecto conocido sobre el remodelado óseo.
- **Cambios en hormonas gastrointestinales** con efectos conocidos sobre el metabolismo mineral.
- **Deficiencia en la ingesta de nutrientes**, alteraciones en la absorción del calcio y de la vitamina D que influyen sobre la homeostasis del calcio y en consecuencia sobre la resistencia ósea.

8.1.1. Cambios adaptativos a la disminución de peso

La evidencia actual sugiere una estrecha relación entre la cantidad y velocidad de pérdida de peso y la pérdida de masa ósea. En los resultados del estudio de Fleischer y cols.⁽²¹¹⁾ se observaron correlaciones de hasta un 0,9 en el cuello femoral y de 0,65 en cadera total con la pérdida de peso y la densidad ósea en el primer año tras CB. Esto es consistente con la observación de que existe una mayor DMO en los pacientes obesos y sobre todo en las articulaciones de carga como son la cadera y la columna lumbar^(215,216). En el mismo ámbito, el estudio de Stein y cols.⁽²¹⁷⁾ muestra la relación existente entre la DMO y la disminución ponderal tanto en la cadera total como en el cuello del fémur, alcanzado casi una correlación perfecta en el cuello del fémur (figura 23). Como había descrito previamente, esta pérdida de masa ósea puede estar en relación con la menor carga y podría considerarse un fenómeno adaptativo del sistema óseo.

Sin embargo, no podemos hacer la afirmación de que los cambios de la DMO solo están relacionados con la pérdida ponderal; esta hipótesis sigue siendo controvertida. Esto se debe en parte, a que no se observa pérdida de masa ósea comparables tras exitosos regímenes dietéticos para perder peso. Las publicaciones de Chao y cols.⁽²¹⁸⁾ y Gossain y cols.⁽²¹⁹⁾ demuestran que con pérdidas aproximadas de 3,5 a 18 kg tras 12 meses de tratamiento dietético, la disminución de masa ósea oscila entre 1,5 y 1,8 %, sugiriendo que la disminución ponderal por sí misma no explica la pérdida ósea por completo

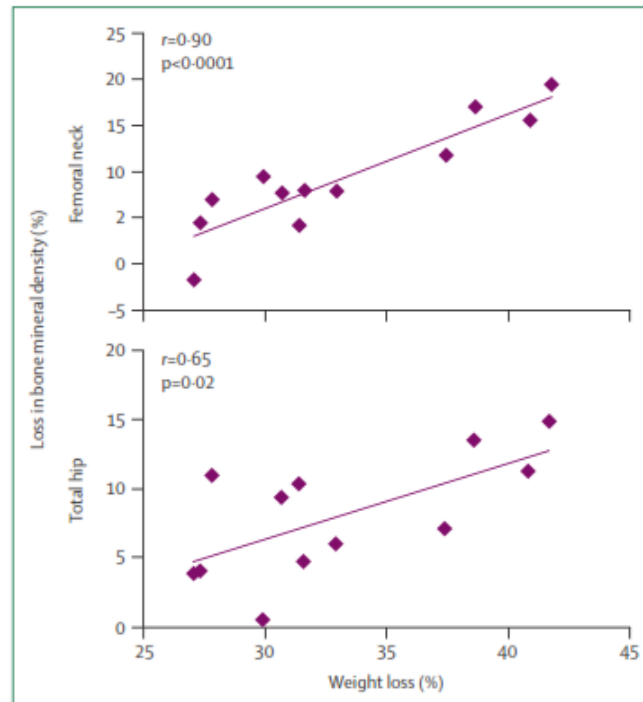


Figura 23. Asociación entre la disminución de la DMO en cadera total y fémur con la pérdida ponderal 1 año tras cirugía bariátrica (BGR) ⁽²¹⁷⁾

A esta pregunta intenta contestar el estudio de Yu y cols.⁽²²⁰⁾ en su estudio realizado en 2015. Estos autores valoran la evolución de la DMO, evaluada por DEXA, en columna y cadera a los 24 meses tras la CB, una vez estabilizado la disminución del peso. En la fase de disminución ponderal, la masa ósea no se modificó respecto al grupo control en la columna, pero si lo hizo en la fase de estabilidad ponderal. La DMO disminuyó en la cadera tanto en la fase de pérdida como de estabilidad del peso, concluyendo que los cambios de la densidad ósea no están solo en relación con los cambios ponderales.

8.2. Cambios en el metabolismo de la grasa corporal, hueso y vitamina D (adipocinas, osteocinas y hormonas reguladoras del hueso)

Como se describió en un capítulo previo, la homeostasis del hueso está parcialmente regulada por adipocinas, lo cual no es sorprendente, debido a que los osteoblastos y adipocitos comparten origen en una célula mesenquimal común. El tejido adiposo es un órgano endocrino muy activo, produce leptina y adiponectina, TNF-alfa e IL-6, participando todos estos factores en la regulación de la fisiología ósea. Las adipocinas interactúan con las osteocinas (osteocalcina, osteopontina, osteonectina)⁽²²¹⁾ y la

OPG, secretando proteínas que participan en el metabolismo óseo. Estas a su vez, están reguladas por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ⁽²²²⁻²²⁵⁾. Por el contrario, los factores derivados del hueso como la osteocalcina y la osteopontina pueden actuar como factores endocrinos afectando el control del peso corporal y la homeostasis de la glucosa. Aunque este eje de tejido adiposo hueso está bastante estudiado y conocido en pacientes con normopeso, hasta el momento, sigue siendo poco comprendido en el paciente sometido a cirugía bariátrica. La leptina también se produce en los adipocitos y sus receptores se expresan en todo el organismo, incluyendo los osteoblastos y osteoclastos. Actúa ejerciendo un efecto anabólico en el hueso e induce la diferenciación osteoblástica. La reducción del peso y en consecuencia de leptina, podría conducir una pérdida de masa ósea, pero los estudios hasta la fecha son contradictorios. Tras la cirugía bariátrica se ha observado una disminución significativa de los niveles de leptina, sobre todo en las técnicas de predominio malabsortivo como el BGYR⁽²²⁶⁾. No obstante, en las cirugías restrictivas como la gastrectomía vertical, la leptina suele disminuir los primeros 6 meses y posteriormente vuelve a presentar niveles normales⁽²²⁷⁾. Algún estudio ha demostrado duplicación de los niveles de leptina con dosis altas de vitamina D⁽²²⁸⁾.

Otros marcadores séricos de recambio óseo alterado tras la CB son la osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, adiponectina, osteopontina y el N-telopéptido de colágeno tipo 1. Tras la DBP la osteocalcina y β -CTx (telopéptidos C- terminales séricos) aumentan en relación con la cantidad de masa corporal perdida⁽²²⁹⁾. La adiponectina que presenta actividad osteogénica, parece aumentar hasta un 48% a los 6 meses de la CB y es doble a los 12 meses⁽²¹⁰⁾. La osteopontina es necesaria para una eficiente resorción ósea^(230,231), esta se ve disminuida con la pérdida de peso inducida por la dieta, no obstante, aumenta con la pérdida ponderal tras la CB tanto en técnicas restrictivas como malabsortivas⁽²³²⁾, aunque este aumento parece ser mayor y más consistente en los pacientes sometidos a BGYR^(233,234), este resultado se cree que no está relacionado con la pérdida de peso. Otras de las hormonas que se ha implicado en este proceso es la ghrelina, como mencionamos anteriormente, esta se produce en el fundus gástrico y se ha demostrado que sus valores disminuyen de forma drástica tras el BGYR, y en menor proporción en otros tipos de CB, manteniendo niveles bajos durante el primer año posquirúrgico⁽²³⁵⁾.

Los cambios en la expresión de las hormonas gastrointestinales producidos por la cirugía bariátrica y su impacto en la salud ósea constituyen un tema muy interesante, amplio y controvertido, Hage y cols.⁽²¹⁴⁾ publicaron una revisión muy interesante en el 2014 sobre este tema, indicando el efecto hormonal en el remodelado óseo, el cambio que produce la cirugía bariátrica en las hormonas gastrointestinales y el efecto esperado en la masa ósea. Sin embargo, todo es especulativo; solo dos de los estudios establecían una asociación entre el péptido gastrointestinal y el remodelado óseo.

Beckman y cols.⁽²³⁵⁾ revelaron cambios significativos en varias hormonas gastrointestinales, incluyendo la ghrelina en pacientes sometidos a BGYR en comparación con sujetos sanos no intervenidos. Bose y cols.⁽²³⁶⁾ demostraron una respuesta favorable de péptido YY y del GLP1 a los cambios de la glucosa en los pacientes sometidos a BGYR en comparación con la banda gástrica. Ninguno observó cambios significativos en los niveles de ghrelina después de la cirugía.

8.3. Relación entre la vitamina D, obesidad mórbida y cirugía bariátrica

Niveles bajos de 25(OH)D se han relacionado con un aumento de hasta el 70% de fracturas óseas, y los niveles altos con menor tasa de fracturas y mejor salud ósea y muscular en pacientes mayores^(237,238). En numerosos metaanálisis y ensayos clínicos llevados a cabo en EE.UU y Europa⁽²³⁹⁻²⁴⁴⁾ se ha demostrado de forma consistente que los pacientes obesos presentan mayor deficiencia de vitamina D en general. En los múltiples estudios realizados en pacientes con obesidad mórbida previo a la realización de la CB se observó que presentaban niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml en más de la mitad de todos los pacientes estudiados⁽²⁴⁵⁾. Además, los pacientes obesos presentan una disminución de la biodisponibilidad de la vitamina D, que puede ser secundaria al secuestro en la grasa subcutánea y visceral en comparación con los sujetos con normopeso⁽²⁴⁶⁾. En España, el 80% de los pacientes con obesidad mórbida pendientes de cirugía bariátrica presentan deficiencia de vitamina D.

En función del tipo de técnica bariátrica realizada se puede ver afectada o no la concentración sérica de vitamina D. En las de tipo restrictivo el tracto gastrointestinal permanece intacto, por el cual no existe problema de absorción de nutrientes; por otro

lado, las de predominio malabsortivo altera el tubo digestivo. En el BGYR se espera un grado moderado de malabsorción de vitamina D, así mismo, los cambios en el comportamiento alimentario secundarios a esta técnica también pueden aumentar el riesgo de deficiencia. En la DBP, con o sin cruce duodenal, se espera una malabsorción significativa de macro y micronutrientes, debido a la longitud del canal del asa común. En conclusión, tras la realización de una técnica malabsortiva, la reducción de los sitios de absorción en yeyuno e íleon, la disminución de la ingesta alimentaria, la disminución de la ingesta de calcio, juegan un rol importante en la carencia de vitamina D postcirugía⁽²⁴⁷⁾.

8.4. Evolución de la vitamina D tras la cirugía bariátrica

La deficiencia de vitamina D en la población de CB es multifactorial. Algunos factores se relacionan con la obesidad y pueden no resolverse de forma definitiva tras la CB, otros están relacionados con el tipo de técnica utilizada. La relación inversa con el IMC y las concentraciones de 25(OH)D se han demostrado en los grandes estudios de Framingham⁽²⁴⁸⁾ y NHANES III⁽²⁴⁹⁾ (National Health and Nutrition Examination Survey), y se ha confirmado en un metaanálisis de cohortes múltiples utilizando la aleatorización mendeliana⁽²⁵⁰⁾.

Su incidencia y prevalencia varía ampliamente en la literatura, y pocos estudios prospectivos han evaluado los niveles adecuados de suplementación con vitamina D⁽²⁵¹⁾. La revisión sistemática realizada por Compher y cols.⁽²⁵²⁾ sobre el estado de la vitamina D tras la CB incluyó 14 estudios con un total de 1,500 pacientes, de los cuales del 33 al 80% presentaban deficiencia de vitamina D. Tras la intervención quirúrgica recibieron suplementación con vitamina D, aumentando sus concentraciones de forma general, pero no lo suficiente para eliminar la deficiencia de la misma. Existen múltiples hipótesis que podrían explicar esta variación de la incidencia observada en los diferentes estudios:

- **Primero:** la mayoría de los estudios no corrigen la deficiencia de vitamina D en los individuos sanos antes de la CB.
- **Segundo:** la importancia del tiempo transcurrido tras la cirugía, debido a que en los primeros meses los niveles de 25(OH)D aumentan tanto por la

suplementación de la misma como por la liberación de la vitamina D de las células grasas durante la fase de la pérdida ponderal.

- **Tercero:** hay que tener presente el tipo de técnica quirúrgica que se ha realizado, ya que las de tipo restrictivo no suelen alterar la homeostasis de la vitamina D.

El BGYR puede causar malabsorción de las vitaminas liposolubles dentro de las que se encuentra la vitamina D. Los pacientes sometidos a DBP presentan niveles más bajos de vitamina D y aumentados de PTH en comparación con el BGYR, aunque la longitud de las asas del bypass también es importante: cuando el asa es de la Y de Roux es > 100 cm, tienen niveles inferiores de vitamina D y mayores de PTH a los 5 años tras la intervención, en comparación con los pacientes que presentan el asa < 100 cm⁽²⁵³⁾. Además, se observa una incidencia significativa de hiperparatiroidismo secundario incluso en pacientes con niveles de 25(OH)D > 30, lo que sugiere que la malabsorción de calcio, inherente al BGYR también puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario.

8.5. Secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo

Las correlaciones inversas entre los niveles de 25(OH)D y el IMC se han descrito sistemáticamente en varias etnias^(249,254) en el Framingham Heart Study se observó que a mayor volumen de tejido graso subcutáneo y visceral existían concentraciones más bajas de 25(OH)D para diferentes clasificaciones de IMC. La prevalencia de deficiencia de vitamina D fue tres veces mayor en los individuos con mayor obesidad abdominal⁽²⁴⁸⁾. Se han planteado 6 hipótesis que podrían explicar la asociación inversa entre los niveles de 25(OH) vitamina D y la elevación del IMC:

1. La disminución de la ingesta de nutrientes en pacientes con sobrepeso y obesidad, ya que tienden a seleccionar alimentos nutricionalmente deficientes⁽²⁵⁵⁾.
2. Disminución de la síntesis de vitamina D, debido a la poca exposición de la piel a los rayos ultravioletas.
3. Disminución de la síntesis hepática de 25(OH)D, posiblemente secundario, a la esteatosis hepática que suelen presentar estos pacientes⁽²⁵²⁾.

4. Secuestro en el tejido adiposo, o aumento de la eliminación para proteger al organismo de la toxicidad.
5. Reducción de la biodisponibilidad en la obesidad⁽²⁴⁶⁾.
6. Aumento del aclaramiento renal de 25(OH)D debido a la inflamación secundaria a la obesidad y las células adiposas proinflamatorias.

La teoría del secuestro en el tejido adiposo se apoya en la evidencia del NHANES de que en adultos con IMC > 20 kg/m² existe una relación lineal negativa con los niveles de 25(OH)D. Otros estudios también han coincidido con esta relación inversa, Wortsman y cols.⁽²⁴⁶⁾ realizaron un diseño experimental para aumentar los niveles de vitamina D en individuos obesos y normopeso, exponiéndoles a radiación ultravioleta o a una dosis 50,000 UI de vitamina D orales. A pesar de presentar unas concentraciones séricas similares previo al experimento, los niveles séricos a las 24 horas en los pacientes obesos fueron un 57% del total adquirido en los sujetos normopeso. Los autores atribuyeron estos hallazgos al secuestro de vitamina D en el tejido adiposo.

8.6. Malabsorción de calcio tras la CB

Según lo descrito anteriormente, se recomienda una ingesta de calcio de 1,000 mg para hombres y mujeres adultos y 1,200 mg. para mujeres menopáusicas. El calcio tiene su absorción en el duodeno y yeyuno facilitado por la vitamina D en un ambiente ácido⁽²⁵⁶⁾. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha evidencia modificaciones en los niveles de calcio sérico tras la CB, tanto en técnicas restrictivas puras, como en las mixtas o malabsortivas⁽²⁵⁷⁾. La evidencia sugiere que la ingesta y la absorción de calcio están disminuidas en pacientes sometidos a BGYR⁽²⁵⁸⁾. Dada la baja acidez gástrica secundaria al BGYR, disminuye la absorción del carbonato cálcico, por lo que se recomienda el citrato cálcico⁽²⁵⁹⁾. Varios estudios realizados a través de encuestas sobre frecuencia de alimentos en pacientes sometidos a BGYR objetivaron que la mayoría de los pacientes no tenían un consumo adecuado de calcio tras la cirugía, lo cual se puede deber a mala tolerancia de los lácteos tras la intervención⁽²⁶⁰⁾. Tras la realización del BGYR la absorción de calcio se ve comprometida debido a la exclusión del duodeno y yeyuno del contacto con los alimentos de la dieta. En el estudio realizado por Riedt y cols.⁽²⁵⁸⁾ sobre la absorción fraccional de calcio utilizando la técnica de isótopos radiactivos, se vio disminuida en

un 33% tras la BGYR, sin embargo, la hipocalcemia no suele ser frecuente salvo en pacientes con desnutrición severa. Esto se debe a la rápida respuesta de incremento de la PTH frente a descenso en la absorción de calcio, que actúa movilizándolo del calcio de los huesos con el objetivo de mantener la homeostasis del calcio⁽²⁶¹⁾. En el mismo ámbito, Schafer y cols.⁽²⁶²⁾ observaron una disminución de la fracción de absorción del calcio del 73% a los 6 meses, persistiendo aun con niveles de vitamina D por encima de 30 ng/dL. En esta línea disminuye la calciuria y se eleva la PTH marcadamente. Otro dato interesante en este estudio fue la asociación de los marcadores de resorción ósea con la fracción de absorción de calcio, más que con cualquier otro parámetro.

Dado el importante papel de la vitamina D en la absorción de calcio, los niveles bajos de 25(OH)D tras la CB pueden empeorar más la gravedad de la malabsorción del calcio⁽²⁶³⁾ disminuyendo su absorción intestinal, y como consecuencia una disminución del calcio iónico en suero con posterior estimulación de la síntesis y liberación de la PTH. El aumento persistente de la PTH va a estimular el recambio óseo, haciendo que la resorción ósea supere la formación. Por lo anteriormente descrito, la ingesta adecuada de calcio y el mantenimiento de las concentraciones séricas de vitamina D son igualmente importantes para el metabolismo de la masa ósea en los pacientes que han sido sometidos a CB.

Hay muy pocos estudios que intenten cuantificar la absorción de calcio en CB malabsortiva. En la DBP se consideran importantes las secuelas nutricionales que pueda ocasionar a largo plazo, y dentro de ellas, la malabsorción de calcio producida por la exclusión duodenal, detectándose una desmineralización ósea en aproximadamente un tercio de los pacientes. Newbury y cols.⁽²⁶⁴⁾ estudiaron la evolución del calcio y PTH en un total de 82 pacientes sometidos a DBP entre 1998 y 2001; el 25,9% de los pacientes presentaron hipocalcemia entre el segundo y tercer año de seguimiento, de los cuales el 50% presentaban niveles bajos de Vitamina D y el 63,1% tenían la PTH elevada. El 82,9% del total de pacientes estaban suplementados con polivitamínicos. Este estudio concluye que 1 de cada 4 pacientes sometido a DBP presenta hipocalcemia y 1 de cada 2 tiene déficit de vitamina D, a pesar de la administración de suplementos vitamínicos.

En las técnicas restrictivas, aunque no exista un componente malabsortivo, se suele producir una reducción global en la ingesta de los nutrientes, además en la gastrectomía vertical existe una reducción de ácido clorhídrico ocasionando una alteración del pH gástrico. La alteración del pH gástrico asociado al aumento de intolerancia a la lactosa hace que disminuya el aporte y la absorción intestinal del calcio⁽²⁶⁵⁾.

8.7. Evidencia de la eficacia de suplementación con vitamina D

Las recomendaciones actuales sobre la suplementación con vitamina D siguen siendo vagas, la dosis más aceptada en pacientes sometidos a CB está entre 800 y 2,000 UI/día⁽²⁶⁶⁾. Goldner y cols.⁽²⁶⁷⁾ en su ensayo clínico sobre la suplementación tras BGYR usando tres tipos de dosis de vitamina D3 (800, 2,000 y 5,000 UI/día) durante un periodo de 12 meses, produjo un leve aumento de los niveles séricos del metabolito 25(OH)D. En general, tanto las dosis de 2,000 como de 5,000 UI aumentaron los niveles de 25(OH)D, pero ninguno fue adecuado para elevar en todos los sujetos el rango deseado (> 30 ng/ml). Incluso con la dosis de 5,000 UI/día, tres de cada diez pacientes permanecieron en rango de insuficiencia. En este ensayo, no hubo cambios significativos en el calcio sérico ni la calciuria.

Otro estudio publicado sobre la suplementación de vitamina D tras BGYR es el de Ginde y cols.⁽²⁶⁸⁾ Administraron 50,000 UI/ semana de 25(OH)D a pacientes sometidos a este tipo de cirugía y los niveles de vitamina D casi se duplicaron, pasando de 19,7 a 37,8 ng/ml después de 12 meses sin observar efectos adversos asociados. La pérdida de masa ósea en cadera en las mujeres en las que se pudo medir fue más lenta en un 33% en comparación con el grupo placebo, sin embargo, los niveles de PTH permanecieron sin cambios en el 40% de la población estudiada. Estos datos sugieren que la dosis de vitamina D fue parcialmente efectiva en la prevención de la pérdida de hueso, pero no óptima para mantenerlo. Concluyeron que una dosis de vitamina D superior a 5,000 UI/día puede ser necesaria en la mayoría de los pacientes sometidos a BGYR. Muy pocos estudios evalúan la absorción de la vitamina D tras la DBP, Ballesteros y cols.⁽³⁵⁾ realizaron un estudio sobre las complicaciones nutricionales en pacientes con obesidad mórbida sometidos a DBP, destacando que los niveles de vitamina D son insuficientes en un gran porcentaje de los sujetos y

tienden a disminuir con el paso del tiempo, a pesar de una dosis de aproximadamente 30,000 UI/semanales. Los niveles de calcio no presentaron cambios significativos y los niveles de PTH aumentan casi de forma progresiva con respecto a los prequirúrgicos, indicando una posible resorción ósea.

9. Aumento de fragilidad ósea tras cirugía bariátrica

Como se describe en acápites anteriores, no se conoce muy bien el mecanismo por el cual se produce el aumento de la fragilidad ósea tras la CB. El número de publicaciones referidas a las complicaciones tras cirugía bariátrica y masa ósea han aumentado de forma progresiva en los últimos 15 años, sin embargo, son pocos los relacionados con las fracturas. Los numerosos estudios que revisan los resultados y los efectos secundarios de la cirugía bariátrica durante el seguimiento a largo plazo, o no mencionan la aparición de fracturas óseas, quizás por su irrelevancia, o simplemente constatan la no existencia. En este sentido, el reciente estudio descriptivo de Marceau y cols.⁽²⁶⁹⁾ sobre los efectos de la derivación biliopancreática en 2,615 pacientes, durante el seguimiento de hasta 20 años, no menciona la existencia de fracturas óseas. Para evaluar el impacto de la cirugía bariátrica en la salud ósea, lo lógico sería la sistemática del desarrollo de un proceso. Una vez valorada la posibilidad de la hipótesis biológica, se evalúan unos resultados intermedios asociados a la calidad ósea y un resultado final que sería la fractura ósea por fragilidad. Como marcadores de la calidad o resistencia ósea se consideran: la masa ósea, los índices de resistencia, la microarquitectura y los marcadores del remodelado. No obstante, saltando el procedimiento ortodoxo, empezamos por el final: ¿Hay más fragilidad en el paciente sometido a cirugía bariátrica?

Con respecto a la gastrectomía vertical, pocos estudios han descrito el impacto de esta técnica en el metabolismo mineral óseo. El estudio de Olmos y cols.⁽²⁷⁰⁾ evalúan el metabolismo óseo precirugía y hasta 3 meses después de la intervención sin añadir suplementación con vitamina D, concluyendo que existe una relación directa entre la disminución ponderal y el aumento de los marcadores óseos, con disminución de la secreción de PTH y aumento de los niveles de 25(OH)D. Sin embargo, se observó un aumento de la resorción ósea que generalmente se considera un factor de riesgo potencial para el desarrollo de osteoporosis.

De los estudios revisados, solo dos tenían como objetivo principal la incidencia de fracturas tras la cirugía bariátrica, ambos son estudios de cohorte retrospectivos. El primer estudio fue desarrollado en USA por Nakamura y cols.⁽²⁷¹⁾ y en el valoraron una población de 258 sujetos comparándolos con un grupo tomado de la comunidad según edad y sexo realizando un seguimiento durante 7 años. Comprobaron que había una tasa de fracturas elevada previa a la intervención, y concluyeron que existe una mayor incidencia de fracturas tras la cirugía bariátrica. Sin embargo, cuando solo se consideraban las fracturas en huesos por fragilidad, se aprecia que la tasa de fracturas desciende notablemente, es decir, muchas fracturas fueron producidas por otras causas. El segundo estudio fue realizado en Reino Unido por Lalmohamed y cols.⁽²⁷²⁾ que valoraron un grupo de 2.079 sujetos y lo compararon con un grupo de una base de datos, seleccionado por edad, sexo e IMC, con un seguimiento a 2 años. Estos pacientes, a diferencia del estudio de Nakamura, mostraron una tasa de fracturas precirugía similar al comparador, y concluyeron que no existe una mayor incidencia de fracturas óseas tras la cirugía.

Ahora bien, ¿qué diferencias hay entre ambos estudios para una conclusión opuesta? Ambos estudios tienen un sesgo metodológico importante: y es el hecho de que muchas fracturas por fragilidad son asintomáticas y puede que no estén recogidas en las bases de datos que sirven de comparador. La muestra del estudio de Nakamura es mucho más reducida que la de Lalmohamed y, sobre todo, hay tres diferencias fundamentales:

1. La técnica malabsortiva prioritaria en el de Nakamura
2. El mayor tiempo de seguimiento en el de Nakamura
3. Utilizar el IMC como comparador en el Lalmohamed

Tras el análisis de los dos estudios, se puede decir que el estudio del Reino Unido refleja los efectos de la cirugía y el de Nakamura muestra los riesgos propios de la obesidad. No obstante, también hay que tener en consideración que la técnica malabsortiva tiene mayor impacto óseo y que la población es de una edad joven (44 años de media) y la tasa de fracturas por fragilidad está en función de la edad y aumenta en décadas posteriores.

En el año 2002, Marceau y cols.⁽²⁷³⁾ en una revisión realizada en 33 pacientes sometidos a DBP con un seguimiento a 10 años, concluyeron que los niveles más bajos de calcio se asociaron a pérdida de masa ósea en la columna lumbar, pero si existe una vigilancia estrecha de las alteraciones metabólicas y un uso adecuado de suplementos de calcio, los beneficios de la cirugía superan con creces el riesgo de enfermedad ósea posoperatoria. La DBP al ser una técnica con mayor componente malabsortivo y a pesar del aporte exógeno de calcio y vitamina D, parece tener una mayor reducción de la densidad mineral ósea. En consecuencia, estos pacientes podrían tener una mayor fragilidad ósea, que a largo plazo puede conducir a un mayor número de fracturas óseas.

En 2018, Axelsson et al.⁽²⁷⁴⁾ realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en 38,971 sujetos con obesidad sometidos a BGYR (comparados con controles) estudiando el riesgo de fracturas óseas en relación a la pérdida de peso y el grado de suplementación con vitamina D tras 1 año postcirugía. Sus resultados informan sobre un mayor riesgo de fracturas en los sujetos sometidos a BGYR (HR 1,26; IC95% 1,05 – 1,53), pareciendo aumentar con el tiempo (mediana de seguimiento 3,1 (RIC 1,7 – 4,6). Además, hacen referencia a que la mayor pérdida de peso o la falta de suplementación con calcio y vitamina D no se relacionó con el riesgo de fracturas.

Rousseau y cols.⁽²⁷⁵⁾ en su estudio retrospectivo de casos y controles para estudiar el riesgo de fracturas óseas en los pacientes sometidos a CB en comparación con dos grupos de sujetos (obesos no operados, normopeso). Estudiaron a 12,676 demostrando que los pacientes sometidos a CB presentaban mayor riesgo de fracturas en comparación con los controles (RR 1,4 CI 95% 1,2 – 1,5), siendo mayor en zonas típicas de osteoporosis, además esta relación solo se observó en los pacientes sometidos a DBP, en el resto de pacientes sometidos a gastrectomía o bypass gástrico no es concluyente debido al pequeño número de casos y el corto seguimiento.

En conclusión, dada la disparidad de los resultados sobre este tema y la preocupación que supone este problema a largo plazo, nos planteamos realizar esta investigación, con el objetivo de determinar la incidencia de fracturas óseas y la evolución del metabolismo óseo en pacientes sometidos cirugía bariátrica.

II. OBJETIVOS

2. Objetivos

- ❖ Determinar el riesgo de fractura osteoporótica en los pacientes con obesidad mórbida tras cirugía bariátrica.
- ❖ Calcular la incidencia y prevalencia de fracturas óseas tras la cirugía bariátrica.
- ❖ Evaluar los parámetros analíticos indicativos del metabolismo óseo antes y después de la intervención quirúrgica.
- ❖ Evaluar los cambios en la densitometría ósea antes y después de la cirugía bariátrica.
- ❖ Comparar los cambios de la densidad mineral ósea con los parámetros analíticos relacionados al metabolismo óseo.
- ❖ Correlacionar los cambios de la densitometría ósea y los parámetros analíticos con las modificaciones en la pérdida de peso tras la intervención.
- ❖ Comparar los cambios en la densitometría y los parámetros analíticos del metabolismo óseo según el tipo de cirugía realizada.

III. PACIENTES Y METODOLOGÍA

3. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes con obesidad mórbida (OM) sometidos a cirugía bariátrica como tratamiento para la resolución de la obesidad en el Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del 1998 a diciembre 2016.

3.1. Pacientes del estudio.

Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica en el CAULE a los que se había realizado el perfil de metabolismo óseo y densitometría ósea (DO) pre y postcirugía.

3.2. Criterios de inclusión

- Realización de cirugía bariátrica en el Complejo Asistencial Universitario de León (criterios para la misma: edad 18-60 años, IMC $>40 \text{ kg/m}^2$ o IMC $35\text{--}40 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades)
- Cumplimiento en consultas médicas tras el procedimiento quirúrgico.
- Seguimiento mínimo de un año tras la intervención quirúrgica.
- Haber realizado las determinaciones analíticas durante el seguimiento en el laboratorio del CAULE.
- Haber respondido al cuestionario complementario para recogida de datos de los tests de riesgo de fractura osteoporótica (anexo 2)

3.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con seguimiento tras cirugía bariátrica, pero intervenidos de cirugía bariátrica en una institución distinta del CAULE.
- No realización de parámetros de metabolismo óseo previo a la intervención quirúrgica.
- No realización de los análisis de laboratorio en el CAULE
- No haber realizado un seguimiento mínimo de 1 año postcirugía en las consultas especializadas de endocrinología del CAULE.
- Negativa a responder el cuestionario de forma telefónica o imposibilidad de comunicarse con el paciente.

3.4. Tamaño muestral

No se realizó determinación de tamaño muestral, puesto que se trata de un estudio observacional retrospectivo, y se tuvieron en cuenta a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

3.5. Fuente y recogida de datos

El estudio se realizó en el CAULE utilizando como fuente de datos para los pacientes:

a) **Base de datos sobre obesidad y cirugía bariátrica** de la Sección de Endocrinología y Nutrición, de donde obtuvimos los datos sociodemográficos, fecha y tipo de intervención quirúrgica realizada, datos antropométricos y analíticos previo y pos cirugía. Esta base de datos fue creada por la responsable de la Unidad en el año 1999 en el programa Microsoft Office Access 1997-2002, y desde entonces se han realizado modificaciones en función de las necesidades. La misma es cumplimentada con los datos de los pacientes en cada visita.

b) **Historia clínica del paciente en formato de papel** para comprobación de los datos obtenidos de la base de datos. Las mismas fueron solicitadas al servicio de archivo del hospital tras obtener la autorización correspondiente y posteriormente se procedió a verificar y complementar los datos del cuestionario con las variables del estudio. Dicha revisión se realizó en el periodo de tiempo comprendido entre junio 2013 y diciembre 2016 en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del CAULE.

c) **Historia clínica en formato digital:** para comprobación de los parámetros analíticos obtenidos de la base de datos. Se revisaron todos los perfiles analíticos realizados a los pacientes desde el momento precirugía hasta la fecha de finalización del estudio. Los resultados previos a 1998 no se encuentran informatizados puesto que no existía un programa digitalizado intrahospitalario para el mismo. Para los datos de fechas previas a la misma, se revisaron los impresos de los análisis de la historia clínica en papel.

c) **Los informes de las DO de cada paciente:** estos datos se extrajeron del anillo radiológico de la intranet del CAULE, se procedió a entrar en los informes

digitalizados y luego se descargaron en formato PDF. Una vez obtenidos los datos se introdujeron en la base de datos en ACCESS ya existente.

d) **Realización de llamadas telefónicas:** para obtener los datos complementarios sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas y así poder realizar los cuestionarios validados para la misma (Frax y Q-Fracture). (Anexo 2). Entre el año 2016 – 2017 y tras la aprobación del proyecto de estudio por el comité de ética de investigación clínica (anexo 3) se procedió a llamar a todos los pacientes que habían sido intervenidos de cirugía bariátrica y que cumplieran los criterios de inclusión. Se les llamaba desde un teléfono hospitalario, en horario matutino o vespertino y, una vez que contestaban, procedíamos a explicar el motivo de la llamada, se solicitaba el consentimiento verbal para la realización de la encuesta y, una vez aceptaban realizarla, se procedía a plantear las preguntas. Los pacientes que no estaban de acuerdo en contestar se excluyeron del estudio; a los que no se pudo contactar en ese momento, ya sea porque no contestaban o porque el teléfono no estaba disponible, se procedió a llamarles en un segundo y/o tercer intento, para lograr obtener los datos de la mayoría de los pacientes.

Se crearon cuestionarios estructurados para la recogida de información, que se asignaron a cada paciente de forma individual. Al ser un estudio retrospectivo, y dada la dificultad que conlleva obtener el consentimiento informado por escrito de cada paciente, este no fue aplicado. Sin embargo, se daba por obtenido al aceptar realizar la encuesta telefónica.

3.6. Metodología del estudio

Para la realización del estudio, se llevó a cabo una revisión de los datos recopilados, los cuales se detallan a continuación

- **Variables sociodemográficas:**
 - Edad
 - Sexo
- **Parámetros antropométricos.** Para obtener los datos antropométricos utilizados se pesó a los pacientes descalzos y con ropa ligera en una báscula de bioimpedancia eléctrica Tanita TBF-300A (TANITA

Corporation, Japón). Se les talló en la primera consulta con un tallímetro analógico.

- **Peso (kg).** Se determinaba en cada visita y era realizado por la enfermera o dietista-nutricionista de la Sección. La medición se realizaba con el paciente vestido y sin zapatos. La unidad de medida utilizada fue kg.
- **Talla (cm).** Se determinaba solo en la primera consulta y era realizado por la enfermera o dietista-nutricionista de la Sección. Se colocaba al paciente en bipedestación y sin calzado, con los pies en paralelo y los tobillos juntos. La unidad utilizada era cm.
- **IMC (peso kg / talla m²).** Para su cálculo se utilizaban los datos suministrado, por el personal de enfermería o dietista-nutricionista, del peso en kg y la talla en cm.
- **Peso ideal (kg).** Es el que estadística y teóricamente permite mayor longevidad para una altura y sexo determinado. Como no coincide con el peso medio “normal” de la población se utilizaron las tablas de uso habitual elaboradas por la Metropolitan Life Insurance que corresponden a un IMC entre 21 y 24 en mujeres y de 22 a 25 en hombres.
- **Porcentaje de pérdida de peso.** Se utiliza para medir la eficacia del tratamiento aplicado. Se calculó en todas las visitas y la fórmula utilizada fue:

$$PPP = [(peso\ inicial - peso\ actual) / peso\ inicial] \times 100$$
- **Porcentaje de exceso de peso perdido.** Se utiliza para medir la eficacia del tratamiento aplicado. Se calculó en todas las visitas y la fórmula utilizada fue:

$$PPSP = (Peso\ inicial - peso\ actual / peso\ inicial - peso\ ideal) \times 100$$
- **Porcentaje perdido de IMC (PPIMC):** recientemente, se ha propuesto este parámetro para informar los resultados y eficacia de la pérdida de peso, para evitar tener que referirse al “equivoco concepto” de peso ideal⁽²⁷⁶⁾. La fórmula utilizada fue:

$$PPIMC = (IMC\ precirugía - IMC\ actual / IMC\ precirugía - 25) \times 100$$

- **Parámetros analíticos.**

Se realizaron de forma prequirúrgica al mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses postcirugía; posteriormente cada año, salvo excepciones motivadas por problemas clínicos del paciente. Estos eran solicitados por el Especialista en Endocrinología y Nutrición en la visita presencial del paciente y se les entregaba un volante de solicitud para que los realizara 3 semanas antes de la próxima revisión y así poder tener todos los resultados en el momento de la visita. Todas las pruebas analíticas fueron realizadas en el laboratorio del CAULE.

Parámetros bioquímicos calcio, fosforo, fosfatasa alcalina y albumina.

Fueron determinados utilizando suero fresco recogido en ayunas (más de 8 horas), el cual se conservaba en un tubo sin anticoagulante. Posteriormente eran colocados en un equipo analizador (*Cobas 8000 Roches*[®]) el cual se calculaba automáticamente cada uno de los parámetros en cada una de las muestras y enviaba los resultados a un programa informático (*Omega 3000 Roche*[®]). Tras la obtención de los resultados, el médico especialista en Análisis clínicos se encargaba de validar cada resultado de forma individual, comparándolos con los valores de referencia para edad y sexo.

- **Calcio:** método colorimétrico directo: cresoftaleína complexona. Equipo Cobas 800 Roche[®].
- **Fosforo:** determinado mediante espectrofotometría de fosfomolibdato a 340 nm.
- **Albúmina:** determinado mediante espectrofotometría verde bromocresol.
- **Fosfatasa alcalina:** para su determinación se utilizaba el sustrato 4-nitrofenilfosfato con tampón AMP (2-amino-2-metil-1-propanolol).

Parámetros bioquímicos de PTH intacta (pg/ml), Osteocalcina y β -Crosslaps (ng/ml):

Fueron determinados utilizando muestras de plasma con EDTA recogido en ayunas (más de 8 horas) mediante inmunoquimioluminiscencia. Posteriormente eran colocados en un equipo analizador (*Cobas 8000 Roches*[®]) que determinaba la concentración en cada muestra y enviaba los resultados a un programa informático (*Omega 3000 Roche*[®]). Tras la

obtención de los resultados, el médico especialista en Análisis clínicos se encargaba de validar cada resultado de forma individual, comparándolos con los valores de referencia para edad y sexo.

25 hidroxí-vitamina D (ng/ml)

Se determinó utilizando suero fresco recogido en ayunas (más de 8 horas), y posteriormente se conservaba en tubo sin anticoagulante. Se determinó por un procedimiento HPLC isocrático (fase inversa) que proporciona resultados precisos para niveles circulantes de esta vitamina. Este método utiliza los valores definidos en función del material de referencia estándar 972 del NIST (Instituto Nacional de Estándares y Tecnologías, una agencia del Departamento de Comercio de los Estados Unidos). Para el análisis se separan sus niveles según la clasificación de la Endocrine Society⁽²⁷⁷⁾: suficiente > 30 ng/ml; insuficiente 20 – 29,9 ng/ml; deficiente < 20 ng/ml.

En la siguiente tabla se exponen los valores de referencia para cada parámetro por edad (adultos) y sexo.

Tabla 13. Valores de referencias de parámetros analíticos

Parámetro analítico	Valores de referencia	
Calcio sérico	8,2 – 10,2 mg/dl	
Calcio corregido	8,5 – 10,5 mg/dl	
Fosforo	2,7 – 4,5 mg/dl	
Albumina	3,5 – 5,52 g/dl	
Proteínas totales	6,4 – 8,5 g/dl	
PTH	15-65 pg/ml	
β-Crosslaps	0,1-0,4 ng/ml	
Osteocalcina	<26 ng/ml	
25(OH)D	30-100 ng/ml	
Fosfatasa alcalina	Hombres 80 – 260 U/l	Mujeres 70 – 210 U/l

PTH: hormona paratiroidea, 25(OH)D: 25 hidroxí vitamina D

- **Densitometría ósea (DO)**

Se realizó de forma inicial antes de la intervención quirúrgica, un año después de la intervención y posteriormente se individualizó según el paciente. El equipo utilizado fue un Absorciómetro de rayos de X de doble energía, con un diámetro LUNAR DPx Pro® (General Electric) en la columna lumbar y tercio proximal del fémur. Se realizaba el modo de exploración

estándar (40 μ Gy) y los parámetros de normalidad utilizados son los establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Todas las determinaciones fueron realizadas en el CAULE. Los datos escogidos fueron:

- Densidad mineral ósea
- T-Score
- Z-Score

- **Tipo de intervención quirúrgica realizada.**

. Las técnicas realizadas fueron (ya descritas en la introducción):

- Banda gástrica
- Gastrectomía vertical.
- Derivación biliopancreática (Scopinaro).
- Bypass gástrico en Y de Roux.

- **Seguimiento**

Se realizaba previo y posterior a la intervención quirúrgica. Tras la intervención quirúrgica eran seguidos de forma ambulatoria por la sección de Endocrinología y Nutrición al mes, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. Posteriormente se evaluaban cada año, salvo alguna complicación. En la visita del primer mes, se agregaba dosis de suplementación con citrato cálcico y colecalciferol que se ajustaba en función de los niveles de calcio, vitamina D y PTH.

- **Aspectos éticos y legales**

El diseño del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético del Complejo Asistencial Universitario de León el 24 de febrero del 2015. (Anexo 3)

3.7. Metodología estadística

- **Estadística descriptiva:** Las variables cualitativas se expresaron mediante número absoluto y porcentajes y las cuantitativas en términos de media y desviación estándar. Para las variables que no seguían una distribución normal se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (cuartil 25 y cuartil 75) que ofrece el rango de valores más representativo de la variable.

- **Estadística analítica:**
 - **Comparación entre dos variables cualitativas:** En el caso de comparar dos variables discretas independientes, se utilizó el test de Chi-Cuadrado. Cuando el valor esperado era menor de 5 en alguna de las casillas de la tabla de contingencia, se utilizó el test exacto de Fisher.
 - **Comparación de 2 medias independientes:** Tras la comprobación de la distribución de las variables mediante prueba de Kolmogorov Smirnov, se empleó prueba la t de Student para medidas independientes, o la prueba de Mann-Whitney en variables no normales.
 - **Comparación de dos variables pareadas:** Tras comprobación de la distribución de las variables mediante prueba de Kolmogorov Smirnov, se empleó t de Student para medidas relacionadas o la prueba de Wilcoxon en variables no normales.
 - **Correlación de 2 variables cuantitativas:** Coeficiente de correlación de Pearson en el caso de variables normales, o el Coeficiente de correlación de Spearman cuando alguna de las dos variables, o las dos, no seguían una distribución normal.
 - Comparación de más de dos variables cuantitativas: se utilizó el Modelo de ANOVA para medidas repetidas. Su alternativa no paramétrica es la prueba de Friedman.

- **Procesos de datos.**
 - El proceso y análisis de datos se realizó con el programa estadístico SPSS 19.0 para Windows, con licencia de la Unidad de Investigación del CAULE. El valor de significación utilizado fue $p \leq 0,05$.

IV. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Selección de la muestra y datos generales

En el rango de tiempo entre 1998 y 2016 se intervinieron un total de 373 pacientes, fueron excluidos del estudio 21 pacientes por no cumplir el seguimiento mínimo de un año postcirugía. De los 352 pacientes estudiados, 281 tenían realizado el perfil metabólico óseo previo a la intervención quirúrgica (empleados para el estudio de los parámetros analíticos) y solo 216 respondieron a la encuesta telefónica (utilizados para evaluar la tasa de fracturas óseas).

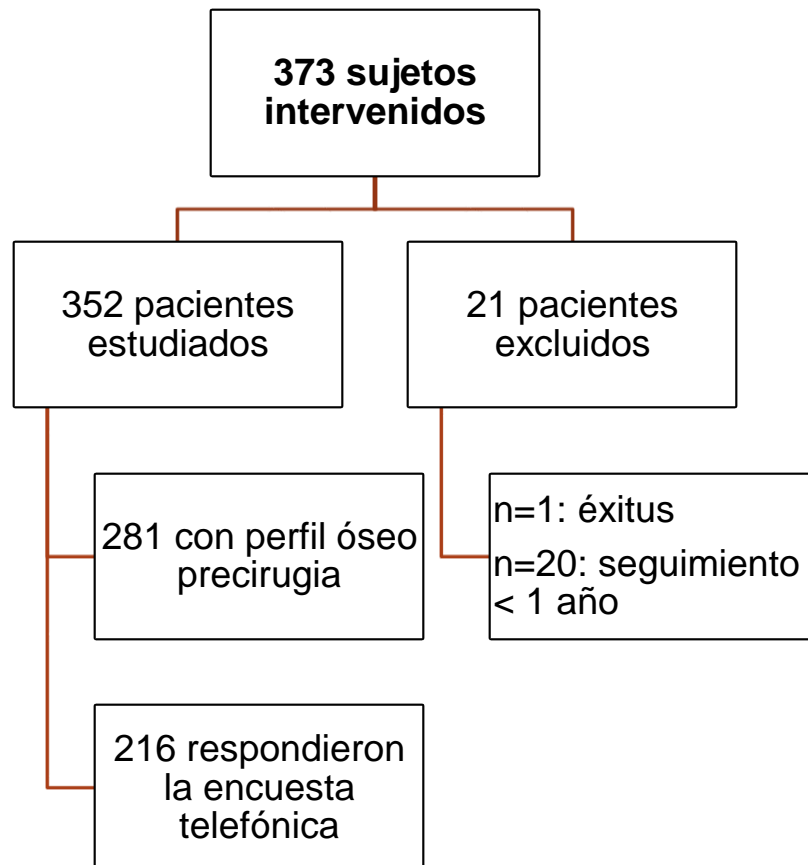


Figura 24. Selección de pacientes

Técnicas quirúrgicas realizadas

Se realizaron varios tipos de técnicas en función de las características de los pacientes:

- **Restrictiva**
 - Banda gástrica → 0,6% (n=2)
 - Gastrectomía vertical → 8,2% (n=29)
- **Malabsortiva**
 - Derivación biliopancreática → 90,6 % (n=319)
- **Mixta:**
 - Bypass gástrico en Y de Roux → 0,6% (n=2)



Figura 25. Técnicas quirúrgicas realizadas

Para poder realizar la estadística analítica se ha unificado la técnica mixta con la malabsortiva debido al pequeño número de pacientes a los cuales se les ha realizado un Bypass Gástrico (n=2).

En el análisis de comparación por año de seguimiento en función del tipo de intervención quirúrgica, se compararon las técnicas hasta los 6 años de seguimiento, debido a que la técnica restrictiva se empezó a realizar más tarde que la malabsortiva.

Seguimiento de los pacientes

La mediana de seguimiento de los pacientes del estudio fue de 6,0 años (RI 3,0 – 9,0), con un mínimo de 1 año y máximo de 17 años. La media fue de 6,07 (DE 3,92).

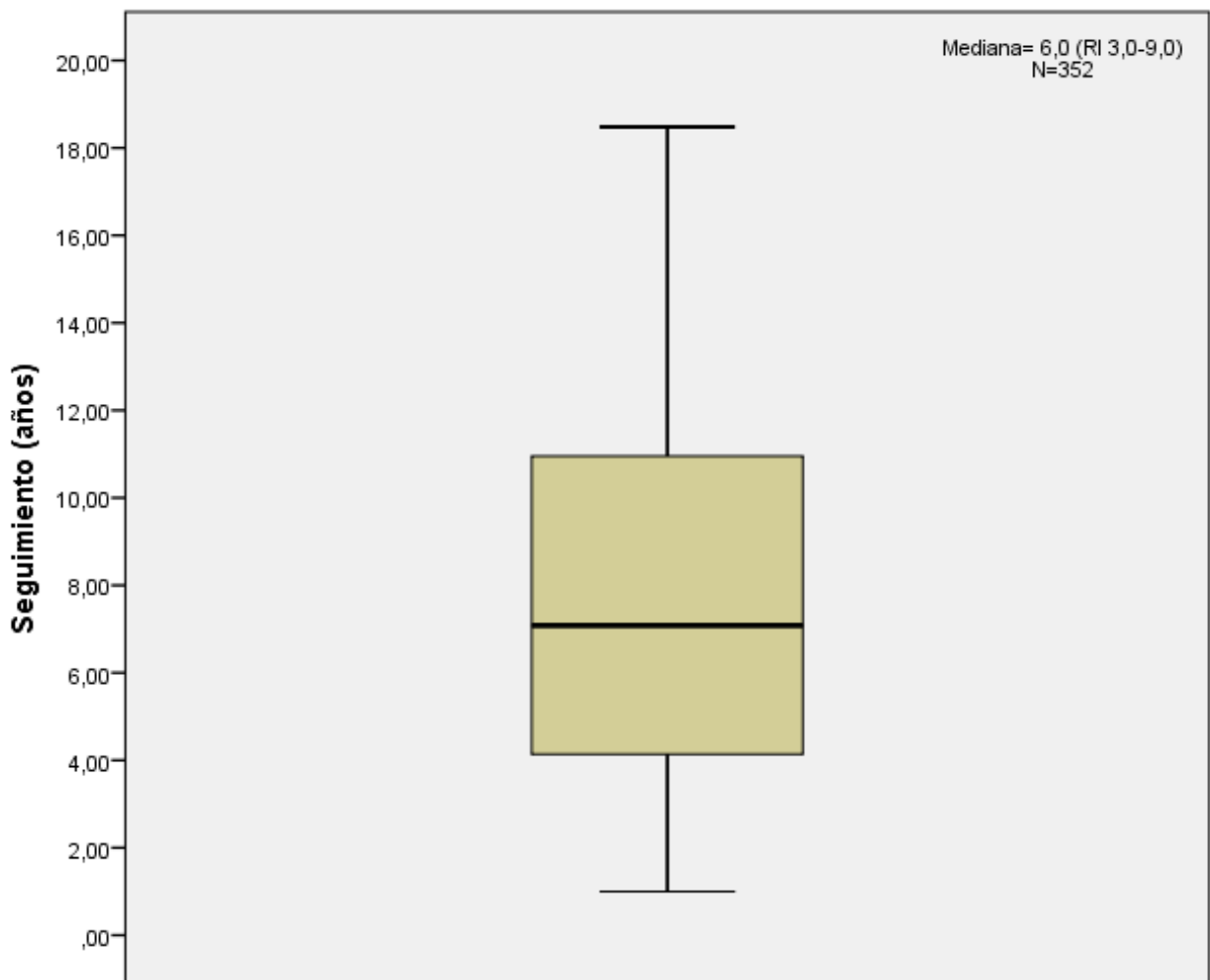


Figura 26. Tiempo de Seguimiento de los sujetos

Sexo y edad

De los 352 pacientes incluidos en el análisis, el 76,7% (N=270) eran mujeres y 23,3% (N=82) varones, con una media de edad de 43,20 (DE 10,45) años, y una mediana de 44,4 (RI 35 y 51) años. La edad mínima y máximo fueron 20,1 y 73,5 años respectivamente. La media de edad de las mujeres y los hombres fue similar: 43,7 (10,6) y 42,5 (10,0) años respectivamente (p 0,08).

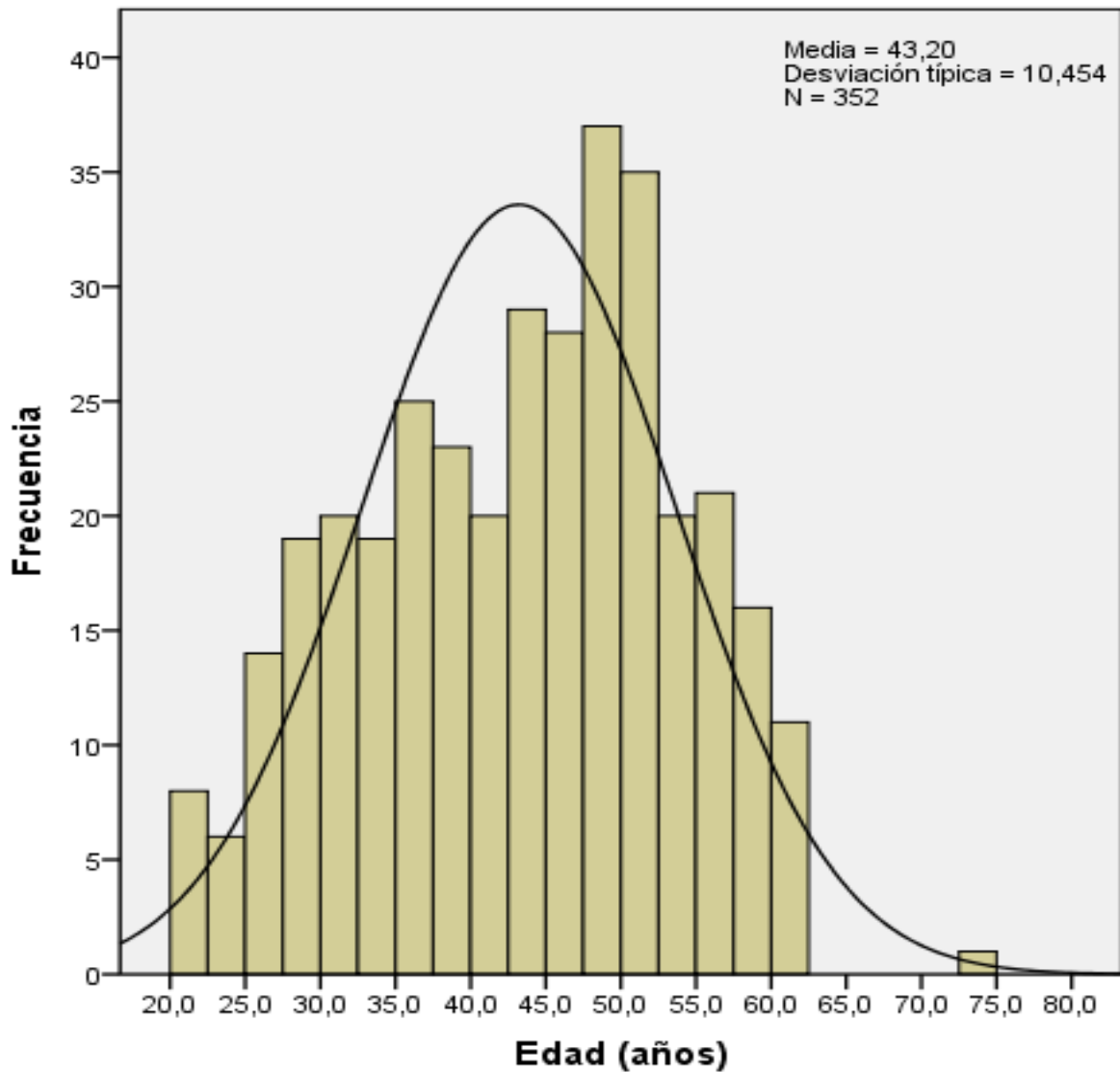


Figura 27. Edad de los sujetos precirugía

4.2. Parámetros antropométricos

Talla

La media de talla fue 1,62 (0,08) y la mediana de 1,62 (RI 1,56 - 1,68) metros. Con un mínimo y máximo de 1,41 y 1,90 respectivamente. La media de talla en mujeres y hombres fue: 1,59 (0,1) y 1,73 (0,1) metros respectivamente ($p < 0,001$).

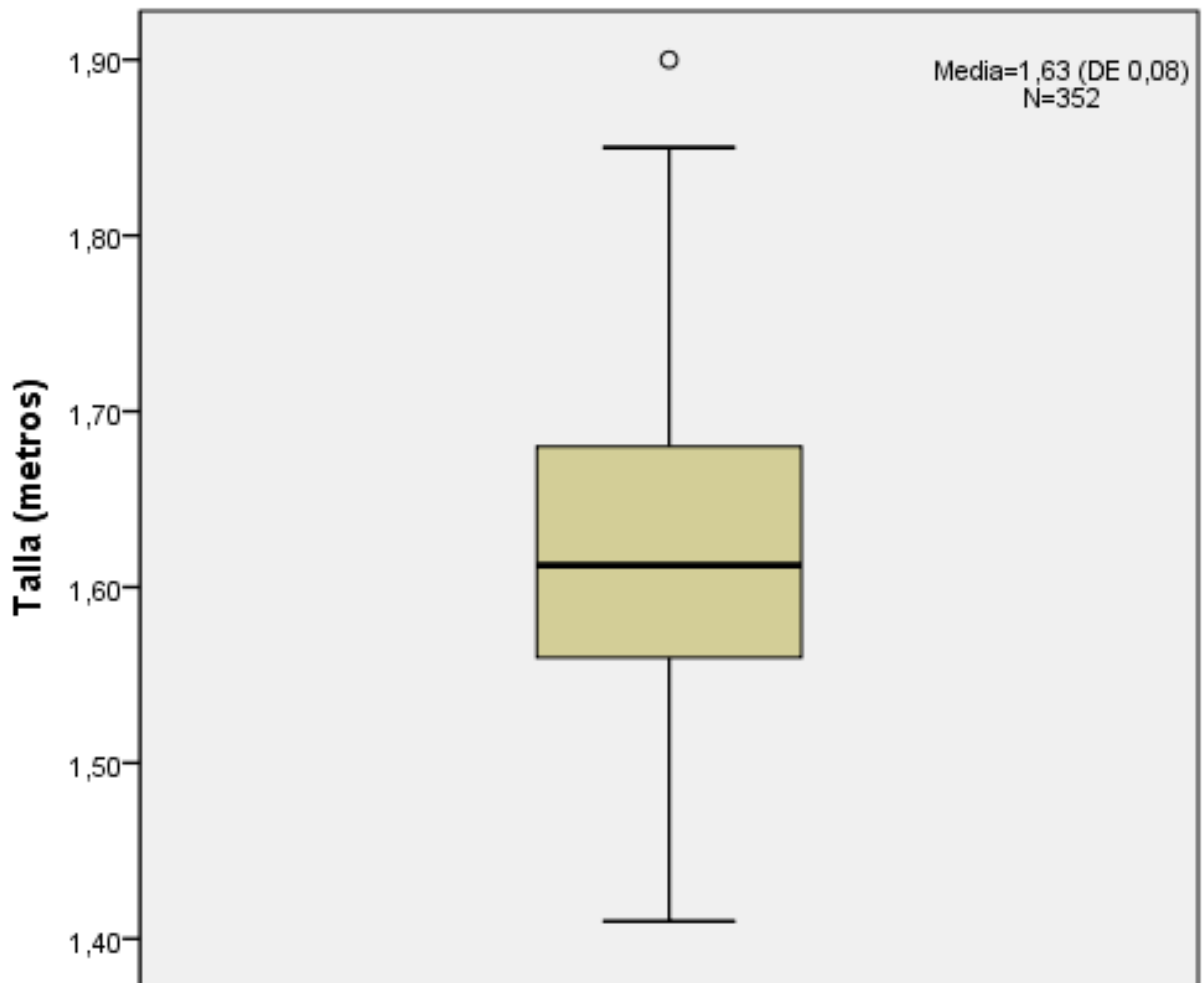


Figura 28. Descripción de la talla de los sujetos

Peso (precirugía)

La media de peso precirugía de la muestra estudiada fue de 130,6 (DE 21,1) kg, con una mediana de 127,0 (RIC 116,1 – 141,2) kg. Con un mínimo y máximo entre 90,0 y 213,0 kg respectivamente. Las mujeres presentaban una media de peso menor que los hombres: 125,8 (19,0) y 146,4 (20,0) kg respectivamente ($p < 0,001$). La media de exceso de peso fue de 70,6 (19,1) kg y la mediana de 66,9 (RI 57,0 – 80,0) kg. Con un mínimo y máximo entre 34,3 y 150,0 kg respectivamente.

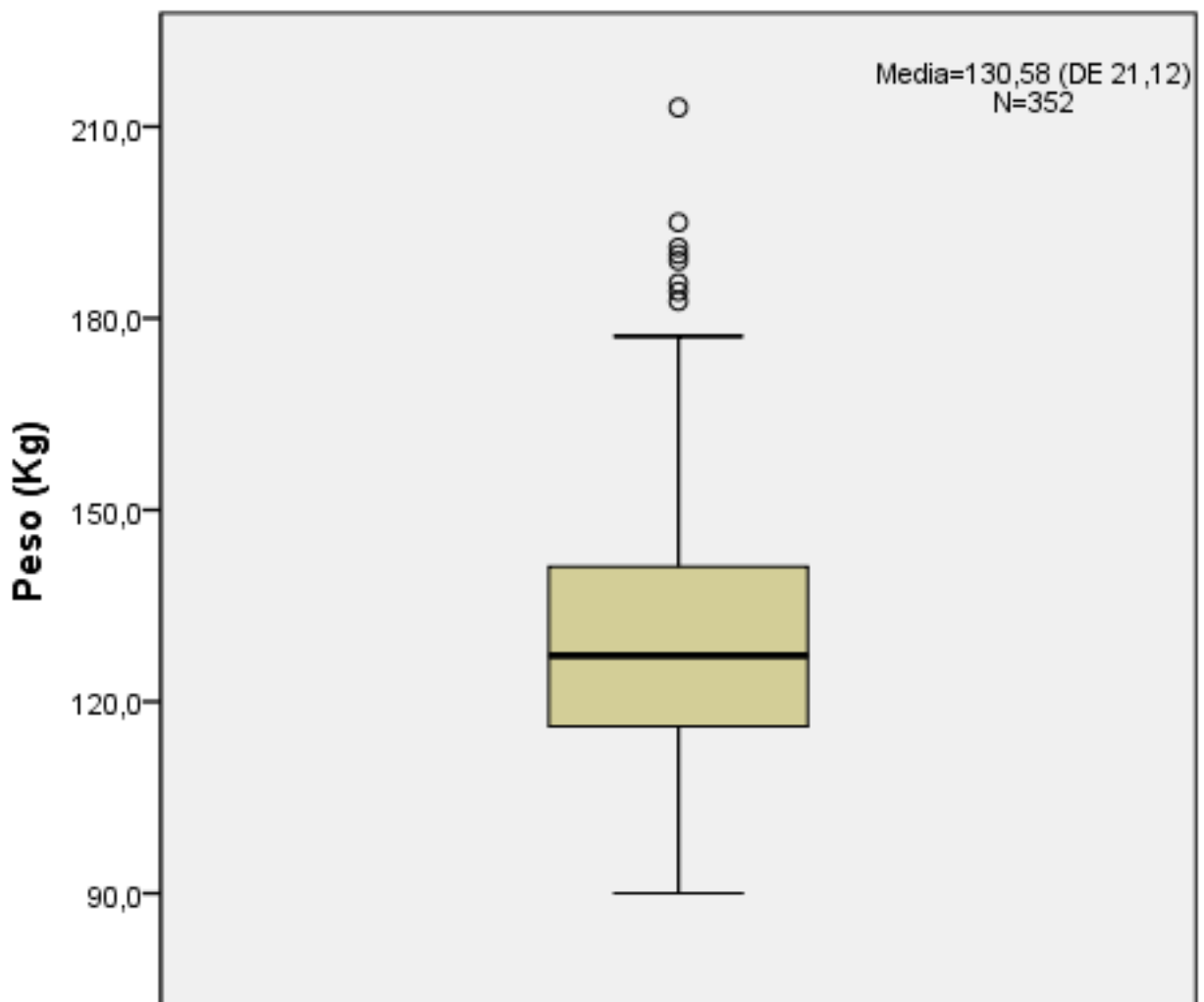


Figura 29. Peso inicial de la muestra

Índice de masa corporal (precirugía)

La media de IMC previo a la cirugía era de 49,4 (7,0) kg/m² y la mediana de 48,3 (RI 44,13 – 53,4) kg/m²). Con un mínimo y máximo entre 36,3 y 76,4 kg respectivamente. La media de IMC fue similar en los dos grupos: 49,6 (7,07) kg/m² en las mujeres y 49,1 (6,82) kg/m² en los hombres (p=0,32)

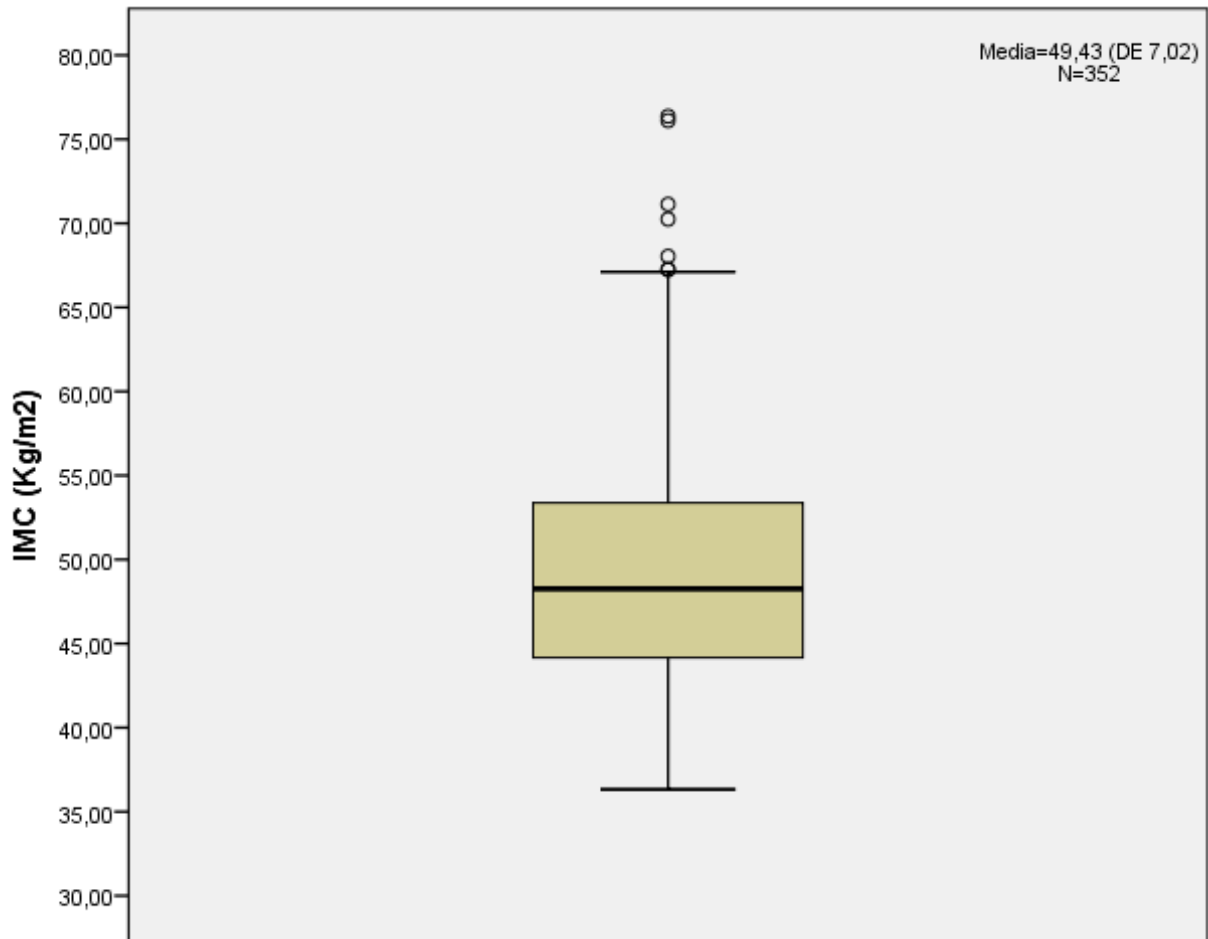


Figura 30. Índice de masa corporal precirugía

Dentro de la muestra estudiada la distribución por IMC (kg/m²) fue la siguiente: el 40,6% de los sujetos presentaba un IMC > 50; el 31% entre 45 - 49,9; el 23,3% entre 40 – 44,9, y solo el 5,1% presentaba un IMC entre 35,0 39,9.

4.2.1. Evolución de los parámetros antropométricos global

Peso postcirugía

Se observa una gran pérdida ponderal en el primer año de seguimiento, manteniéndose de forma paulatina los siguientes años. Al año de la intervención la media fue de 85,2 kg (DE 15,6) en comparación con los 130 kg de media precirugía.

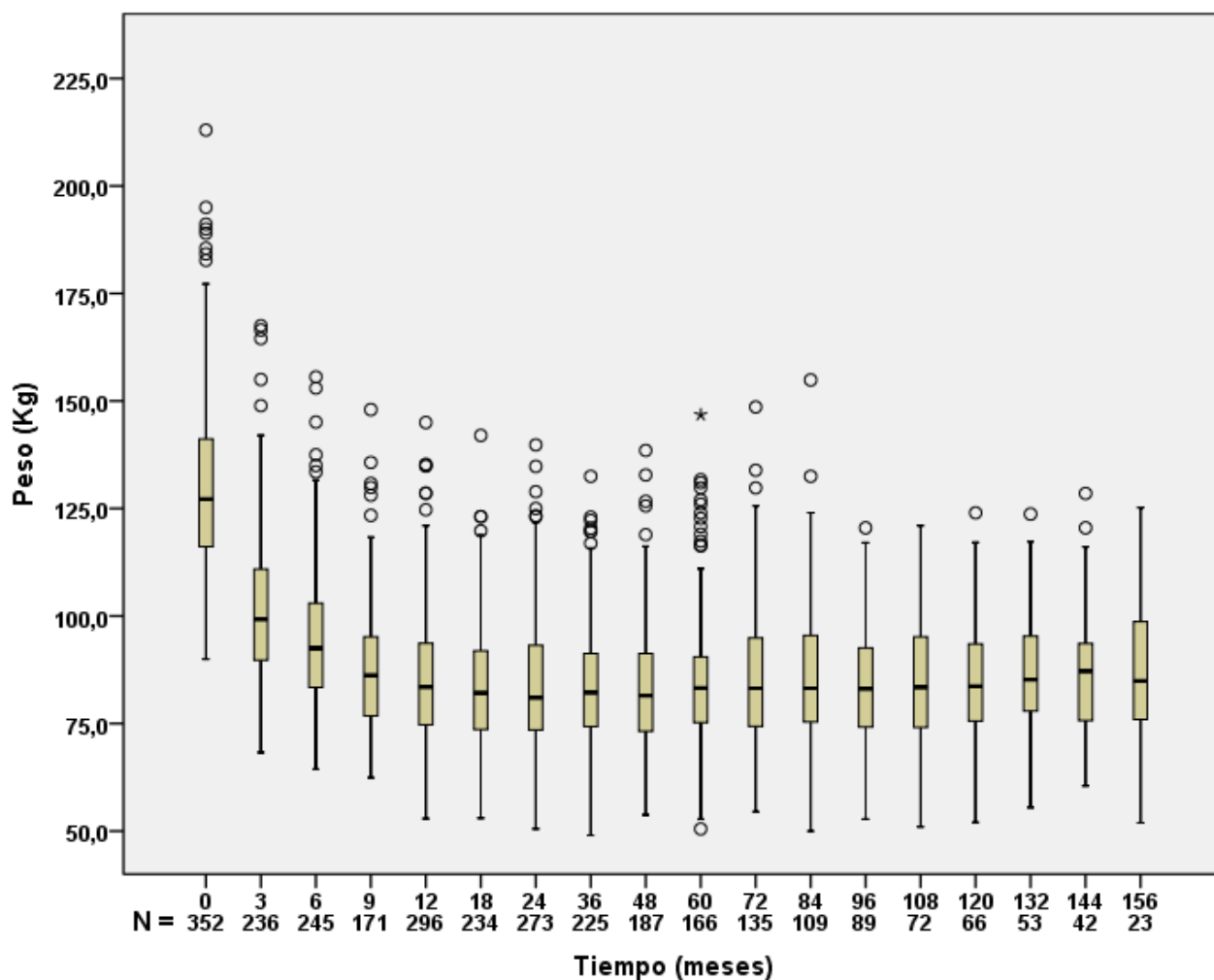


Figura 31. Evolución del peso postcirugía (global)

Tabla 14. Datos descriptivos sobre la evolución del peso postcirugía

Tiempo (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Peso (kg)	130,5	102,5	94,5	87,7	85,2	83,6	83,7	83,7	85,3	85,8	86,5	84,0	84,6	84,4	86,0	86,9	88,2
DE	21,1	18,0	16,0	15,2	15,5	15,6	14,5	15,3	16,3	17,2	16,8	14,0	14,1	14,4	15,0	15,3	18,9

Datos expresados en media y desviación estándar

Porcentaje perdido de peso postcirugía

Tras la intervención quirúrgica se objetiva la pérdida de peso desde los tres meses postcirugía, obteniendo un importante porcentaje de pérdida de peso los dos primeros años postquirúrgico 34,0 y 35,9% respectivamente, manteniendo los cambios a lo largo del seguimiento.

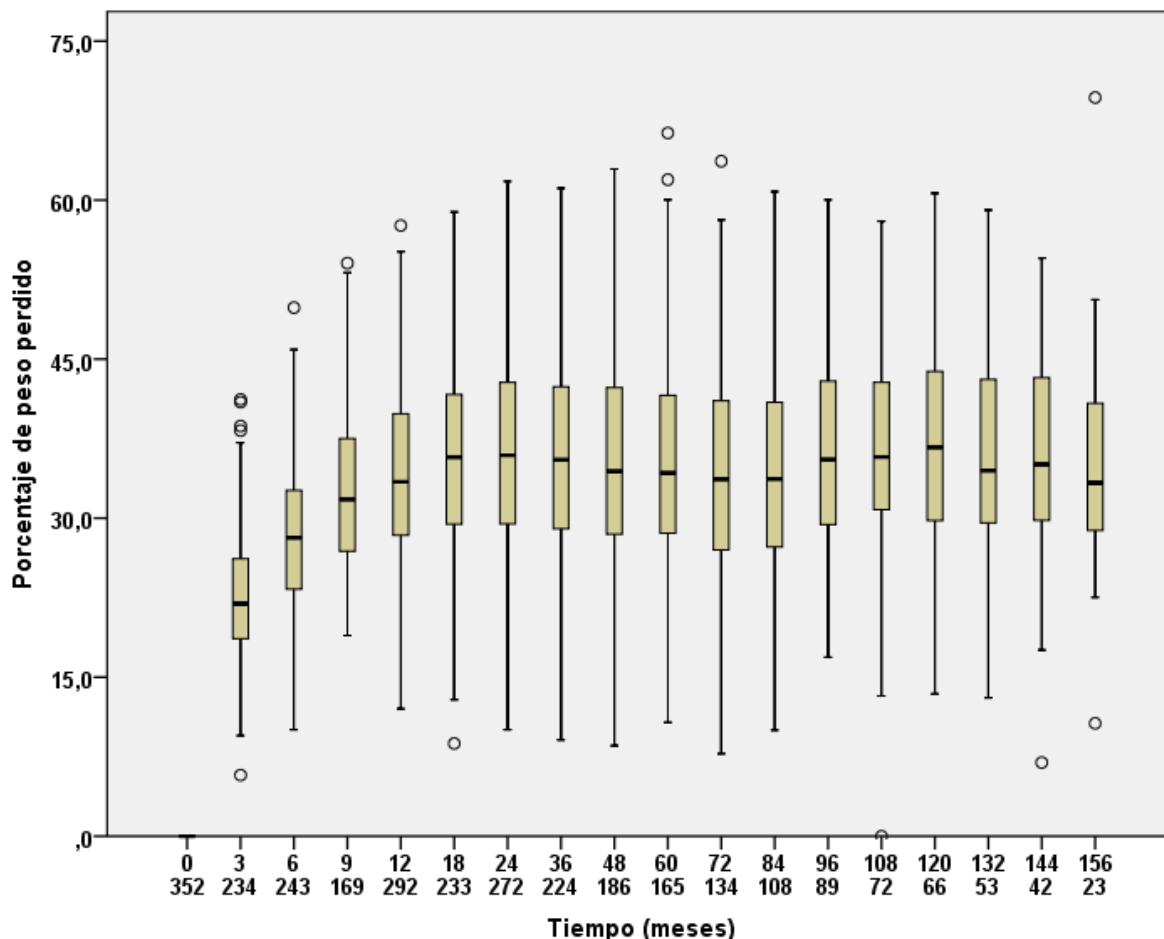


Figura 32. Evolución del porcentaje perdido de peso postcirugía

Tabla 15. Datos descriptivos sobre el porcentaje de pérdida de peso

Tiempo (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
PPP(%)	0	22,5	28,2	32,6	34,0	35,9	35,3	35,3	35,1	34,4	34,1	36,0	36,1	37,3	35,9	35,2	35,6
DE	0	12,1	6,7	7,7	8,1	9,5	9,2	9,2	10,4	10,7	10,2	9,6	10,5	9,7	10,6	10,1	11,7

Los datos están expresados en media y desviación estándar. PPP: porcentaje pérdida de peso

Porcentaje de exceso de peso perdido

Se produce un aumento importante en el porcentaje de sobrepeso perdido el primer año postcirugía, siendo muy evidente a partir del tercer mes, con una media de 42,0 (DE 12,1) %; 52,5 (DE 12,2) %; 61,0 (DE 13,8) % y 64,4 (DE 15,2) % a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente. Manteniendo una estabilidad en los siguientes años.

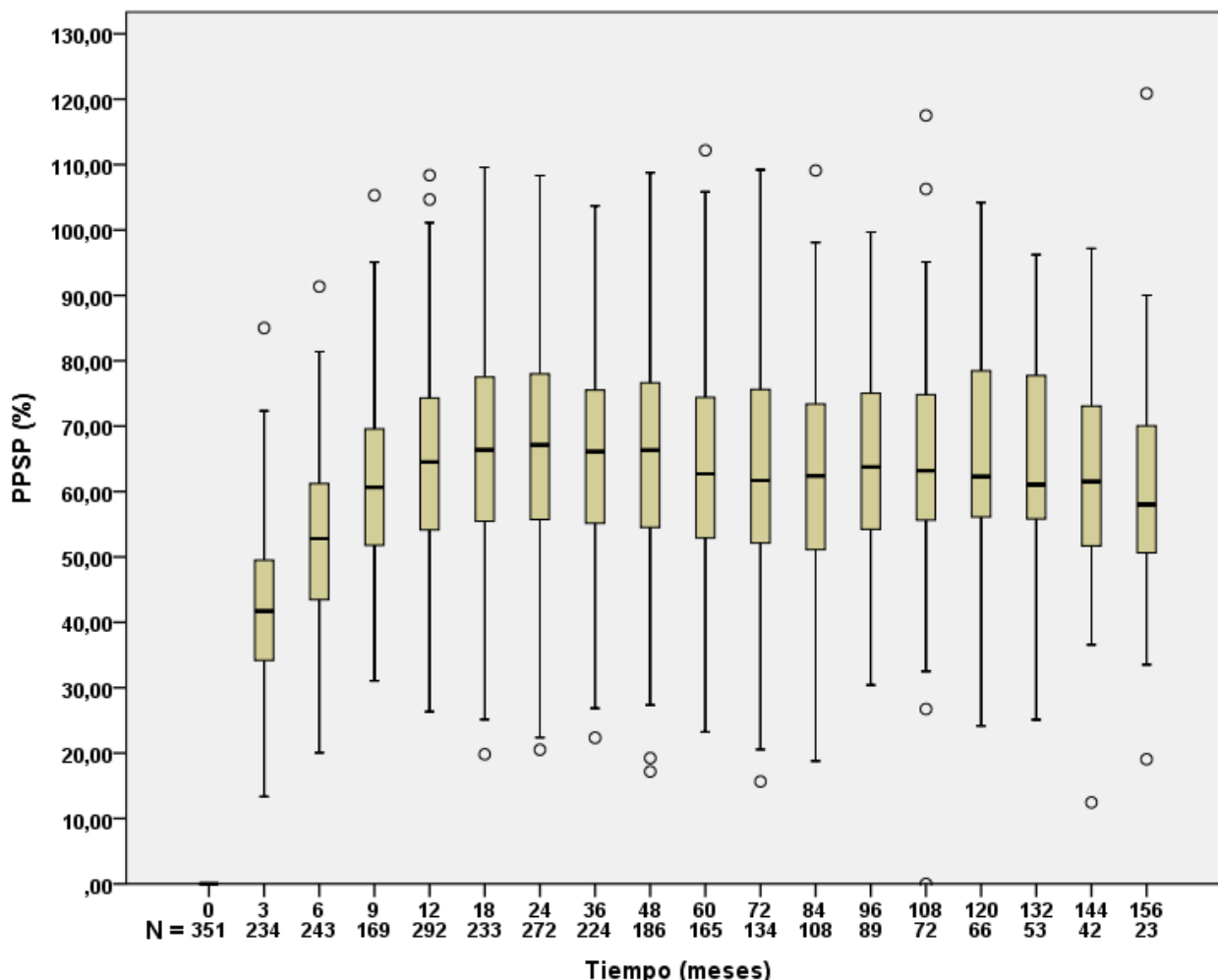


Figura 33. Evolución del PPSP postcirugía (global)

Tabla 16. Datos descriptivos sobre el PPSP postcirugía

Tiempo (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
PPSP(%)	0	42,0	52,5	61,0	64,4	66,9	65,6	65,3	63,4	62,7	61,8	65,0	64,7	65,9	63,4	61,9	60,9
DE	0	12,1	12,2	13,8	15,2	16,9	16,1	16,8	17,0	17,7	17,2	15,9	18,3	16,2	17,2	16,9	20,3

Datos expresados en media y desviación estándar; PPSP: porcentaje de exceso de peso perdido

Índice de masa corporal postcirugía

Se observó un descenso muy significativo del IMC, siendo más acentuado los primeros 12 meses postcirugía. La media del IMC inicial fue de 49,3 (DE 7,0) kg/m², descendiendo a 32,4 (DE 5,3) kg/m² en el primer año postcirugía y a 31,8 (De 5,1) kg/m² el segundo año.

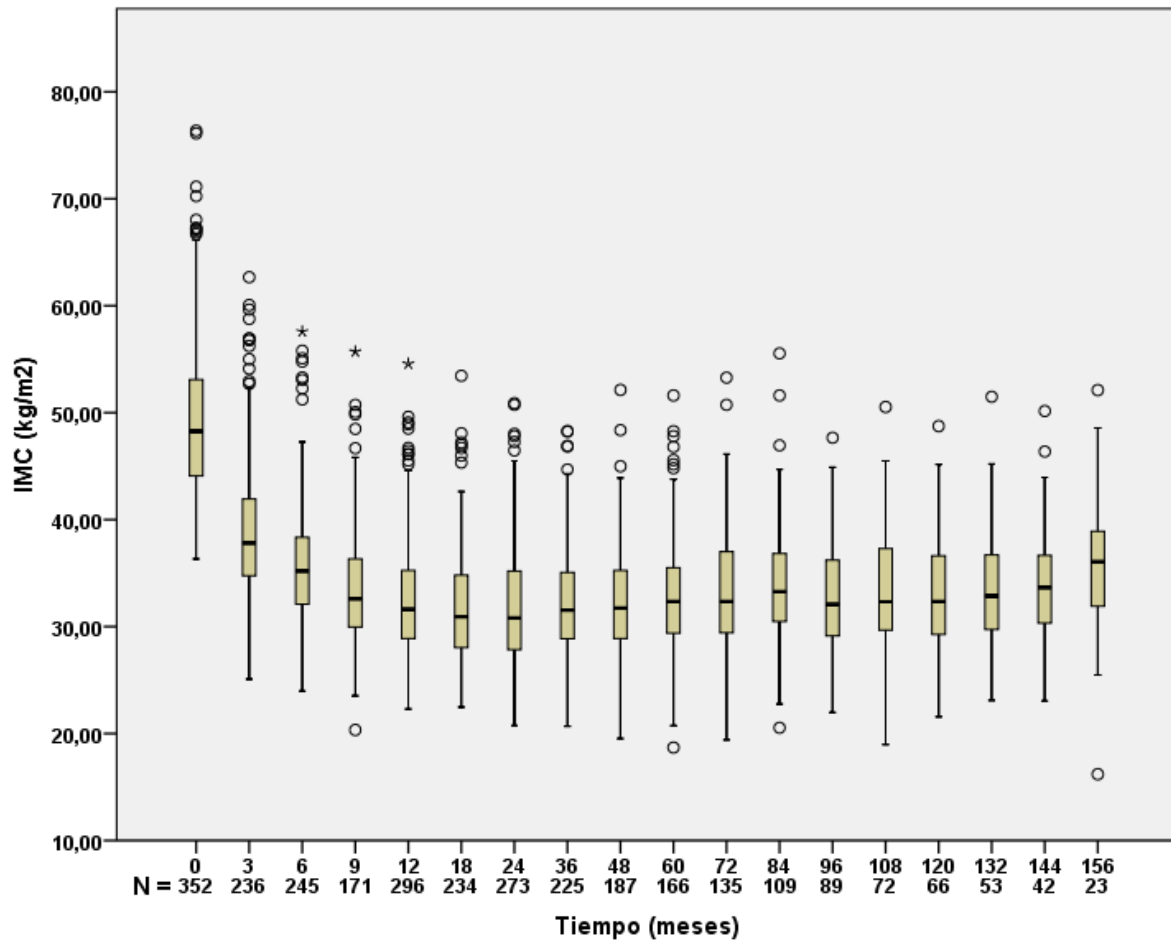


Figura 34. Evolución del IMC postcirugía (global)

Tabla 17. Datos descriptivos del IMC postcirugía

Tiempo (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
IMC (kg/m ²)	49,3	38,9	35,8	33,5	32,4	31,8	32,2	32,2	32,8	33,0	33,6	32,6	33,0	32,8	33,2	34,0	35,3
DE	7,0	6,5	5,5	5,4	5,3	5,5	5,1	5,1	5,4	5,7	5,8	5,3	5,9	5,6	5,7	5,5	7,4

Datos expresados en media y desviación estándar; IMC: índice de masa corporal

Porcentaje perdido de IMC (PPIMC) postcirugía

Al igual que el PPSP, el %PIMC se hace evidente desde el tercer mes postcirugía, consiguiendo niveles de estables a partir del primer año, 71,1 (17,1) %; segundo año 73,6 (18,9) % y tercer año 72,0 (17,7) %. Manteniendo porcentaje de pérdida por encima del 65% durante el seguimiento.

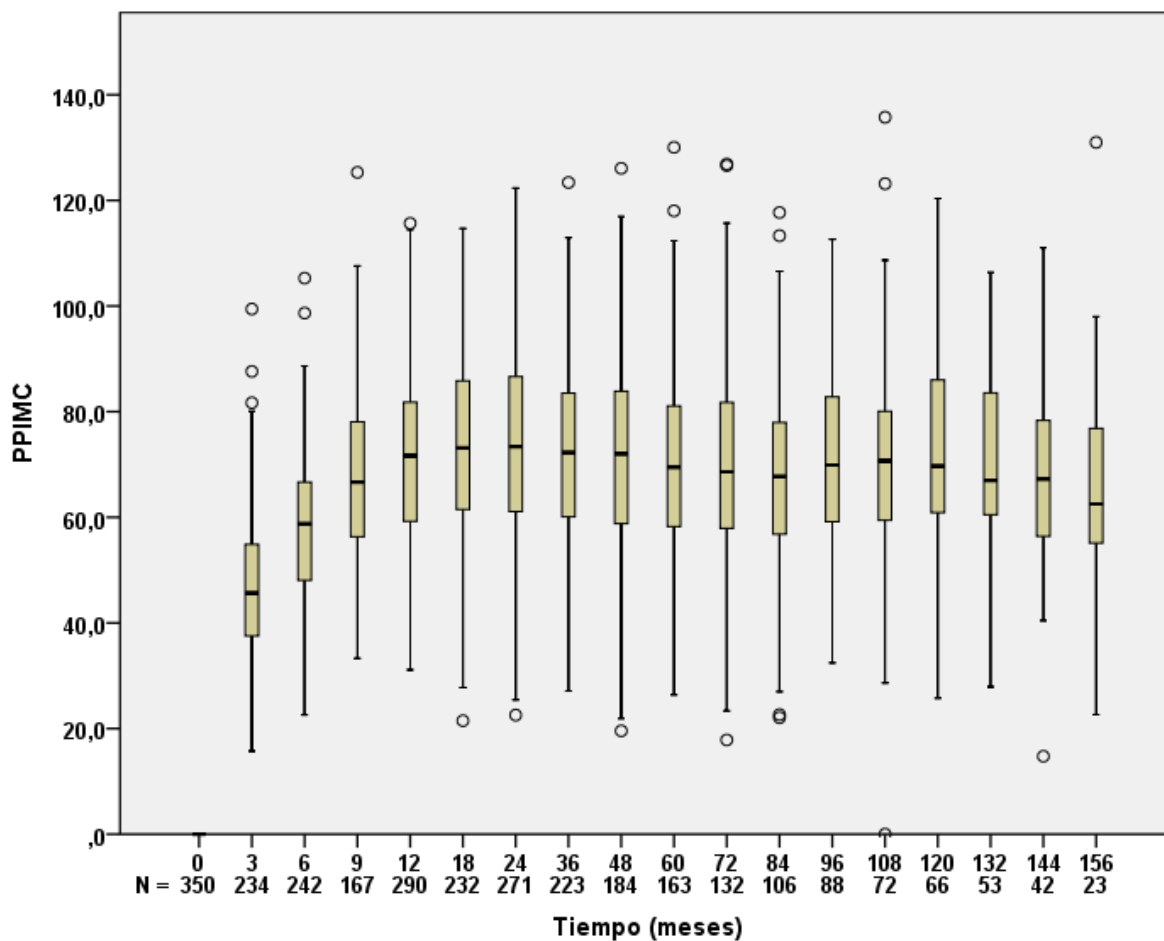


Figura 35. Evolución del Porcentaje perdido de IMC postcirugía

Tabla 18. Datos de evolución del PPIMC

TIEMPO (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
PPIMC(%)	0	46,5	58,0	67,6	71,1	73,6	72,0	72,0	70,1	69,1	68,0	71,1	71,0	72,1	69,8	68,0	66,3
DE	0	13,7	13,8	15,6	17,1	18,9	17,7	18,4	18,8	20,0	20,1	18,1	20,8	18,3	19,1	18,8	22,1

Datos expresados en media y desviación estándar; PPIMC: porcentaje perdido de IMC

4.2.2. Evolución de los parámetros antropométricos por técnica

Peso en función de la técnica

Tras analizar los resultados por años de seguimiento se observa la importante pérdida de peso en ambas técnicas quirúrgicas durante el primer año postcirugía, a partir del cual se evidencia la tendencia a la estabilización del peso sin reganancia del mismo.

Tabla 19. Evolución del peso en función de la técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	Peso (kg)			
	Restrictiva		Malabsortiva	
	N	Media/DE	N	Media/DE
0 (n=352)	31	120,1 (18,4)	321	131,6 (21,1)
3 (n=236)	11	92,5 (18,4)	225	102,9 (17,9)
6 (n=245)	10	91,5 (17,0)	235	94,7 (16,0)
9 (n=171)	7	91,1 (23,3)	164	87,6 (14,8)
12 (n=296)	27	81,9 (15,2)	269	85,7 (15,5)
18 (n=234)	14	82,2 (11,9)	220	83,9 (14,9)
24 (n=273)	13	89,5 (13,9)	260	83,3 (15,7)
36 (n=225)	5	85,4 (12,8)	220	83,7 (14,6)
48 (n=187)	4	83,4 (5,9)	183	83,7 (15,2)
60 (n=196)	3	84,6 (3,4)	163	85,3 (16,5)
72 (n=135)	2	78,1 (0,2)	133	85,9 (17,3)

DE: desviación estándar

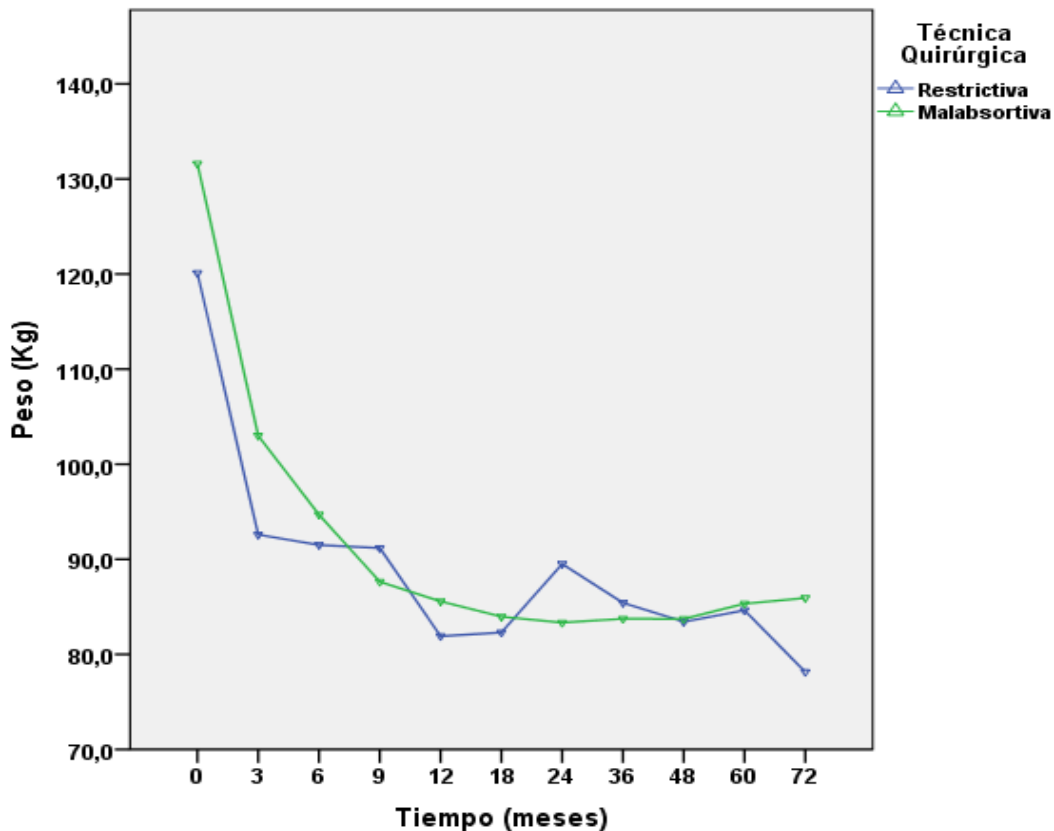


Figura 36. Evolución del peso en función de la técnica quirúrgica

IMC en función de la técnica

Los pacientes sometidos a técnicas malabsortivas tenían mayor IMC al inicio del estudio, debido a que a los pacientes con obesidad mórbida y/o súper obesidad eran sometidos a cirugía con mayor eficacia para la pérdida del peso. Tras la intervención, se objetiva que a los 12 meses presentan una disminución importante del IMC (31,2 vs 45,4 kg/m² basal) en la técnica restrictiva y (32,5 vs 49,7 kg/m² basal) en la malabsortiva. A partir del segundo año tras intervención, el IMC en los sometidos a procedimientos restrictivo tiende a aumentar, sin embargo, en los de tipo malabsortivo se mantiene estable.

Tabla 20. Evolución del IMC en función de la técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	IMC (kg/m ²)			
	Restrictiva		Malabsortiva	
	N	Media/DE	N	Media/DE
0 (n=352)	31	45,4 (5,85)	321	49,7 (6,9)*
3 (n=236)	11	35,5 (7,4)	225	39,1 (6,4)
6 (n=245)	10	34,5 (4,9)	235	35,9 (5,6)
9 (n=171)	7	33,7 (8,4)	164	33,5 (5,3)
12 (n=296)	27	31,2 (4,9)	269	32,5 (5,4)
18 (n=234)	14	30,8 (4,1)	220	32,0 (5,3)
24 (n=273)	13	33,5 (5,1)	260	32,1 (5,5)
36 (n=225)	5	33,2 (4,3)	220	33,2 (5,1)
48 (n=187)	4	32,8 (2,7)	183	32,2 (5,2)
60 (n=196)	3	32,7 (2,1)	163	33,1 (5,5)
72 (n=135)	2	31,7 (1,1)	133	33,1 (5,8)

IMC: índice de masa corporal, * p<0,05

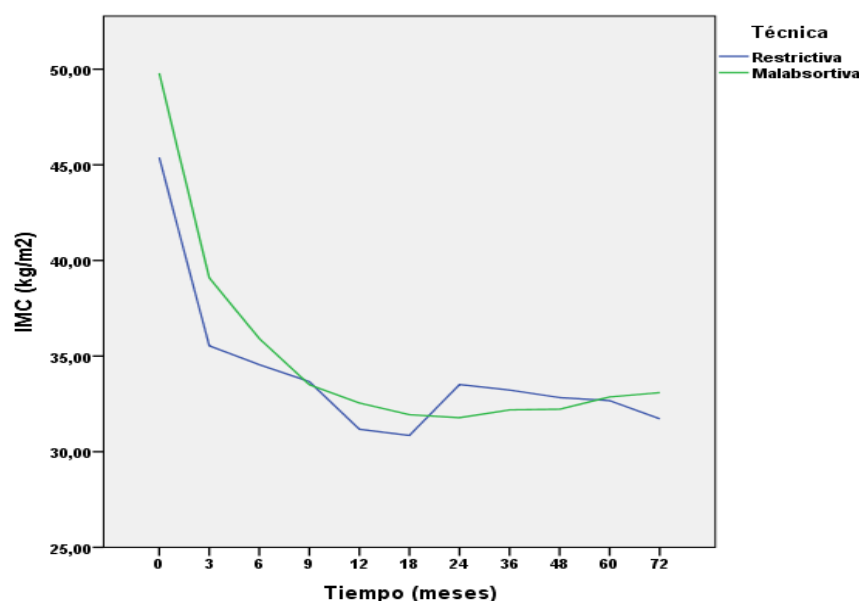


Figura 37. Evolución del IMC en función de la técnica quirúrgica

Porcentaje perdido de peso en función de la técnica quirúrgica

Los sujetos sometidos a procedimientos malabsortivos presentan una media mayor de porcentaje de pérdida de peso en relación a la técnica restrictiva, pero solo es significativo a los 6 y 24 meses postquirúrgico: 28,3 vs 23,8 % (p=0,038) y 36,2 vs 30,0 % (p=0,014) respectivamente.

Tabla 21. Datos analíticos comparativos entre PPP y técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	PPP (%)			
	Restrictiva		Malabsortiva	
	N	Media/DE	N	Media/DE
0 (n=352)	31	0,0	321	0,0
3 (n=236)	11	20,1 (8,2)	225	22,6 (6,1)
6 (n=245)	10	23,8 (6,2)	235	28,3 (7,1)*
9 (n=171)	7	34,1 (11,1)	164	33,1 (8,1)
12 (n=296)	27	31,5 (10,3)	269	34,3 (7,8)
18 (n=234)	14	32,6 (11,1)	220	36,1 (9,0)
24 (n=273)	13	30,0 (11,2)	260	36,2 (9,4)*
36 (n=225)	5	30,1(12,0)	220	35,5 (9,1)
48 (n=187)	4	31,3 (8,6)	183	35,4 (10,0)
60 (n=196)	3	30,1 (13,4)	163	35,1 (10,4)
72 (n=135)	2	30,3 (6,3)	133	34,5 (11,1)

PPP: porcentaje perdido de peso; *p< 0,05

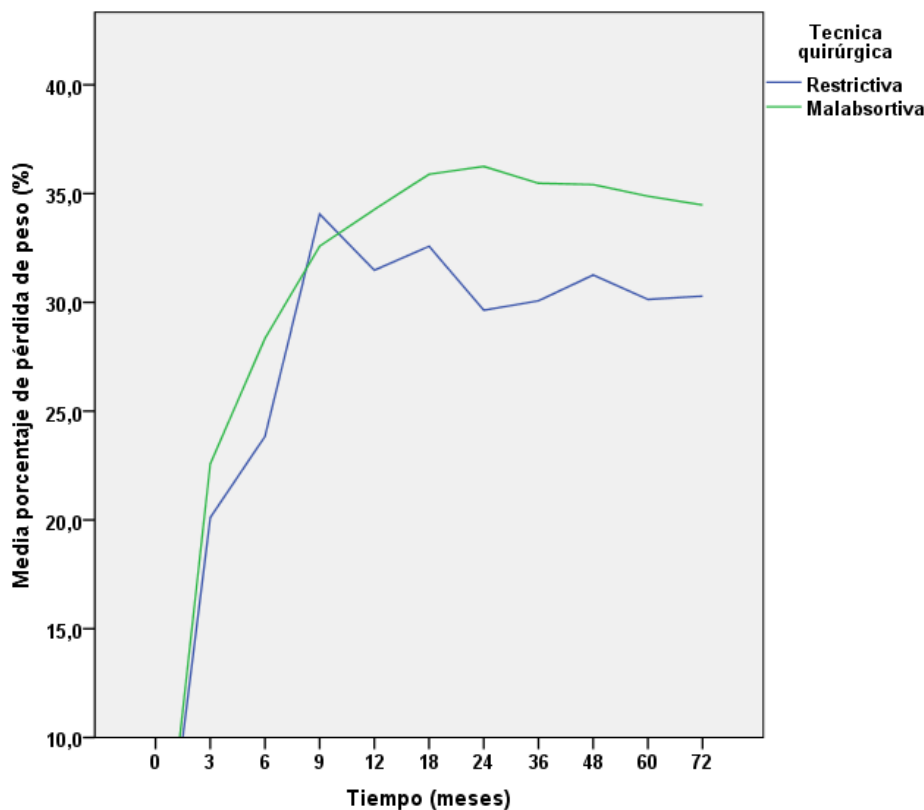


Figura 38. Comparación del porcentaje de pérdida de peso con la técnica quirúrgica

PPSP en función de la técnica quirúrgica

Con respecto al porcentaje de sobrepeso perdido se observa de forma significativa un mejor resultado para la técnica malabsortiva en comparación con la restrictiva. Así mismo, los resultados del PPSP por año de seguimiento muestran mejores resultados a favor de la técnica malabsortiva en comparación a la restrictiva. Al año postcirugía se consigue un PPSP 64,5 vs 63,5% respectivamente sin diferencia estadísticamente significativa, pero a los 2 años se observa cambios significativos, con una media de PPSP del 67,4 vs 56,4% (p=0,02).

Tabla 22. Datos analíticos de comparación entre el peso y tipo de intervención

Tiempo (meses)	PPSP (%)			
	Restrictiva		Malabsortiva	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)
0	31	0,0	321	0,0
3	11	42,6 (17,8)	223	42,0 (11,8)
6	10	49,0 (14,1)	233	52,6 (12,2)
9	7	62,8 (18,1)	162	61,0 (13,7)
12	27	63,5 (19,7)	265	64,5 (14,7)
18	14	64,6 (15,4)	219	66,5 (15,7)
24	13	56,4 (18,7)	259	67,4 (16,7)*
36	5	57,3 (17,0)	219	65,7 (16,1)
48	4	59,7 (5,2)	182	65,5 (16,9)
60	3	57,1 (11,9)	162	63,5 (17,1)
72	2	61,0 (5,2)	132	62,7 (17,9)

DE: desviación estándar. *p=0,02, PPSP: porcentaje perdido de sobrepeso

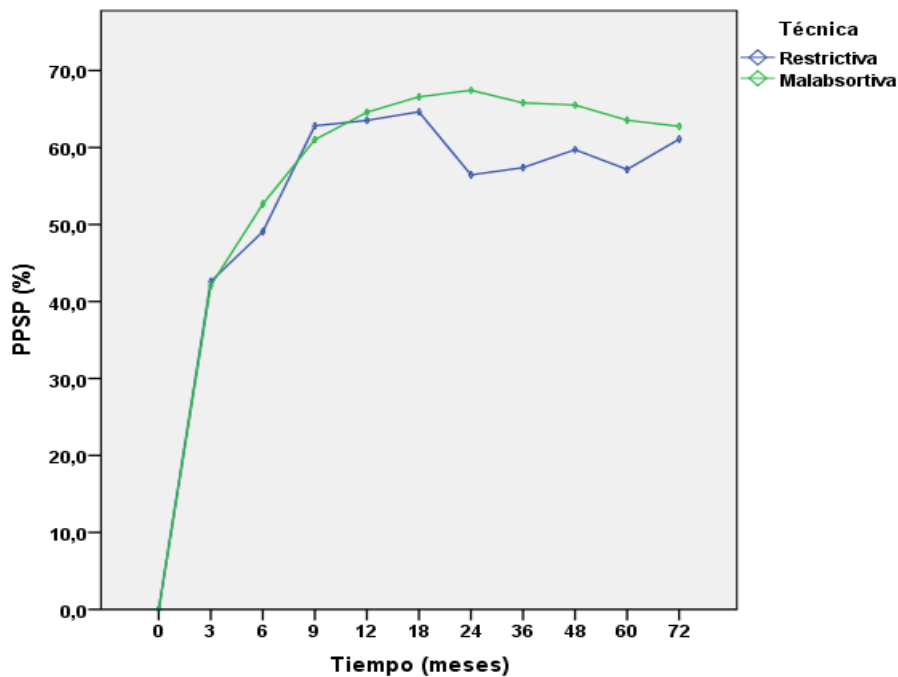


Figura 39. Evolución del PPSP en función de la técnica quirúrgica

PPIMC en función de la técnica quirúrgica

Al igual que el PPSP, el PPIMC presenta un mayor aumento en los sujetos sometidos a la técnica malabsortiva, aunque solo de forma significativa a los 6 meses (23,8 vs 28,3 %, p=0,04) y a los 24 meses (29,6 vs 36,3 %, p=0,01) postcirugía.

Tabla 23. Cambios del PPIMC en función de la técnica quirúrgica

Tiempo (meses)	PPIMC (%)			
	Restrictiva		Malabsortiva	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)
0	31	0,0	321	0,0
3	11	48,5 (21,3)	223	46,4 (13,3)
6	10	55,5 (17,9)	232	58,1 (13,6)
9	7	69,8 (20,2)	160	67,5 (15,5)
12	27	70,7 (22,3)	263	71,1 (16,4)
18	14	72,3 (16,9)	218	73,2 (17,2)
24	13	62,8 (21,3)	258	74,1 (18,6)*
36	5	63,5 (18,1)	218	72,2 (17,7)
48	4	66,1 (4,1)	180	72,0 (18,6)*
60	3	63,5 (10,2)	160	70,1 (19,1)
72	2	67,1 (3,8)	130	69,2 (20,2)

DE: desviación estándar; PPIMC: porcentaje perdido de IMC. *p<0,05

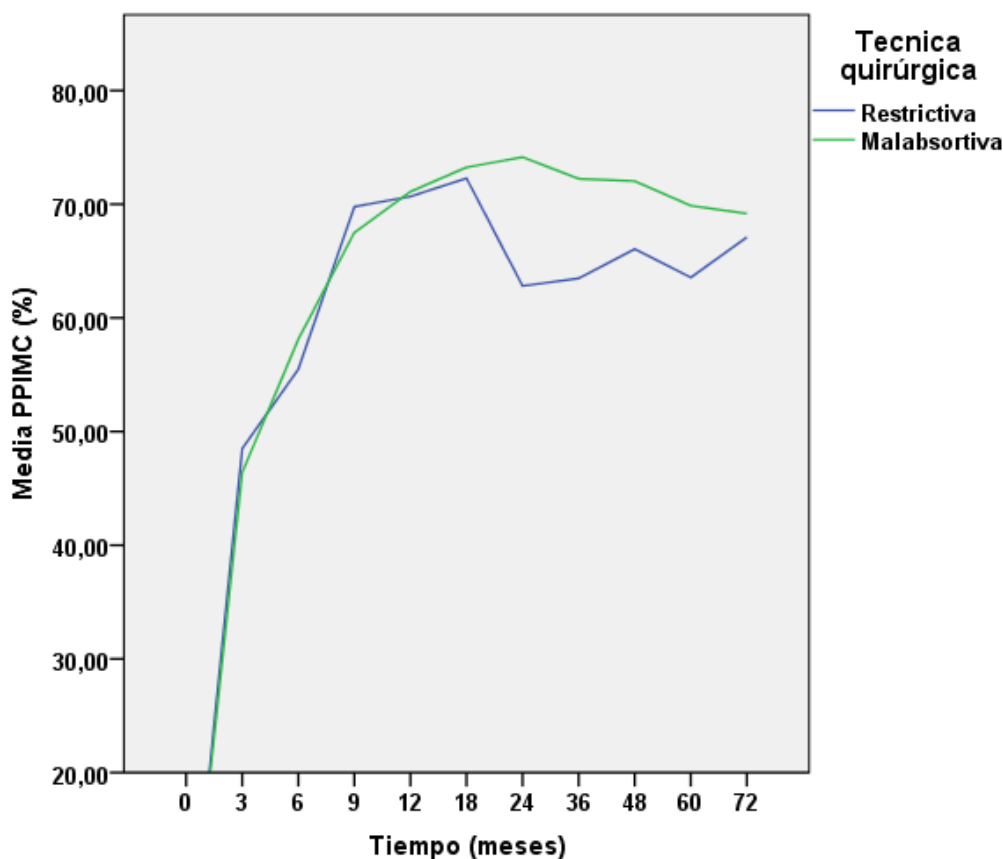


Figura 40. Cambios del PPIMC en función de la técnica quirúrgica

4.3. Descripción de fracturas óseas

De los 352 incluidos en el estudio, solo 216 respondieron el cuestionario estructurado para el estudio de las fracturas.

De los 216 pacientes entrevistados, El 19,9% (N=43) había sufrido algún tipo de fractura ósea previo a la cirugía, la mayoría durante la infancia. El 13,4% (n=29) presentaron algún episodio de fracturas óseas tras la cirugía. El 78,2% eran del sexo femenino y la media de edad fue de 42,5 (DE 10,6) años, con una mediana de seguimiento de 6,8 (RIC 10,0-3,2) años. La media de IMC inicial fue de 49,7 (DE 6,3) kg/m².

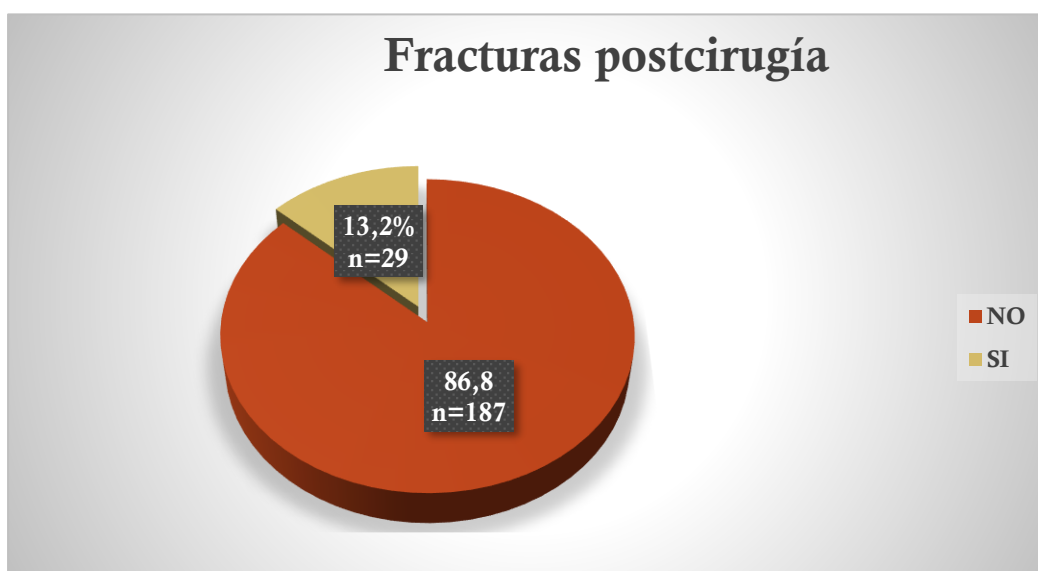


Figura 41. Porcentaje de fracturas postcirugía

La tasa de incidencia fue de 19,6 por 1000 personas-año de seguimiento (IC 95%; 1,3 – 2,7), y la prevalencia fue de 13,4% (IC 95% 8,9 – 18,0). El 10,4% (n=3) de estos pacientes presentaron más de 1 episodio de fractura. La media de seguimiento hasta la primera fractura fue a los 7,9 años postcirugía. La tasa absoluta de fracturas progresa en función del tiempo de evolución postcirugía (calculada mediante la comparación de los mismos sujetos en función del tiempo de evolución, a los 5 años y 10 años postquirúrgico. Al quinto año postcirugía ocurrieron 2 fracturas para una n=120 RR 1,7 (IC95% 0,5 – 5,9), mientras que en los sujetos con más de 10 años postcirugía, ocurrieron 7 fracturas para una n=48 RR 14,6 (IC95% 7,3 – 27,2).

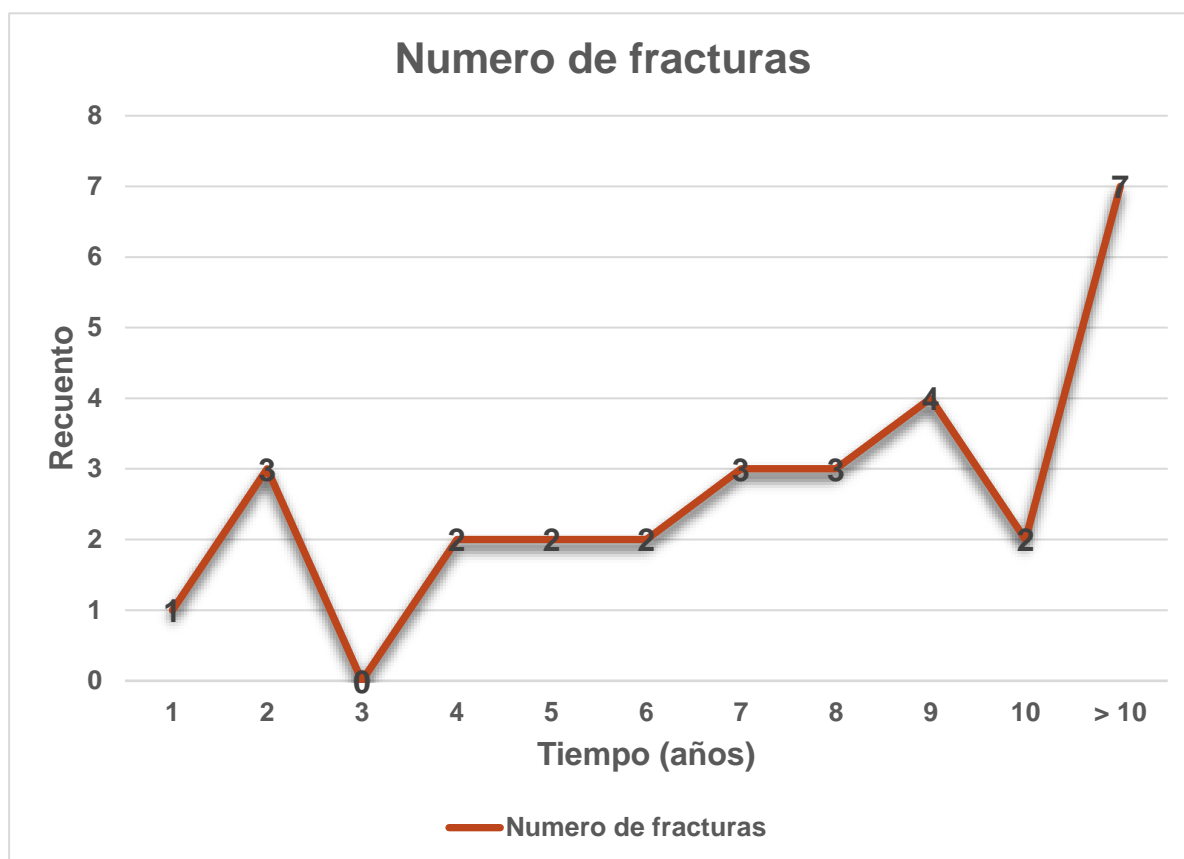


Figura 42. Recuento de fracturas y tiempo de evolución

Lugar y causa de fracturas óseas

La mayoría de las fracturas ocurrieron en las extremidades superiores 44,8% (N=13) e inferiores 20,7% (n=6), en la columna vertebral ocurrió en el 20,7% (n=6), y en la cadera fue del 13,8% (N=4). El 55,2% (N=16) de las fracturas se debieron a una caída casual, seguida del 17,2% (N=5) de causa espontánea; 13,8% (N=4) accidente de tráfico; 10,3% (N=3) algún golpe traumático; y 3,4% (N=1) patológica o tumoral.

En el análisis de relación entre tipo y causa de fracturas encontramos los siguientes resultados: el 50% (n=3) de las fracturas vertebrales fueron de causa espontánea, y el 50% de las fracturas de cadera fueron secundaria a una caída casual ($p=0,025$).

Tabla 24. Descripción del lugar y causa de las fracturas óseas

Tipo de fracturas	Espontanea		Caída casual		Traumática		Accidente trafico		Patológica (tumoral)		Total fracturas		Incidencia 10 ³ /p/año*
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Vertebral	3	50	1	16,7	0	0,0	2	33,3	0	0,0	6	20,7	4,1
Cadera-pelvis-fémur proximal	1	25,0	2	50,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0	4	13,8	2,7
Miembros inferiores^a	1	16,7	2	33,3	2	33,3	1	16,7	0	0,0	6	20,7	4,1
Miembros superiores^b	0	0,0	11	84,6	1	7,7	1	7,7	0	0,0	13	44,8	8,7
Total	5	17,2	16	55,2	3	10,3	4	13,8	1	3,4	29	100	19,6

^a Miembros superiores: brazo, cubito, radio, muñeca; ^b Miembros inferiores: fémur distal, tibia, peroné, pie, falanges; * 1000 personas-año

Todas las fracturas ocurrieron en los pacientes sometidos a técnica malabsortiva, específicamente en los que se realizó DBP. No hubo diferencias significativas con la edad y sexo en los sujetos fracturados vs no fracturados. Con respecto a la evolución del peso en los pacientes fracturados, se objetivo que tenían una media mayor de IMC y menor PPSP que los no fracturados, siendo significativos al año: IMC 35,2(5,2) vs 32,2(5,1) kg/m² p=0,03; PPSP 57,3% vs 65,6% p=0,02. A los 2 años: IMC 34,4(4,8) vs 31,4(5,3) kg/m² p=0,03; PPSP 59,5% vs 67,6% p=0,04.

4.4. Datos analíticos óseos (global y por técnicas quirúrgicas)

Las variables analizadas fueron: calcio (mg/dL), fósforo (mg/dL), magnesio (mg/dL), albumina (g/dL), fosfatasa alcalina (U/L), PTH (pg/mL), β -Crosslaps (ng/ml), Osteocalcina (ng/ml), 25(OH)D (ng/ml).

Tabla 25. Parámetros analíticos iniciales del metabolismo óseo

Parámetros analíticos	Datos
Calcio (mg/dl)	9,38 (0,49)
Calcio corregido(mg/dl)	8,8 (0,37)
Fósforo (mg/d)	3,41 (0,54)
Magnesio (mg/d)	2,00 (0,24)
Albumina (g/d)	4,32 (0,29)
Fosfatasa Alcalina (U/L)	151,00 (46,30)
PTH (pg/ml)	66,5 (33,1)
β -Crosslaps (ng/ml)	0,28 (10,16)
Osteocalcina (ng/ml)	18,8 (33,1)
25(OH)D (ng/ml) ^b	22,0 (RI 15,1 – 35,9)

Los datos están expresados en media y desviación estándar, salvo que se especifique lo contrario. b: mediana y rango intercuartílico, PTH: parathormona; 25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D

4.4.1. Evolución datos analíticos globales

Calcio postcirugía

De forma global las cifras de calcio en sangre se mantienen en rango normal en el tiempo de seguimiento, siendo la media de 9,06 (DE 0,5) mg/dl, y la mediana 9,1 mg/dl (RI 8,7-9,4). Sin embargo, se observa un ligero descenso de sus cifras en comparación con la media inicial: 9,3 (DE 0,4) mg/dL en la visita 0 vs 9,2 (DE 0,5) mg/dL a los 12; 9,0 (DE 0,5) a los 24 y 8,9 (DE 0,5) a los 36 meses postcirugía.

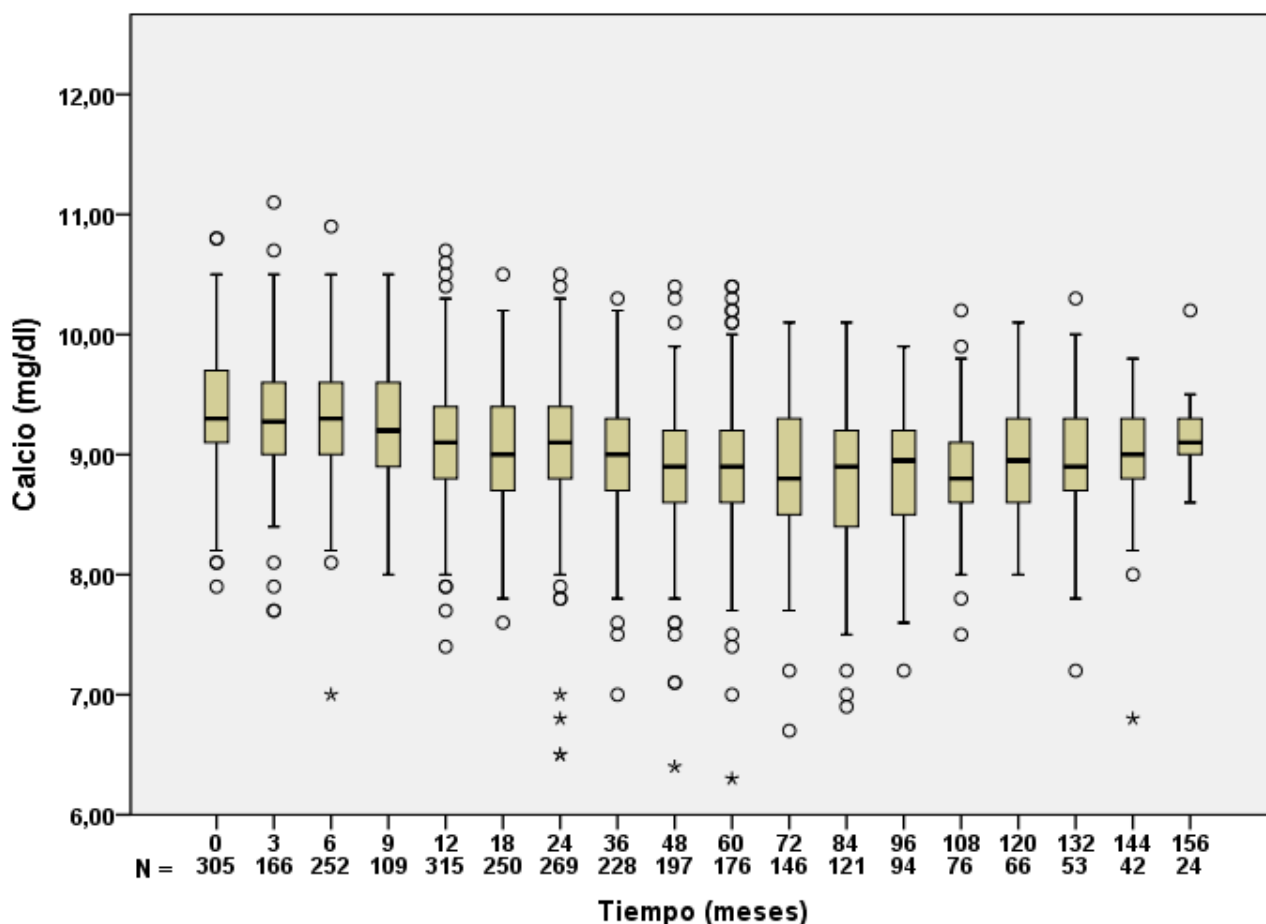


Figura 43. Evolución del calcio postcirugía

Tabla 26. Datos descriptivos sobre la evolución del calcio

Tiempo (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Calcio (mg/dl)	9,3	9,3	9,3	9,2	9,0	9,0	8,9	8,8	8,9	8,8	8,7	8,8	8,8	8,9	8,9	8,9	9,1
DE	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,3

Los datos están expresados en media y desviación estándar

Los datos de análisis se muestran con el calcio sérico y con el calcio corregido por albumina, siendo este último más fiable en pacientes sometidos a cirugía bariátrica de tipo malabsortivo. En el análisis de cuantos sujetos presentan hipocalcemia tras la cirugía, se objetiva un aumento de la misma tras los años de seguimiento. Con el calcio sérico se objetiva como tras la intervención aumentan los pacientes con hipocalcemia, siendo a partir del primer año cuando empieza el aumento notorio (2,2 vs 1% basal), llegando a cifras de hasta el 14,9 % a los 7 años postcirugía. Si

utilizamos el calcio corregido por albumina, este porcentaje aumenta hasta 5 veces en relación con el calcio sérico, con el 16,9% de sujetos con hipocalcemia al año postcirugía vs 9,9 basal, llegando a cifras máximas al séptimo año postcirugía 36,4%.

Tabla 27. Porcentaje de hipocalcemia tras intervención

Tiempo(meses)	Rango de Calcio (%)			
	Calcio sérico(%)*		Calcio corregido(%)**	
	< 8,2	> 8,2	<8,5	> 8,5
0 (n=305)	1	99,0	9,9	90,1
3 (n=166)	2,4	97,6	5,4	94,6
6 (n=252)	0,8	99,2	7,5	92,5
9 (n=109)	1,8	98,2	11,9	88,1
12 (n=315)	2,2	97,8	16,9	83,1
18 (n=250)	2,8	97,2	24,4	75,6
24 (n=269)	4,1	95,9	19,3	80,7
36 (n=228)	4,8	95,2	24,1	75,9
48 (n=197)	8,1	91,9	32,5	67,5
60 (n=176)	8,0	92,0	30,1	69,9
72 (n=146)	9,6	90,4	32,9	67,1
84 (n=121)	14,9	85,1	36,4	63,6
96 (n=94)	10,6	89,4	26,6	73,4
108 (n=76)	6,6	93,4	21,1	78,9
120 (n=66)	3,0	97,0	16,7	83,3
132 (n=53)	3,8	96,2	18,9	81,1
144 (n=42)	4,8	95,2	11,9	88,1
156 (n=24)	0	100	4,2	95,8

*Rango normal entre 8,2 – 10,2 mg; ** Rango normal entre 8,5 – 10,5 mg/dl

Fósforo postcirugía

La media de los niveles de fósforo fue de 3,5 (DE 0,5) mg/dl y una mediana de 3,5 mg/dl (RI 3,2-3,9), manteniéndose así, dentro de los parámetros normales de referencia.

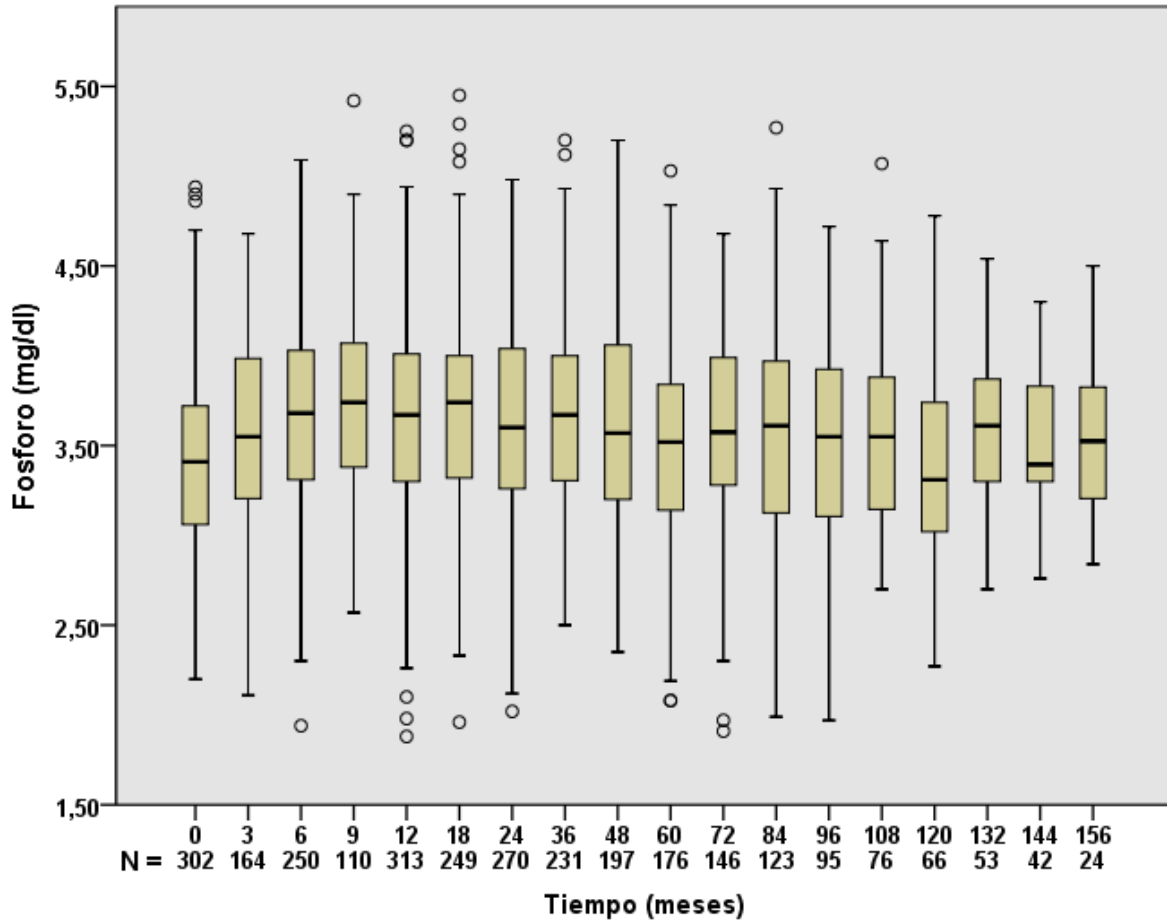


Figura 44. Evolución del fósforo postquirúrgico

Tabla 28. Datos descriptivos sobre la evolución del fósforo

Tiempo (Meses)	0	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Fósforo (mg/dl)	3,4	3,5	3,6	3,7	3,6	3,7	3,6	3,6	3,6	3,5	3,5	3,5	3,4	3,5	3,3	3,5	3,5	3,5
DE	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,4	0,3	0,4

Los datos están expresados en media y desviación estándar

Magnesio postcirugía

La evolución de las cifras de magnesio a lo largo del seguimiento se mantuvo dentro de rango normal, con una media global de 2,0 (DE 0,2) mg/dl. La mediana fue de 2 mg/dl (RI 1,8-2,1).

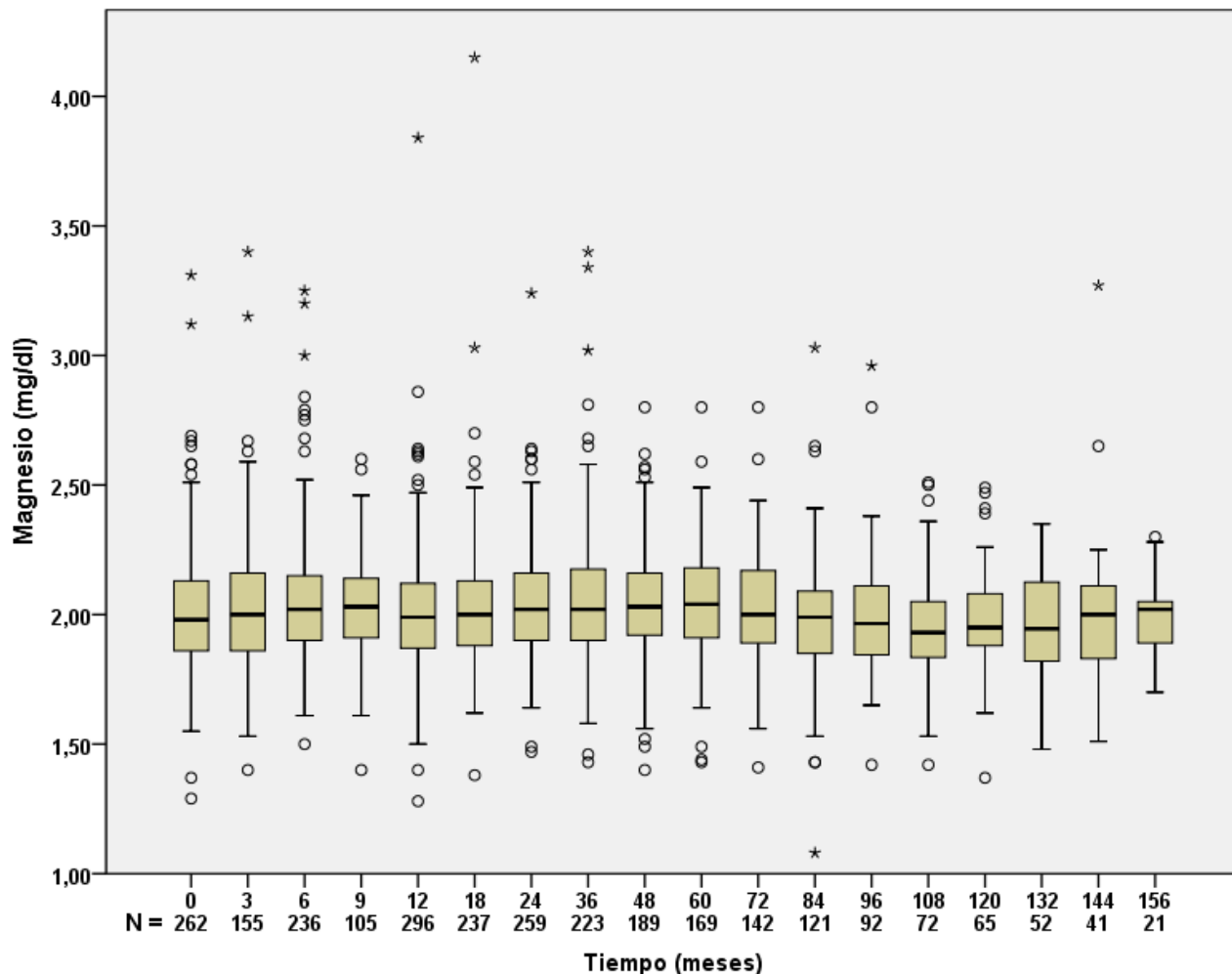


Figura 45. Evolución del Magnesio postcirugía

Tabla 29. Datos descriptivos sobre la evolución del magnesio

Tiempo (Meses)	0	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	
Fosforo (mg/dl)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0	1,9
DE	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1

Los datos están expresados en media y desviación estándar

Albúmina postcirugía

De forma global, la cifra de albúmina en sangre se mantuvo dentro de rango normal 4,2 (DE 0,3) mg/dl, con una mediana de 4,2 (RI 4,0-4,4).

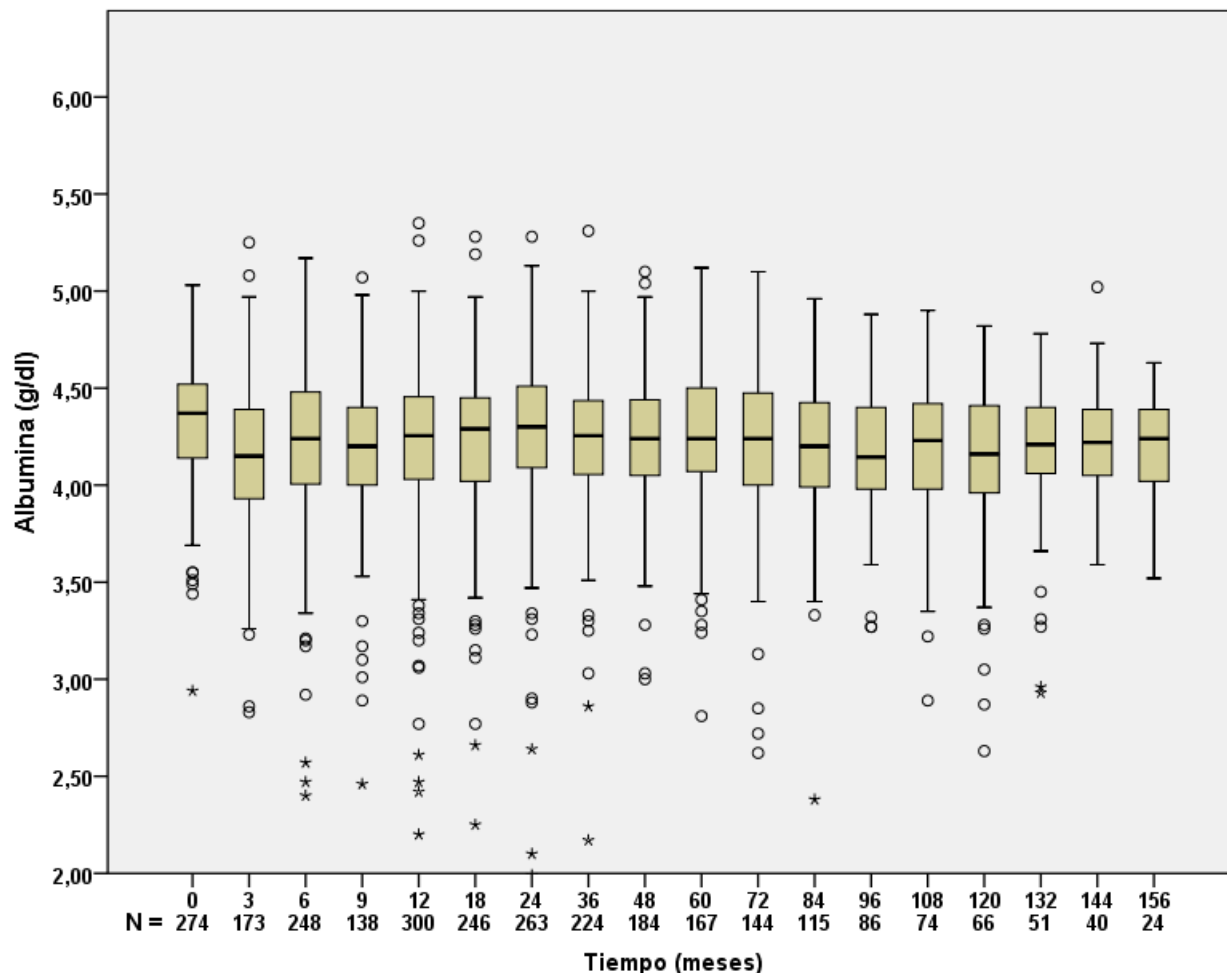


Figura 46. Evolución de la albúmina postcirugía

Tabla 30. Datos descriptivos sobre la evolución de la albúmina

TIEMPO (meses)	0	3	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Albúmina (g/dl)	4,3	4,1	4,2	4,1	4,1	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,1	4,1	4,1	4,0	4,1	4,2	4,1
DE	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3

Los datos están expresados en media y desviación estándar

Fosfatasa alcalina postcirugía

Las medias de fosfatasa alcalina presentaron un leve aumento durante el primer año postcirugía, normalizando sus cifras posteriormente, la media general fue de 167,4 (DE 78,2) U/L con una mediana de 159,5 (RI 113,2 - 208,0) U/L.

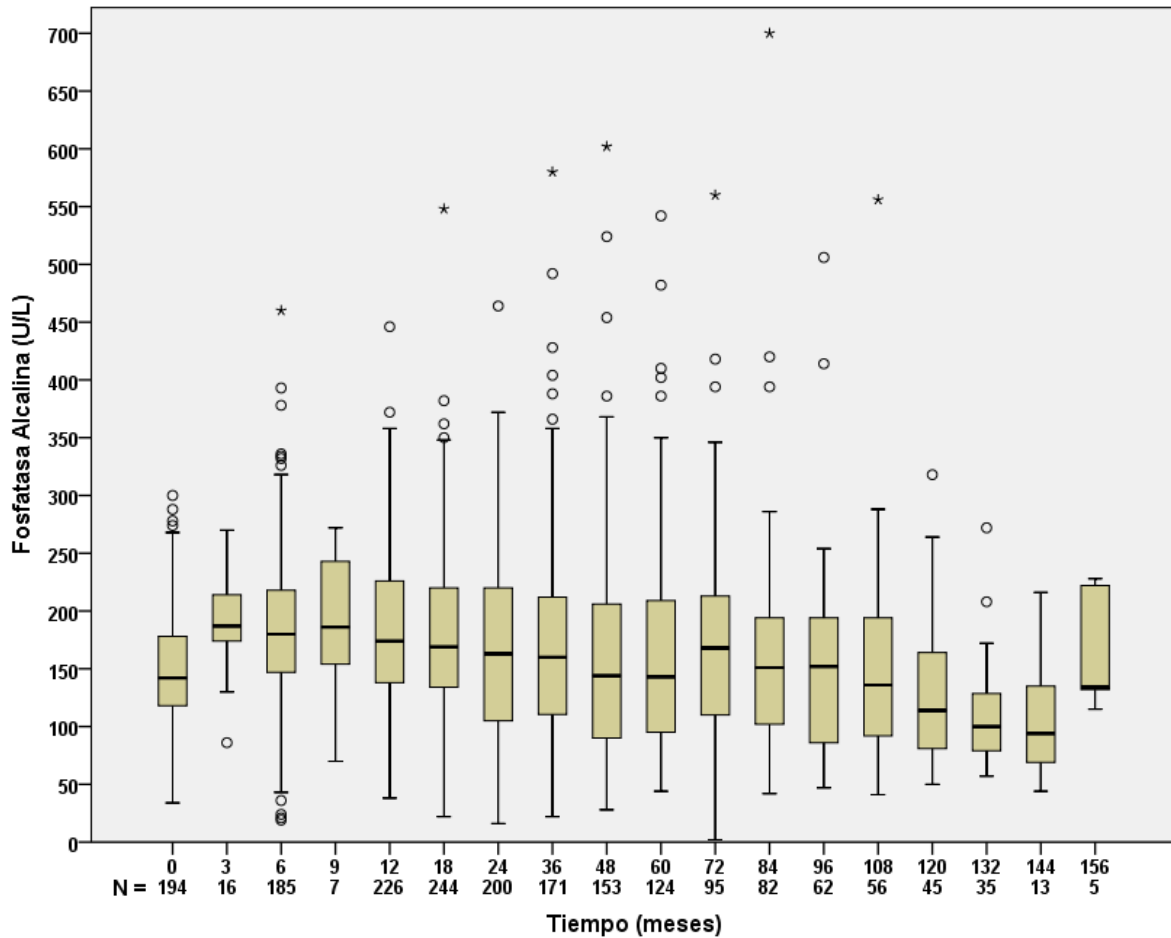


Figura 47. Evolución de la fosfatasa alcalina postcirugía

Tabla 31. Datos descriptivos sobre la evolución de la fosfatasa alcalina

TIEMPO (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Fosfatasa Alcalina (U/L)	151	188	186	188	182	170	171	161	161	174	162	153	147	131	109	105	166
DE	46,3	47,3	66,1	70,1	69,9	80,0	86,4	93,5	90,5	88,1	93,5	81,0	83,2	65,0	44,4	50,2	54,2

Los datos están expresados y media y desviación estándar

25(OH)D postcirugía

Los pacientes presentaban deficiencia de vitamina D de forma preoperatoria (mediana de 22,1 con RI 15-35 ng/ml). Esta deficiencia se mantuvo en la mayoría de la muestra de forma continua, a pesar de la suplementación con vitamina D postcirugía. La mediana global durante el seguimiento fue de 24,0 ng/ml (RI 13,0-39,6).

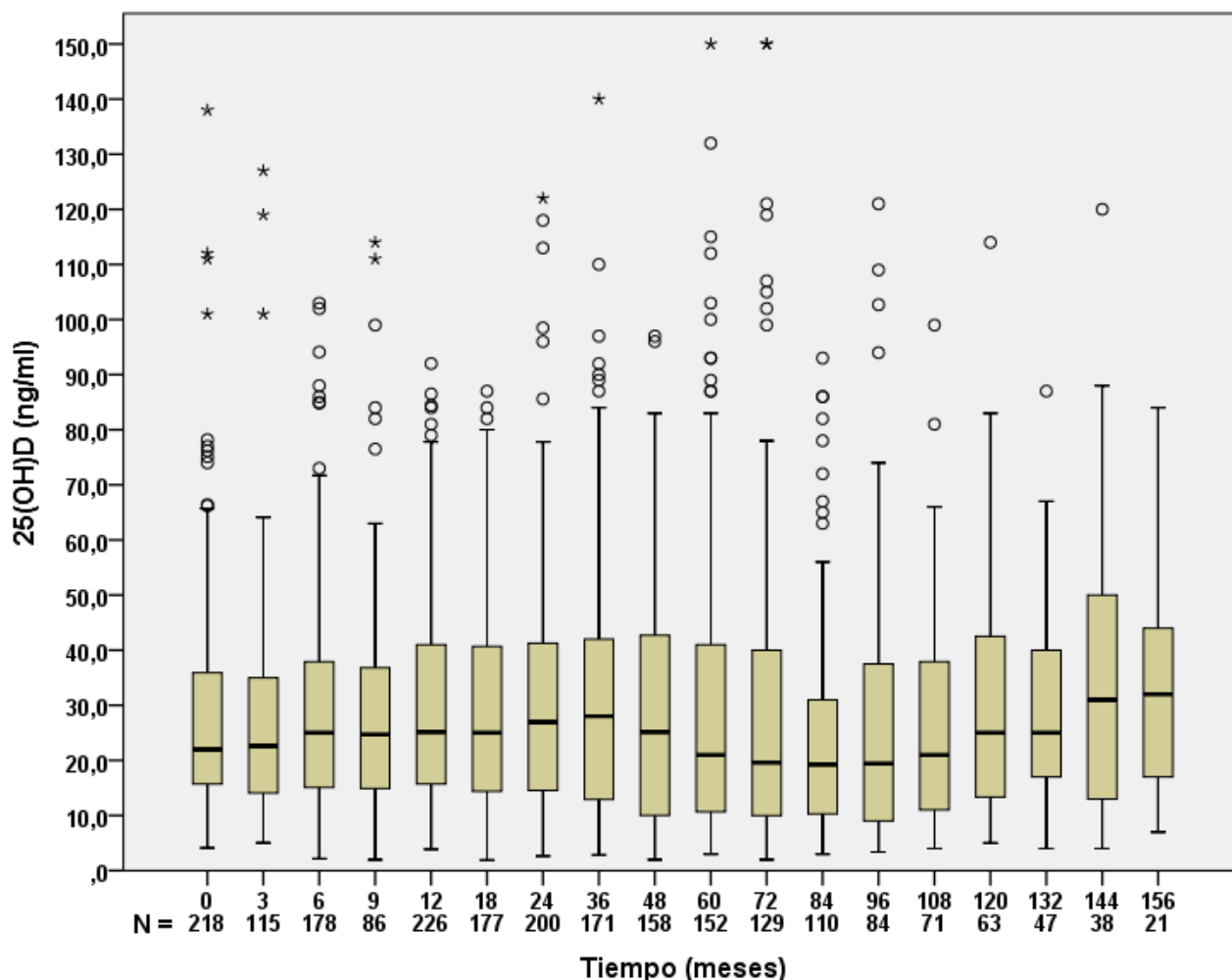


Figura 48. Evolución de la 25(OH)D postcirugía

Tabla 32. Datos descriptivos sobre la evolución de la vitamina D

Tiempo (Meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
25-OH-D (ng/ml)	27,8	26,3	29,6	29,7	29,5	30,8	31,0	29,5	30,7	29,5	24,9	27,1	26,4	30,9	29,8	35,1	33,9
DE	20,1	19,4	19,5	22,6	18,6	21,5	22,9	22,2	28,4	29,4	20,4	25,1	20,1	22,4	17,5	25,6	21,7
Mediana	22,0	22,6	25,0	24,7	25,1	26,9	28,0	25,1	21,0	19,6	19,2	19,4	21,0	25,0	25,0	31,0	32,0
RI	15-35	14-35	15-38	14-36	15-41	14-41	12-42	9-42	10-41	9-40	10-31	9-37	11-38	13-43	16-41	12-51	15-47

25-OH-D: 25 hidroxí vitamina D, DE: desviación estándar, RI: rango intercuartílico

El análisis de los datos en función de los rangos de vitamina D nos indica que la mayoría de los pacientes se encontraban en rango de deficiencia y/o insuficiencia de la misma a lo largo del seguimiento. Entre el 27,7-51,2% < 20 ng/ml; entre 9,5-27,7% presentaba niveles entre 20-30 ng/ml, el rango de suficiencia oscilo entre 31,3-52,6%. El máximo de pacientes que se encontraba en rango de normalidad tras la cirugía, fue de un 52,6%.

Tabla 33. Porcentaje de sujetos en rango de 25(OH)D

Tiempo (meses)	Rangos de 25(OH)D ng/ml		
	< 20 ng/ml (%)	20-30 ng/ml (%)	> 30 ng/ml (%)
0 (n=218)	43,1	23,4	33,5
3 (n=115)	41,7	27,0	31,3
6 (n=178)	35,4	23,0	41,6
9 (n=86)	38,4	24,4	37,2
12 (n=228)	34,2	25,0	40,8
18 (n= 177)	38,4	22,6	39,0
24 (n=218)	36,5	18,0	45,5
36 (n=178)	39,3	14,6	46,1
48 (n=158)	42,4	15,8	41,8
60 (n=152)	49,3	13,8	36,8
72 (n=129)	51,2	16,3	32,6
84 (n=110)	50,9	21,8	27,3
96 (n=84)	51,2	14,3	34,5
108 (n=71)	46,5	19,7	33,8
120 (n=63)	34,9	20,6	44,4
132 (n=47)	27,7	27,7	44,7
144 (n=38)	36,8	10,5	52,6
156 (n=21)	38,1	9,5	52,4

25(OH)D: 25-hidroxi- vitamina D

PTH postcirugía

Los niveles de PTH (15-65 pg/mL) se encontraban levemente aumentados previo a la cirugía y sus valores fueron en aumento a lo largo del seguimiento. La media general fue de 93,1 (64) pg/mL y la mediana de 77,0 (RI 58,0-108,0). La media precirugía fue de 66,5 (33,1) pg/ml, manteniéndose con niveles medios > 100 pg/ml tras el tercer año postcirugía.

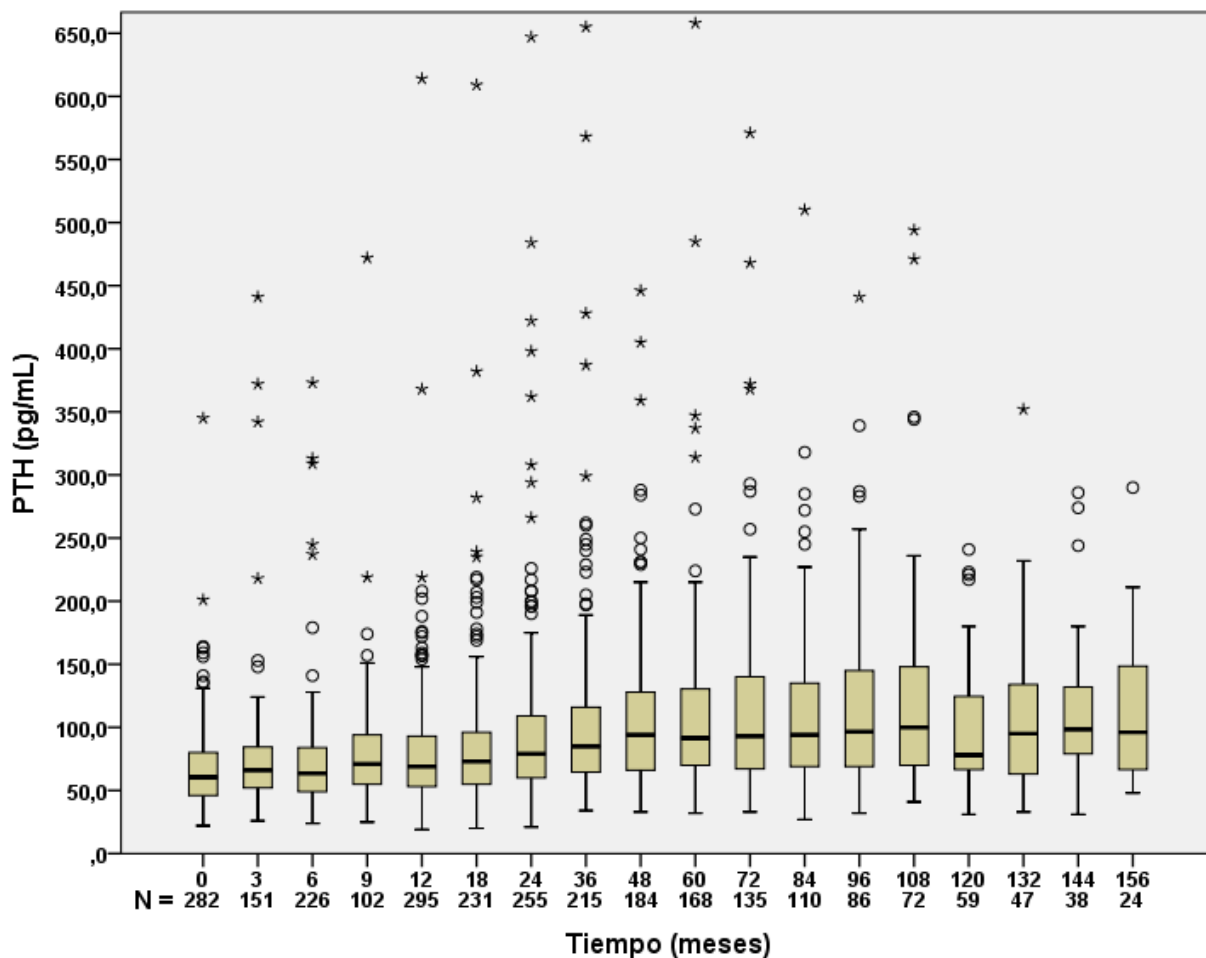


Figura 49. Evolución de la parathormona tras la cirugía

Tabla 34. Datos descriptivos sobre la PTH

TIEMPO (meses)	0	3	6	9	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
PTH (pg/ml)	66,5	75,9	72,9	81,2	79,0	96,6	105,3	109,6	110,4	114,7	115,2	121,1	122,1	99,0	105,8	114,7	115,9
DE	33,1	51,6	42,5	51,9	49,5	69,2	74,7	63,5	73,4	78,4	86,8	102,2	86,0	49,1	58,3	57,2	63,9
Mediana	60,5	66,0	63,5	71	69,0	79,0	28,0	94,0	91,5	93,0	94,0	96,5	100,0	78,0	95,0	98,5	96,0
RI	46-80	52-86	48-84	54-94	53-93	60-109	64-116	65-128	70-130	67-141	68-135	69-145	69-149	66-128	62-136	78-134	66-157

PTH: parathormona; RI: rango intercuartílico

Tras el análisis de la PTH por rango de normalidad, se objetiva un aumento persistente a lo largo del seguimiento, con porcentaje de más del 50% de los sujetos en rango de hiperparatiroidismo secundario desde los 12 meses postcirugía, aumentado a rangos de hasta el 80% a los 5 años postquirúrgico.

Tabla 35. Porcentaje de pacientes en función de rangos de PTH

TIEMPO (meses)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	
N	282	295	255	215	184	168	135	110	86	72	59	47	38	24	
PTH (pg/ml) %	<65	58,9	45,4	31,8	25,1	24,5	19,0	20,0	23,6	19,8	18,1	22,0	27,7	13,2	20,8
	>65	41,1	54,6	68,2	74,9	75,5	81,1	80,0	76,4	80,2	81,9	78,0	72,3	86,6	79,2
	>100	11,0	21,7	31,4	35,3	44,0	43,5	41,5	45,5	45,3	47,2	35,6	44,7	47,4	45,8

PTH: parathormona

β-Crosslaps postcirugía

Los valores del β-Crosslaps iniciales fueron de 0,28 (DE 0,16) ng/ml, iniciando un aumento a partir de los 3 meses postcirugía, alcanzado cifras al año de 0,87 (DE 0,29), manteniendo este aumento a lo largo del seguimiento. La media global fue de 0,70 (DE 0,34) ng/ml. El análisis del porcentaje de pacientes fuera de rango muestra un cambio brusco desde el 3er mes postcirugía: precirugía 11,3% vs 88,9% 3 meses postcirugía. Este parámetro aumento de forma exponencial a lo largo del seguimiento, con cifras entre el 214 y 310% respecto al estado basal. Siendo más significativo el primer año de seguimiento: a los 3 meses 285%; 6 meses: 314% y 9-12 meses 310%, con una diferencia media de -0,59 al año respecto a la basal.

Tabla 36. Evolución β Crosslaps postcirugía

Tiempo (meses)	β Crosslaps (ng/ml)		
	Media(DE)	% de Aumento	% > 0,49 ng/ml
0 (n=257)	0,28(0,16)	0	8,2
3 (n=126)	0,80(0,25)	285	88,9
6 (n=188)	0,88(0,25)	314	96,8
9 (n=81)	0,87(0,26)	310	96,3
12 (n=263)	0,87(0,28)	310	73,7
18 (n=199)	0,82(0,29)	292	87,4
24 (n=217)	0,75(0,30)	267	59,5
36 (n=191)	0,74(0,30)	264	75,0
48 (n=167)	0,71(0,38)	253	74,3
60 (n=152)	0,65(0,26)	232	69,1
72 (n=123)	0,63(0,28)	225	67,4
84 (n=103)	0,68(0,35)	242	70,9
96 (n=83)	0,62(0,33)	221	66,3
108 (n=66)	0,65(0,48)	232	57,6
120 (n=58)	0,60(0,31)	214	58,6
132 (n=44)	0,66(0,32)	235	61,4
144 (n=31)	0,66(0,41)	235	61,3
156 (n=22)	0,71(0,45)	253	77,3

DE: desviación estándar

Osteocalcina postcirugía

La tendencia de los valores de osteocalcina sérica también fue al alza, iniciando desde el tercer mes postcirugía, manteniendo por encima del rango normal durante los años de seguimiento. La media global fue 40,4 (DE 19 ng/ml) vs media inicial de 18,8 (DE 9,4). El porcentaje de pacientes fuera de rango asciende hasta el 90% el primer año postcirugía vs 10,2% previo a la misma.

Tabla 37. Evolución de la osteocalcina postcirugía

Tiempo meses	Osteocalcina (ng/ml)		
	Media(DE)	% de aumento	% > 0,26 ng/ml
0 (n=266)	18,8(9,4)	0	10,2
3 (n=127)	31,3(9,9)	166	61,4
6 (n=192)	40,6(14,1)	216	89,1
9 (n=81)	44,2(14,1)	235	87,7
12 (n=279)	45,6(16,4)	242	90,3
18 (n=210)	46,7(16,3)	248	90,0
24 (n=237)	44,9(17,9)	238	85,7
36 (n=197)	45,0(17,7)	239	88,2
48 (n=177)	42,9(19,8)	228	79,1
60 (n=161)	41,4(17,8)	220	80,1
72 (n=125)	43,0(19,0)	228	80,8
84 (n=105)	45,3(25,7)	241	83,3
96 (n=85)	41,1(18,6)	218	81,2
108 (n=69)	39,6(23,5)	210	75,4
120 (n=58)	42,2(20,3)	224	79,3
132 (n=45)	43,4(20,5)	230	80,0
144 (n=37)	40,7(20,3)	216	78,4
156 (n=24)	47,5(32,0)	252	79,2

DE: desviación estándar

Al igual que ocurre con el β -Crosslaps, la osteocalcina presenta un aumento muy marcado desde el tercer mes postcirugía, llegando a cifras máximas de 248% a los 18 meses de seguimiento.

4.4.2. Evolución de datos analíticos por técnica quirúrgica

Calcio sérico

Las cifras de calcio plasmático postcirugía se mantuvieron dentro del rango normal indistintamente de la técnica quirúrgica, resaltando que los pacientes con cirugía malabsortiva presentaban unas medias más bajas 9,0 (DE 0,5) mg/dL en comparación con la técnica restrictiva 9,6 (DE 0,4) mg/dL ($p=0,000$).

De forma prequirúrgica los niveles de calcio plasmáticos en ambos grupos eran similares. En el análisis por año de seguimiento los pacientes con cirugía malabsortiva presentan niveles medios más bajos de calcio en comparación con la técnica restrictiva, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El cambio se empieza a notar al tercer mes postcirugía y persiste a lo largo del seguimiento, a los 6 meses los de cirugía malabsortiva tienen una media de 9,2 (DE 0,4) vs 9,9 (DE 0,4) mg/dL de los pacientes con técnica restrictiva, al año 9,0 (DE 0,5) vs 9,5 (DE 0,3) mg/dL y a los 2 años 9,0 (DE 0,5) vs 9,6 (DE 0,3) mg/dL.

Tabla 38. Datos analíticos de comparación entre el calcio y la técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	Calcio sérico (mg/dL)				p
	Restrictiva		Malabsortiva		
	N	Media/DE	N	Media/DE	
0 (n=305)	30	9,4 (0,5)	272	9,3 (0,4)	0,155
3 (n=166)	8	9,7 (0,6)	158	9,2 (0,5)	0,013
6 (n=252)	13	9,9 (0,4)	239	9,2 (0,4)	0,000
9 (n=109)	4	9,2 (0,5)	105	9,2 (0,5)	0,810
12 (n=315)	29	9,5 (0,3)	286	9,0 (0,5)	0,000
18 (n=250)	14	9,6 (0,4)	236	9,0 (0,4)	0,000
24 (n=269)	15	9,6 (0,3)	254	9,0 (0,5)	0,000
36 (n=228)	6	9,5 (0,3)	222	8,9 (3,5)	0,007
48 (n=197)	4	9,6 (0,4)	193	8,8 (0,5)	0,004
60 (n=176)	4	9,6 (0,7)	172	8,8 (0,5)	0,013
72 (n=146)	3	9,4 (1,0)	143	8,8 (0,5)	0,080

DE: desviación estándar

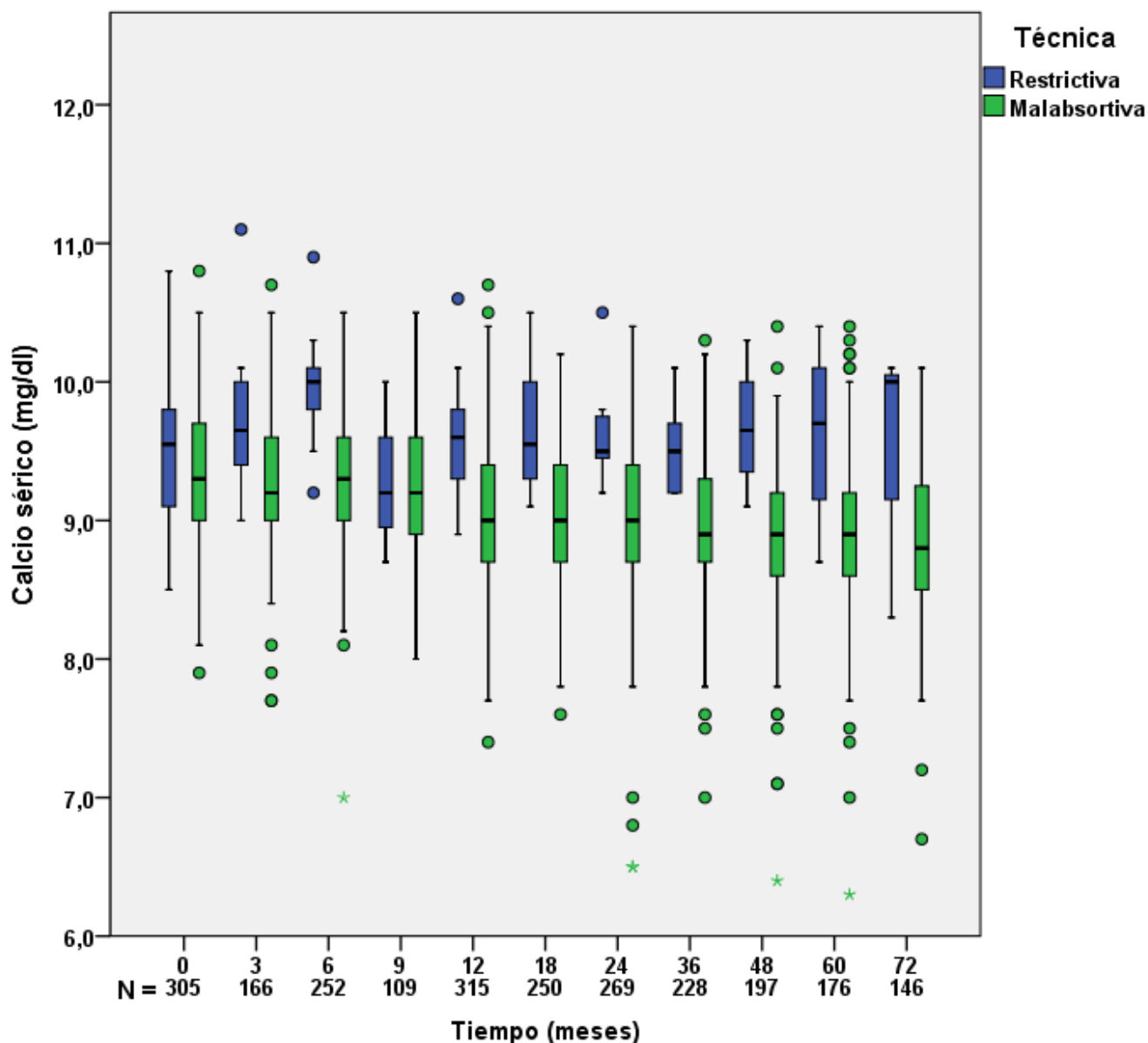


Figura 50. Calcio sérico en función de la técnica quirúrgica

En los sujetos en los intervenidos con técnicas quirúrgicas de tipo restrictiva, no se objetivaron niveles de calcio en rango de hipocalcemia, solo estando presente en los sometidos a técnicas malabsortivas, tanto en la utilización del calcio sérico, como del calcio corregido. Sin embargo, solo se obtienen resultados significativos en el análisis con calcio corregido. El porcentaje de hipocalcemia asciende en función de los meses postcirugía, siendo máxima a los 18 meses pos-intervención (25,8%, $p < 0,05$).

Tabla 39. Rangos de calcemia en función de la técnica quirúrgica

TIEMPO (meses)	RANGO CALCIO (%)					
	RESTRICTIVA(%)			MALABSORTIVA(%)		
	N	< 8,2 ^a	< 8,5 ^b	N	< 8,2 ^a	< 8,5 ^b
0 (n=305)	30	0	10,3	275	1,1	9,8
3 (n=166)	8	0	0	158	2,5	5,7
6 (n=252)	13	0	0	239	0,8	7,9
9 (n=109)	4	0	0	105	1,9	12,4
12 (n=315)	29	0	0	286	2,4	18,6*
18 (n=250)	14	0	0	236	3,0	25,8*
24 (n=269)	15	0	0	254	4,3	20,5*
36 (n=228)	6	0	0	222	5,0	24,8
48 (n=197)	4	0	0	193	8,3	33,2
60 (n=176)	4	0	0	172	8,1	30,2
72 (n=146)	3	0	0	143	9,8	32,9

A: calcio sérico, b: calcio corregido: *p<0,05

Fósforo sérico

Con respecto al fósforo, las cifras se mantuvieron dentro del rango de la normalidad durante los años de seguimiento en los dos tipos de técnicas, siendo las cifras de fósforo levemente más bajas en los pacientes con cirugía restrictiva, 3,4 (DE 0,4) mg/dL en comparación con la malabsortiva 3,6 (DE 0,5) mg/dL (p=0,000). El análisis de fósforo por año revela resultados similares.

Tabla 40. Datos analíticos del fósforo en función de la técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	FOSFORO SÉRICO (mg/dl)				
	Restrictiva		Malabsortiva		p
	N	Media/DE	N	Media/DE	
0 (n=305)	30	3,2 (0,5)	272	3,4 (0,5)	0,157
3 (n=166)	8	3,3 (0,3)	158	3,5 (0,5)	0,150
6 (n=252)	13	3,4 (0,4)	239	3,6 (0,5)	0,103
9 (n=109)	4	3,9 (0,2)	105	3,7 (0,5)	0,491
12 (n=315)	29	3,5 (0,3)	286	3,6 (0,5)	0,404
18 (n=250)	14	3,3 (0,4)	236	3,7 (0,5)	0,006
24 (n=269)	15	3,2 (0,6)	254	3,6 (0,5)	0,006
36 (n=228)	6	3,7 (0,3)	222	3,6 (0,5)	0,783
48 (n=197)	4	3,6 (0,3)	193	3,6 (0,5)	0,790
60 (n=176)	4	3,5 (0,8)	172	3,5 (0,5)	0,991
72 (n=146)	3	2,9 (0,4)	143	3,5 (0,5)	0,055

DE: desviación estándar

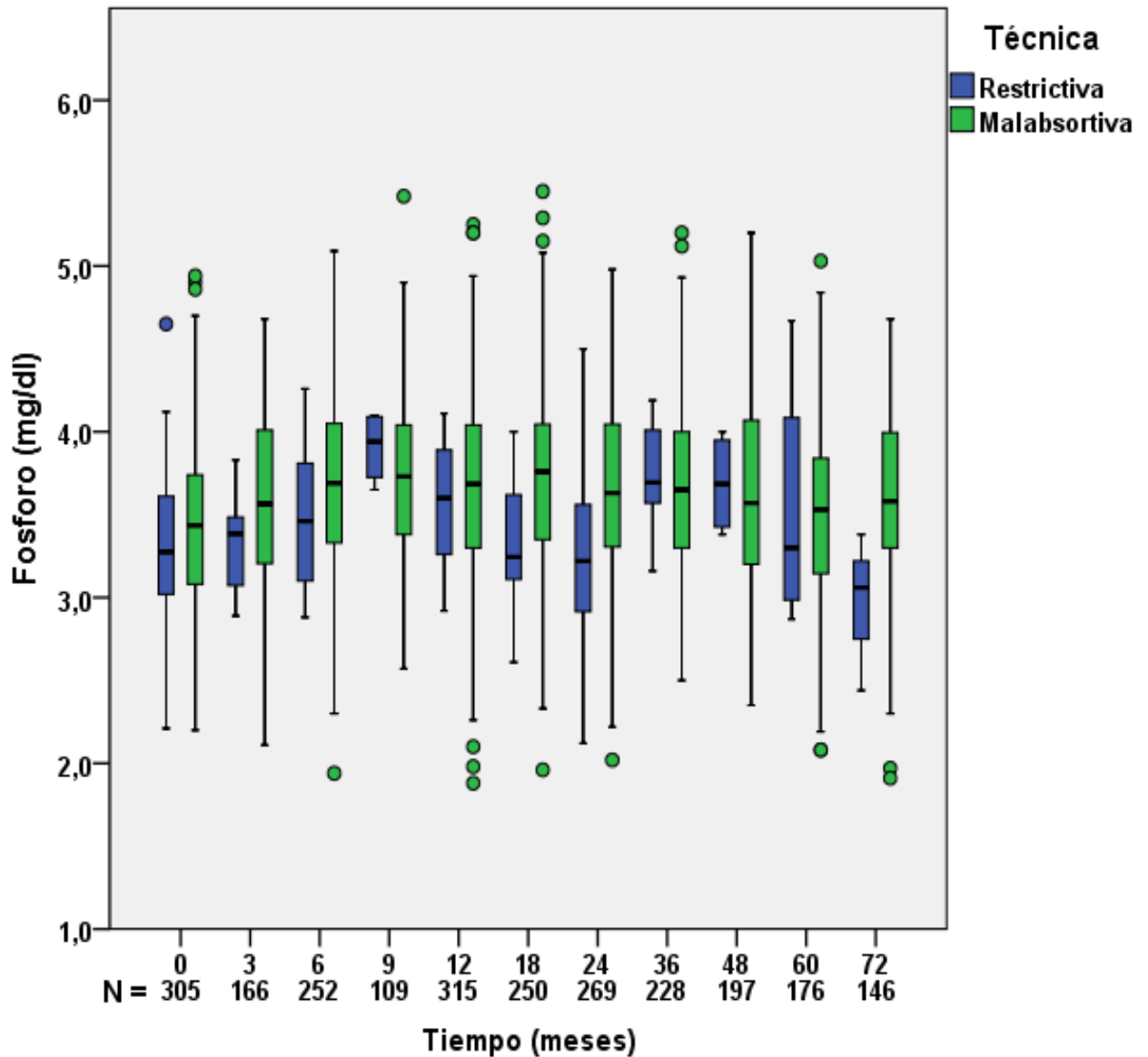


Figura 51. Fósforo en función de la técnica quirúrgica

Evolución de la PTH

Durante el seguimiento se produce un aumento paulatino de la PTH en todas las revisiones, presentado mayor incremento los pacientes sometidos a cirugía malabsortiva, sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 41. Datos analíticos de la PTH en función del tipo de cirugía

Tiempo(meses)	PTH (pg/ml)				p
	Restrictiva		Malabsortiva		
	N	Media/DE	N	Media/DE	
0 (n=282)	30	63,3 (22,9)	252	66,9 (34,1)	0,54
3 (n=151)	3	76,3 (5,7)	148	76,1 (52,1)	0,99
6 (n=226)	11	51,2 (11,6)	215	74,1 (43,3)	0,08
9 (n=102)	2	61,0 (30,1)	102	52,3 (5,2)	0,57
12 (n=295)	27	71,0 (109,3)	268	79,8 (39,2)	0,37
18 (n=231)	14	57,9 (15,8)	217	87,8 (58,9)	0,06
24 (n=255)	14	61,6 (18,1)	241	98,6 (70,5)	0,05
36 (n=216)	6	79,0 (37,5)	209	106,1 (75,4)	0,38
48 (n=184)	4	67,5 (16,4)	180	110,5 (63,9)	0,18
60 (n=168)	4	70,5 (14,0)	164	111,4 (74,0)	0,27
72 (n=135)	3	78,0 (38,1)	132	115,6 (78,9)	0,41

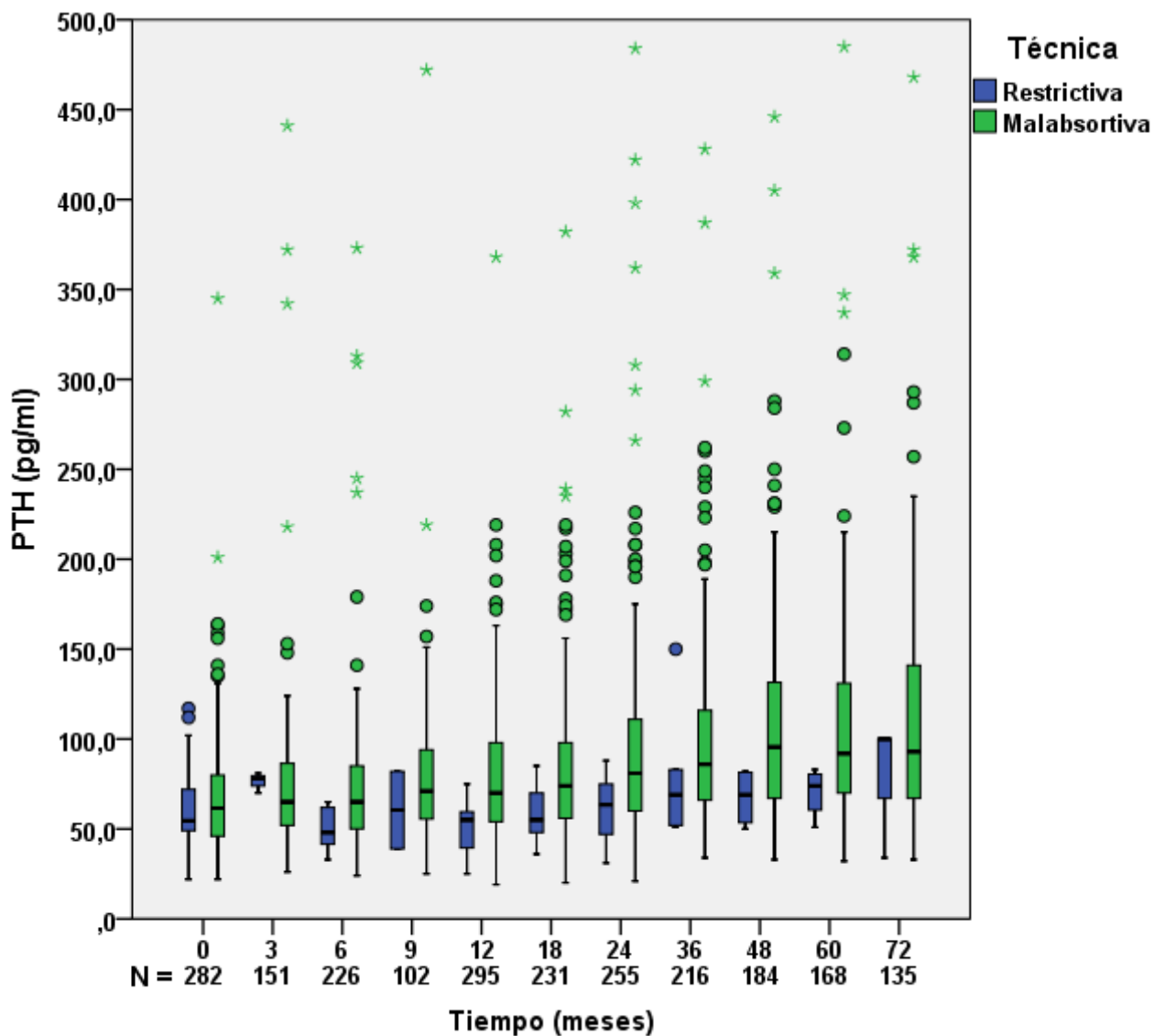


Figura 52. Evolución de la PTH en función de la técnica quirúrgica

Los sujetos sometidos a técnicas malabsortivas presentaron mayor prevalencia de HPTS en comparación con la técnica restrictiva en todas las revisiones, con resultados significativos en varias visitas: 6 meses: 51,2% vs 9,1% $p=0,006$; a los 12 meses: 58,6% vs 14,8%, $p=0,000$; 24 meses 62,2% vs 35,7%, $p=0,044$. El máximo porcentaje de HPTS en la malabsortiva fue del 81,1% a los 5 años postcirugía.

Tabla 42. Porcentaje de pacientes con HPTS en función de la técnica quirúrgica

Tiempo (meses)	PTH > 65 pg/ml				p
	Restrictiva		Malabsortiva		
	N	% sujetos	N	% sujetos	
0 (n=282)	30	33,3	252	42,1	0,237
3 (n=151)	3	100,0	148	52,0	0,146
6 (n=226)	11	9,1	215	51,2	0,006
9 (n=102)	2	50,0	100	59,0	0,656
12 (n=295)	27	14,8	268	58,6	0,000
18 (n=231)	14	35,7	217	62,2	0,044
24 (n=255)	14	50,0	241	69,3	0,115
36 (n=215)	6	50,0	209	75,6	0,168
48 (n=158)	4	50,0	180	77,1	0,251
60 (n=152)	4	75,0	164	81,1	0,574
72 (n=129)	3	66,7	60	80,3	0,491

PTH: parathormona

Evolución de la vitamina D

Se objetiva la tendencia a la baja de la vitamina D en los pacientes sometidos a cirugía malabsortiva con la técnica restrictiva, al año de seguimiento la media fue de 28,1 (DE 17,9) vs 40,7 (DE 20,5) respectivamente ($p=0,001$). La diferencia solo es significativa hasta los 18 meses de seguimiento.

Tabla 43. Datos analíticos de la vitamina D en función de la técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	25(OH)D (ng/ml)				p
	Restrictiva		Malabsortiva		
	N	Media/DE	N	Media/DE	
0 (n=208)	28	27,9 (13,6)	190	27,8 (21,0)	0,985
3 (n=115)	3	22,5 (12,0)	112	26,4 (20,1)	0,735
6 (n=178)	11	42,1 (27,0)	167	28,8 (19,0)	0,036
9 (n=86)	3	27,4 (14,1)	83	30,1 (22,9)	0,851
12 (n=228)	25	40,7 (20,5)	203	28,1 (17,9)	0,001
18 (n=177)	15	47,1 (18,1)	162	26,9 (17,9)	0,001
24 (n=200)	16	40,0 (20,2)	84	30,0 (21,5)	0,074
36 (n=178)	6	26,8 (15,0)	172	31,1 (23,1)	0,654
48 (n=158)	4	38,4 (12,3)	154	29,2 (22,3)	0,416
60 (n=152)	3	31,0 (21,6)	149	30,7 (28,6)	0,987
72 (n=129)	3	46,0 (32,1)	126	29,1 (29,3)	0,328

DE: desviación estándar, 25(OH)D: 25 hidroxí vitamina D

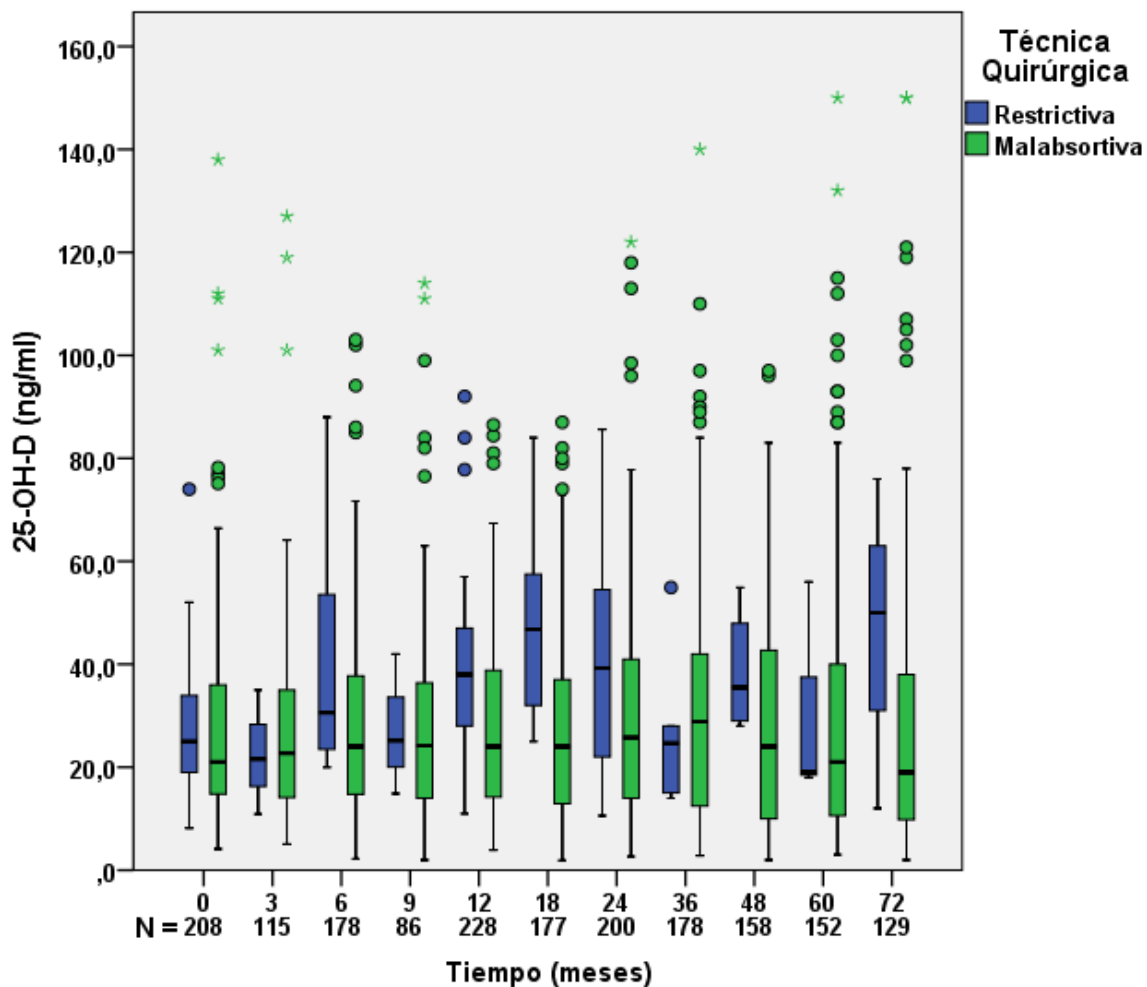


Figura 53. Evolución de la vitamina D en función de la técnica quirúrgica

En los sujetos sometidos a técnica restrictiva los primeros 9 meses postquirúrgico mantenían un porcentaje de déficit de vitamina D entre el 45-66%, posteriormente este porcentaje desciende al 28,0% al año postquirúrgico. En los que se realizó la técnica malabsortiva mantienen un porcentaje de deficiencia entre 59-68% tras la intervención. La prevalencia de déficit de vitamina D fue mayor en las técnicas malabsortivas con datos significativos en las siguientes visitas: 12 meses: 63,1 vs 28,0% p=0,001; 18 meses 64,8 vs 20,0% p=0,001, 24 meses 56,5 vs 31,2% p=0,046.

Tabla 44. Porcentaje de sujetos en rango de 25(OH)D en función de la cirugía

Tiempo (meses)	25(OH)D < 30 ng/ml				p
	Restrictiva		Malabsortiva		
	N	% sujetos	N	% sujetos	
0 (n=208)	28	64,3	190	66,8	0,470
3 (n=115)	3	66,7	112	68,8	0,680
6 (n=178)	11	45,5	167	59,3	0,277
9 (n=86)	3	66,7	83	62,7	0,690
12 (n=228)	25	28,0	203	63,1	0,001
18 (n=177)	15	20,0	162	64,8	0,001
24 (n=200)	16	31,2	84	56,5	0,046
36 (n=178)	6	83,3	172	52,9	0,146
48 (n=158)	4	25,0	154	59,0	0,197
60 (n=152)	3	66,7	149	63,1	0,694
72 (n=129)	3	33,3	126	68,3	0,247

25(OH)D: 25 hidroxí vitamina D

Evolución del β -Crosslaps

La evolución global de este parámetro fue en aumento de forma progresiva, sobre todo en los pacientes con cirugía malabsortiva, con una media 0,71 (DE 0,34) vs 0,61 (DE 0,29) ng/ml en los pacientes con cirugía restrictiva (p=0,01). Como se describió anteriormente, las cifras de β -Crosslaps se encontraban dentro de los parámetros de normalidad en el preoperatorio, con una media de 0,38 (DE 0,2) ng/ml en el grupo de cirugía restrictiva y 0,2 (DE 0,1) ng/ml en el grupo de malabsortiva. A partir del tercer mes postcirugía se empieza a notar el aumento de este parámetro, siendo estadísticamente significativo en el primer año, con valores más elevados en el grupo

de cirugía malabsortiva 0,8 (DE 0,2) vs 0,6 (DE 0,2) ng/ml del grupo de restrictiva ($p=,008$); con resultados similares en el segundo año de seguimiento 0,7 (DE 0,3) vs 0,5 (DE 0,2) ng/ml ($p=0,027$).

Tabla 45. Datos analíticos del β -Crosslaps en función de la técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	β -Crosslaps (ng/ml)				p
	Restrictiva		Malabsortiva		
	N	Media/DE	N	Media/De	
0 (n=257)	28	0,3 (0,2)	229	0,2 (0,14)	0,026
3 (n=123)	3	0,6 (0,4)	123	0,8 (0,2)	0,417
6 (n=188)	8	0,7 (0,2)	180	0,8 (0,2)	0,079
9 (n=81)	2	1,0 (0,5)	79	0,8 (0,2)	0,479
12 (n=263)	17	0,6 (0,2)	246	0,8 (0,2)	0,008
18 (n=199)	11	0,7 (0,2)	188	0,8 (0,2)	0,399
24 (n=217)	12	0,5 (0,2)	205	0,7 (0,3)	0,027
36 (n=191)	5	0,7 (0,2)	186	0,7 (0,3)	0,838
48 (n=167)	3	0,6 (0,3)	164	0,7 (0,3)	0,899
60 (n=152)	3	0,8 (0,2)	149	0,6 (0,2)	0,258
72 (n=123)	2	0,7 (0,6)	121	0,6 (0,2)	0,415

DE: desviación estándar

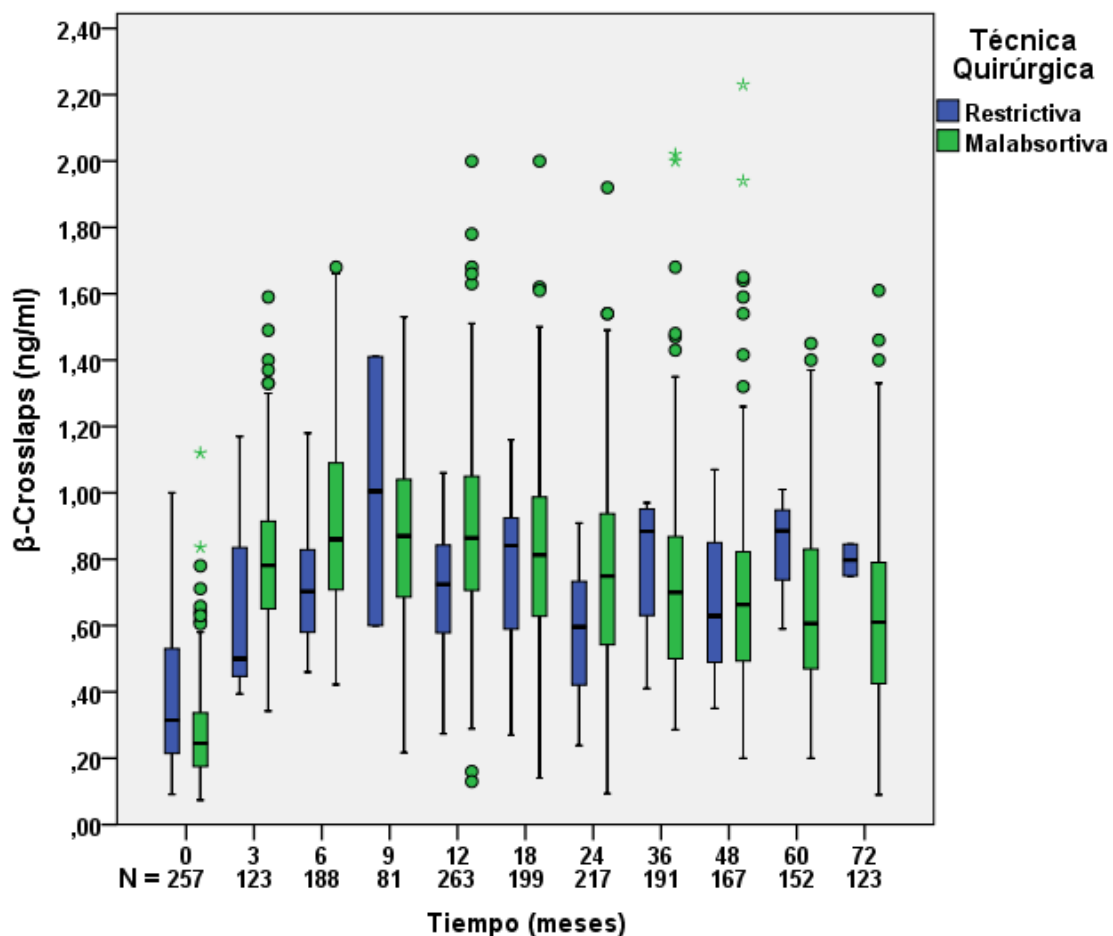


Figura 54. Evolución del β -Crosslaps en función de la técnica quirúrgica

Evolución de la osteocalcina

La Osteocalcina fue en aumento de forma paulatina a lo largo de los años seguimiento, con una media global de 32, 9 (DE 14,5) vs 40,7 (DE 19,1) ng/ml en pacientes con cirugía restrictiva y malabsortiva respectivamente.

En la visita precirugía los pacientes presentaban una media dentro de los límites de normalidad, 22,0 (DE 9,3) vs 18,4 (DE 9,4) ng/ml. En el análisis de datos por año de seguimiento, se objetiva cómo la osteocalcina aumentó de forma sostenida; este aumento fue más acusado en los pacientes sometidos a técnicas malabsortivas en comparación con las restrictivas durante los dos primeros años; al año presentaban unas medias de 46,7 (DE 16,6) vs 34,0 (DE 8,2) ng/ml (p=0,00) y a los 2 años, de 45,6 (DE 17,9) vs 33,0 (DE 14,5) ng/ml (p=0,01), respectivamente.

Tabla 46. Datos analíticos de la osteocalcina en función de la técnica quirúrgica

Tiempo(meses)	Osteocalcina (ng/ml)				p
	Restrictiva		Malabsortiva		
	N	Media/DE	N	Media/DE	
0 (n=266)	30	22,0 (9,3)	236	18,4 (9,4)	0,05
3 (n=127)	3	34,3 (16,0)	124	31,3 (9,8)	0,61
6 (n=192)	11	39,2 (16,6)	181	40,7 (12,4)	0,70
9 (n=81)	2	35,6 (7,0)	79	44,4 (14,5)	0,40
12 (n=279)	25	34,0 (8,2)	254	46,7 (16,6)	0,00
18 (n=210)	13	38,4 (16,9)	197	47,2 (16,2)	0,06
24 (n=237)	13	33,0 (14,5)	224	45,6 (17,9)	0,01
36 (n=197)	5	38,6 (12,4)	192	45,2 (17,8)	0,41
48 (n=177)	4	37,4 (24,5)	173	43,0 (19,8)	0,57
60 (n=161)	4	40,4 (18,0)	157	41,4 (17,8)	0,86
72 (n=125)	3	43,5 (15,2)	122	42,9 (19,2)	0,96

DE: desviación estándar

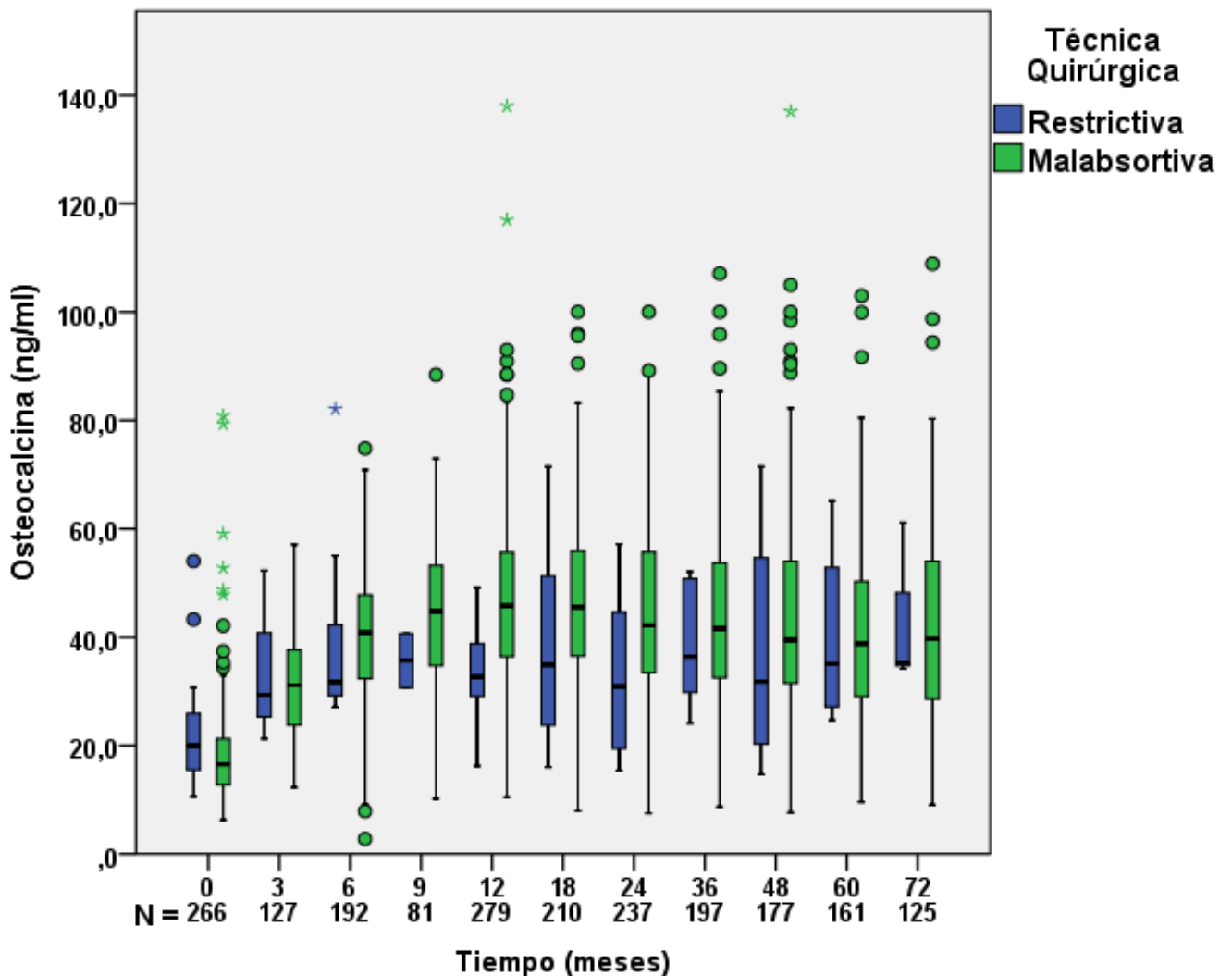
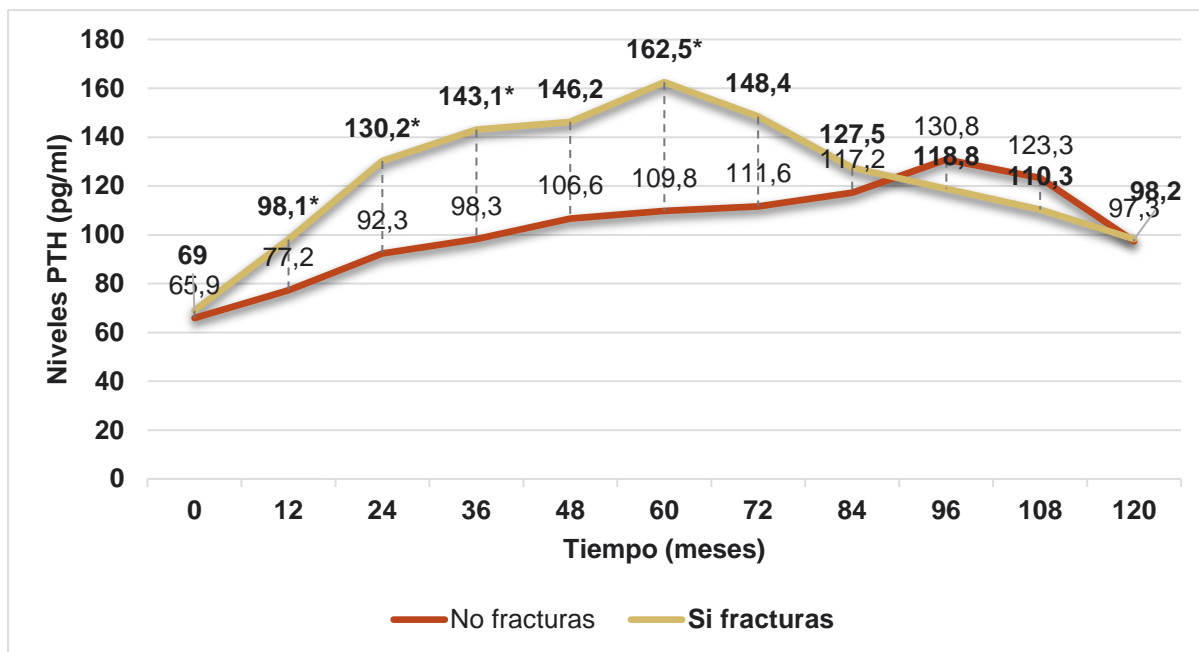


Figura 55. Evolución de la osteocalcina en función de la técnica quirúrgica

Relación fracturas óseas postcirugía con parámetros analíticos.

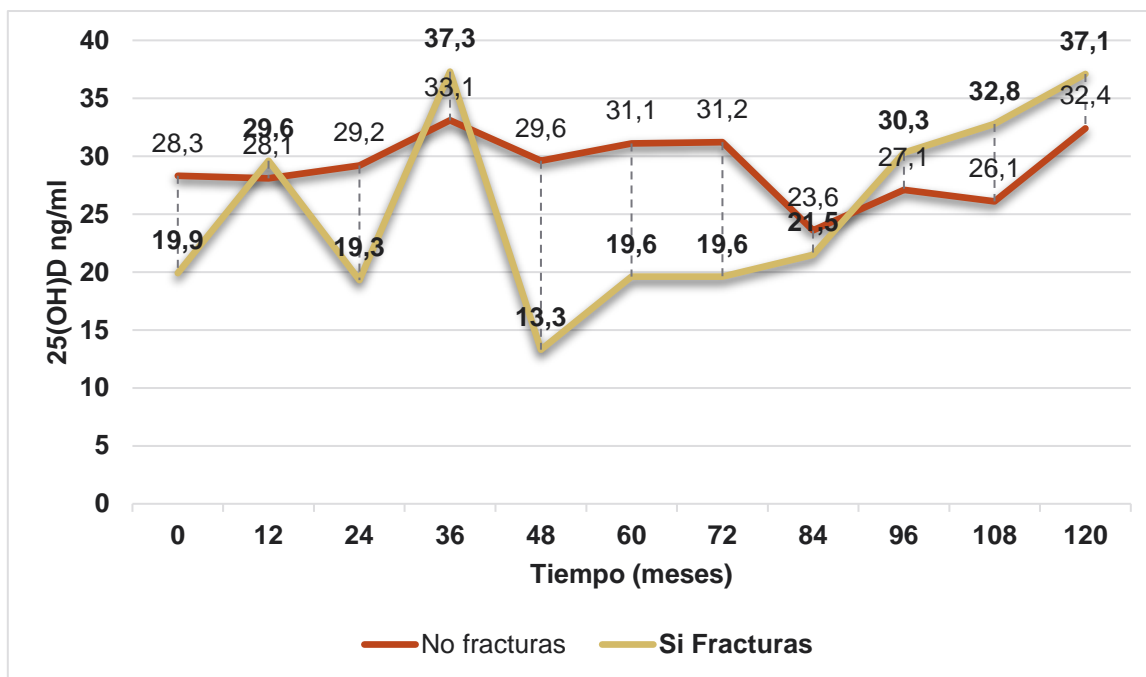
En cuanto a los sujetos con fracturas postcirugía y su relación con el metabolismo óseo: los pacientes que presentaron fracturas tenían cifras más altas de PTH (pg/ml) los primeros años postcirugía: al año: 77,2(32,5) vs 98,1(50,2) $p=0,034$; 2 años: 92,3(51,2) vs 130,2(115,6) $p= 0,028$; 3 años: 98,3(57,4) vs 143,1(128,7) $p=0,017$; 4 años: 104,6(65,1) vs 146,2(78,7) $p=0,066$; 5 años: 109,8(75,5) vs 162,5(106,5) $p=0,029$ (figura 56).



* p<0,05; PTH: parathormona

Figura 56. Relación fracturas con PTH

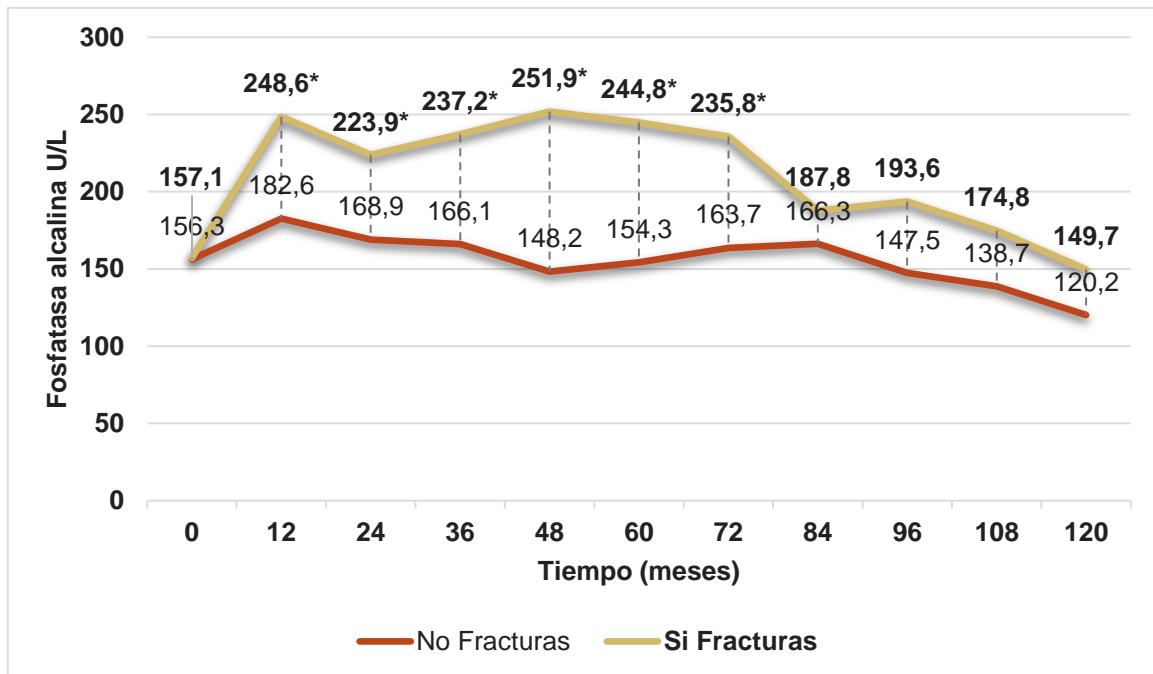
La 25(OH)D era inferior en los pacientes fracturados (figura 57), y las cifras de β -Crosslaps y osteocalcina estaban levemente más elevadas con respecto a los no fracturados (sin llegar a la significación estadística). No hubo diferencias significativas con los niveles de calcio.



* p<0,05; 25(OH)D: 25 hidroxí vitamina D

Figura 57. Relación fracturas y niveles de vitamina D

Los niveles de fosfatasa alcalina estaban más elevados en los sujetos con fracturas postcirugía, siendo significativo en los primeros 7 años postquirúrgico: 1 año: 248,6 vs 185,2 p=0,001; 2 años: 223,9 vs 168,9 p=0,027; 5 años: 244,8 vs 154,3 p=0,002 en relación a los no fracturados (figura 58).



* p<0,05

Figura 58. Relación fracturas con fosfatasa alcalina

4.5. Evolución de la Densitometría ósea (DO)

El porcentaje de pacientes que tenía realizada de la DO previo a la intervención quirúrgica fue del 23,0% (n=81).

Tabla 47. Datos densitométricos en hueso trabecular y cortical precirugía

Tipo hueso	Densidad (g/cm ²)	T-score	%	Z-score	%
L1-L4	1,23 (0,18)	0,29 (1,36)	103 (13,62)	-0,4 (1,41)	95,70 (13,33)
Cuello Femoral	1,08 (0,16)	0,64 (1,22)	107,81 (14,77)	0,04 (1,27)	101,20 (13,00)
Cadera total	1,15 (0,16)	1,16 (1,24)	114,22 (14,14)	0,54 (1,13)	106,13 (12,49)

Datos expresados en media y desviación estándar

Cambios en la densitometría ósea postcirugía

No se realizó la densitometría ósea en todos los pacientes a lo largo del seguimiento y solo 81 pacientes la tenían realizada antes de la cirugía.

Densidad mineral ósea (0,97-1,28 g/cm²) se produce un descenso paulatino y constante. En **columna lumbar** los valores preoperatorios eran 1,23 (DE 0,18) g/cm², al año de la intervención de 1,16 (DE 0,15) g/cm², a los 2 años de 1,14 (DE 0,16) g/cm² y al 3er año de 0,95 (DE 0,11) g/cm². En **cuello femoral** el descenso de la densidad ósea fue más acentuado y persistente a lo largo del tiempo, la media preoperatoria fue 1,08 (DE 0,16) g/cm², al año postcirugía 0,99 (DE 0,17) g/cm², a los 2 años 0,96 (DE 0,17) g/cm², al tercer año se observó un descenso más marcado de la media, siendo de 0,86 (DE 0,10) g/cm². En **cadere total** también se observó la misma tendencia a la disminución de la densidad mineral ósea a lo largo del seguimiento.

T-score (normal cuando es mayor o igual -1,0) se produce un descenso a lo largo del seguimiento. En **columna lumbar** la media precirugía fue de 0,29 ± 1,36, al año disminuyó a -0,25 (DE 1,29), a los 2 años a -0,42 (DE 1,37), siendo al tercer año postcirugía de -2,05 (DE 0,94). El porcentaje de paciente con osteopenia y osteoporosis aumento los 3 primeros años postcirugía (basal 18,5 vs 57,1% y 1,2 a 28,6% al tercer año respectivamente). En **cuello femoral** también se objetiva un descenso de este parámetro, pero menos acusado, la media precirugía era de 0,64 (DE 1,22), al año postcirugía fue de -0,16 (DE 1,26), a los 2 años -0,29 (DE 1,37) y al tercer año -1,24 (DE 0,91). En el cuello, un importante porcentaje de paciente paso a estar en rango de osteopenia (basal 5,0 a 85,7% a los 3 años), ningún sujeto estaba en rango de osteoporosis los primeros 5 años postquirúrgico. En **cadere total** también se observó la misma tendencia a las cifras negativas a lo largo del seguimiento. En cadere total, el porcentaje de sujetos en osteopenia pasa de 0,0 basal al 57,1 % a los 3 años postquirúrgico. El porcentaje en osteoporosis es variable, del 1,3 basal al 14,3 a los 3 años (pero en la visita 12 y 24 meses el porcentaje era del 0%)

Z-score al igual que la T-score, este parámetro también sufre un deterioro a lo largo del seguimiento. En **columna lumbar** la media precirugía fue de $-0,48 \pm 1,41$; al año disminuyó a $-0,32$ (DE 1,26), a los 2 años a $-0,19$ (DE 1,33), siendo al tercer año postcirugía de $-1,90$ (DE 1,11). En **cuello femoral** también se objetiva un descenso de este parámetro, pero menos acusado, la media precirugía era de $0,05$ (DE 1,27), al año postcirugía fue de $-0,13$ (DE 1,23), a los 2 años $-0,01$ (DE 1,27) y al tercer año $-0,86$ (DE 0,59). En **Cadera Total** también se observó la misma tendencia a las cifras negativas a lo largo del seguimiento.

Tabla 48. Evolución densitometría ósea columna lumbar (global)

Tiempo (meses)	Columna lumbar (L1 – L4)					% Sujetos	
	Densidad*	T-score	%	Z-score	%	Osteopenia	Osteoporosis
0 (N=81)	1,23(0,18)	0,29(1,37)	103,00	-0,47(1,41)	95,70	18,5	1,2
12 (N=104)	1,16(0,15)	-0,25(1,29)	97,52	-0,32(1,26)	97,00	23,1	4,8
24 (N=20)	1,14(0,16)	-0,42(1,37)	95,90	-0,18(1,33)	98,38	31,6	5,3
36 (N=7)	0,95(0,11)	-2,05(0,94)	79,14	-1,90(1,11)	81,14	57,1	28,6
48 (N=3)	1,03(0,14)	-1,43(1,00)	85,33	-1,40(0,85)	86,00	66,7	0,0
60 (N=9)	1,05(0,12)	-1,24(1,04)	87,44	-1,52(1,18)	85,25	66,7	0,0
72 (N=5)	0,86(0,31)	-2,82(2,41)	71,20	-2,57(1,72)	71,25	20,0	60,0
84 (N=3)	0,95(0,09)	-1,97(0,76)	80,00	-2,20(1,43)	77,00	66,7	33,3
96 (N=3)	0,96(0,15)	-1,96(1,01)	81,00	-2,50(0,71)	74,50	60,0	0,0
108 (N=5)	1,01(0,06)	-1,56(0,66)	84,2	-1,36(1,25)	86,80	60,0	0,0
120 (N=1)	0,90(--)	-2,50(--)	75,0	-0,2(--)	98,00	0,0	100
132 (N=3)	0,93(0,10)	-2,03(0,85)	79,3	-2,17(0,74)	78,67	66,7	33,3
144 (N=1)	0,96(--)	-2,00(--)	80,00	0,00(--)	100,00	100	0,0
156 (N=1)	0,79(--)	-3,30(--)	67,00	-3,20(--)	67,00	100	0,0

Datos expresados en media y desviación estándar; *: g/cm²

Tabla 49. Evolución densitometría ósea cuello del fémur postcirugía

Tiempo (meses)	Cuello del fémur					% Sujetos	
	Densidad*	T-score	%	Z-score	%	Osteopenia	Osteoporosis
0 (N=81)	1,07 (0,16)	0,64 (1,22)	107,81	0,04(1,27)	101,20	5,0	0,0
12 (N=104)	0,99 (0,16)	-0,17 (1,26)	97,99	-0,13(1,22)	98,47	25,2	0,0
24 (N=20)	0,96 (0,17)	-0,33 (1,39)	96,05	-0,00(1,27)	99,88	47,4	0,0
36 (N=7)	0,86 (0,11)	-1,24 (0,91)	84,71	-0,85(0,59)	88,71	85,7	0,0
48 (N=3)	0,89 (0,07)	-1,10 (0,96)	86,33	-0,66(1,12)	92,00	66,7	0,0
60 (N=9)	0,82 (0,08)	-1,57 (0,62)	80,66	-1,42(0,63)	82,25	77,8	0,0
72 (N=5)	0,78 (0,27)	-1,98 (1,84)	75,80	-1,20(1,30)	83,00	40,0	40,0
84 (N=3)	0,79 (0,10)	-1,53 (0,85)	81,33	-0,60(0,14)	92,00	66,7	0,0
96 (N=3)	0,85 (0,06)	-1,10 (0,52)	86,66	-0,90(0,99)	89,50	66,7	0,0
108 (N=5)	0,80 (0,09)	-1,66 (0,76)	79,40	-1,14(0,40)	84,60	60,0	20,0
120 (N=1)	0,69 (--)	-2,40 (--)	71,00	-0,7(--)	89,00	100,0	0,0
132 (N=3)	0,84 (0,11)	-1,16 (0,91)	85,33	-1,16(0,06)	85,33	33,3	0,0
144 (N=1)	0,30 (--)	-2,40 (--)	60,00	-1,00(--)	85,00	100,0	0,0
156 (N=1)	0,65 (--)	-2,70 (--)	67,00	-2,70(--)	67,00	0,0	100,0

Datos expresados en media y desviación estándar; *: g/cm²

Tabla 50. Evolución densitometría ósea cadera total postcirugía

Tiempo (meses)	Cadera total					% Sujetos	
	Densidad*	T-score	%	Z-score	%	Osteopenia	Osteoporosis
0 (N=81)	1,15 (0,16)	1,16 (1,23)	114,22	0,54(1,13)	106,14	0,0	1,3
12 (N=104)	1,04 (0,12)	-0,10 (0,99)	101,13	-0,01(0,90)	99,97	14,6	0,0
24 (N=20)	0,99 (0,16)	-0,20 (1,33)	98,10	-0,05(1,34)	99,50	31,6	0,0
36 (N=7)	0,86 (0,14)	-1,37 (0,14)	83,28	-0,12(1,20)	85,23	57,1	14,3
48 (N=3)	0,95 (0,02)	-0,80 (0,53)	90,00	-0,53(0,64)	93,00	33,3	0,0
60 (N=9)	0,87 (0,12)	-1,31 (0,88)	84,44	-1,41(0,88)	83,37	66,7	0,0
72 (N=5)	0,77 (0,28)	-2,12 (2,03)	76,80	-1,56(1,54)	77,00	40,4	40,4
84 (N=3)	0,85 (0,15)	-1,20 (1,28)	85,33	-0,40(0,84)	94,00	66,7	0,0
96 (N=3)	0,95 (0,07)	-0,33 (0,59)	95,66	-0,55(1,06)	93,50	0,0	0,0
108 (N=5)	0,88 (0,08)	-1,24 (0,62)	89,80	-1,00(0,44)	87,40	60,0	0,0
120 (N=1)	0,60 (--)	-3,30 (--)	61,00	-2,00 (--)	72,00	0,0	100,0
132 (N=3)	0,85 (0,03)	-1,23 (0,35)	85,00	-1,40(0,44)	83,66	66,7	0,0
144 (N=1)	0,78 (--)	-1,70 (--)	80,00	-0,50 (--)	93,00	100,0	0,0
156 (N=1)	0,78 (--)	-1,90 (--)	78,00	-2,10 (--)	75,00	100,0	0,0

Datos expresados en media y desviación estándar; *: g/cm²

4.6. Estadística analítica global del metabolismo óseo

En este apartado, se realiza el análisis estadístico de los parámetros óseos indistintamente de la técnica quirúrgica realizada.

Análisis de la parathormona (PTH)

Relación con datos demográficos y antropométricos

Como se describió en la parte inicial, la mayoría de los pacientes presentaban hiperparatiroidismo (PTH > 65 pg/ml) previo a la cirugía y a lo largo del seguimiento. Este aumento de PTH no presentaba relación significativa, con la edad ni el sexo. Sin embargo, se objetivaron cambios en relación PPIMC y PPSP sobre todo en los tres primeros años postquirúrgico. Los sujetos con PTH < 65 presentaron un mayor porcentaje de pérdida de IMC y del porcentaje de exceso de peso perdido en comparación con los sujetos con PTH > 65 pg/ml (p<0,01).

Tabla 51. Relación PTH y datos antropométricos

Tiempo(meses)	Relación PTH y datos antropométricos					
	PPIMC(%)		p	PPSP(%)		p
	PTH < 65	PTH>65		PTH < 65	PTH>65	
3 (n=127)	51,5 (14,4)	43,5 (11,8)	0,000	46,6(12,9)	39,6(10,7)	0,001
6 (n=187)	65,5 (14,1)	54,3 (12,3)	0,000	55,4(12,4)	49,1(10,9)	0,000
9 (n=99)	72,3 (16,3)	63,0 (16,0)	0,007	65,2(14,9)	57,1(13,9)	0,006
12 (n=153)	75,1 (19,0)	69,1 (15,1)	0,005	67,8(16,6)	62,8(13,7)	0,009
18 (n=201)	78,5 (17,4)	70,0 (1,2)	0,000	71,1(16,1)	63,1(14,7)	0,000
24 (n=236)	76,0 (17,4)	73,1 (19,1)	0,276	66,9(15,8)	65,3(17,1)	0,316
36 (n=201)	77,0 (16,0)	71,4 (18,0)	0,062	70,3(14,2)	65,1(16,4)	0,043
48 (n=171)	74,1 (18,1)	71,0 (19,0)	0,354	67,5(16,6)	64,4(17,0)	0,299
60 (n=153)	78,0 (20,3)	69,1 (18,3)	0,016	70,5(18,1)	62,3(16,6)	0,028
72 (n=125)	70,1 (22,1)	69,4 (19,6)	0,897	64,1(19,7)	62,9(17,7)	0,775
84 (n=96)	72,1 (13,0)	66,1 (21,1)	0,261	65,2(11,9)	60,2(18,8)	0,244
96 (n=81)	71,0 (11,1)	70,1 (18,0)	0,795	66,0(11,1)	63,3(16,2)	0,521
108 (n=68)	70,3 (25,5)	71,0 (20,1)	0,921	63,5(21,2)	65,1(17,8)	0,813
120 (n=59)	76,5 (21,3)	70,3 (18,1)	0,291	69,2(18,5)	64,1(15,8)	0,330
132 (n=47)	70,1 (22,2)	70,2 (18,1)	0,948	63,4(19,4)	63,8(16,1)	0,936
144 (n=38)	83,0 (25,1)	66,1 (14,5)	0,196	74,8(19,0)	60,1(13,3)	0,034

PTH: parathormona, PPIMC: porcentaje perdido de IMC; PPSP: porcentaje de exceso de peso perdido

Relación con datos analíticos (calcio corregido y vitamina D)

Los pacientes con la PTH por encima del valor normal (> 65 pg/ml) presentaban niveles de calcio corregido significativamente más bajos a partir del primer año de seguimiento y en todas las visitas (p<0,001 hasta visita 72 meses).

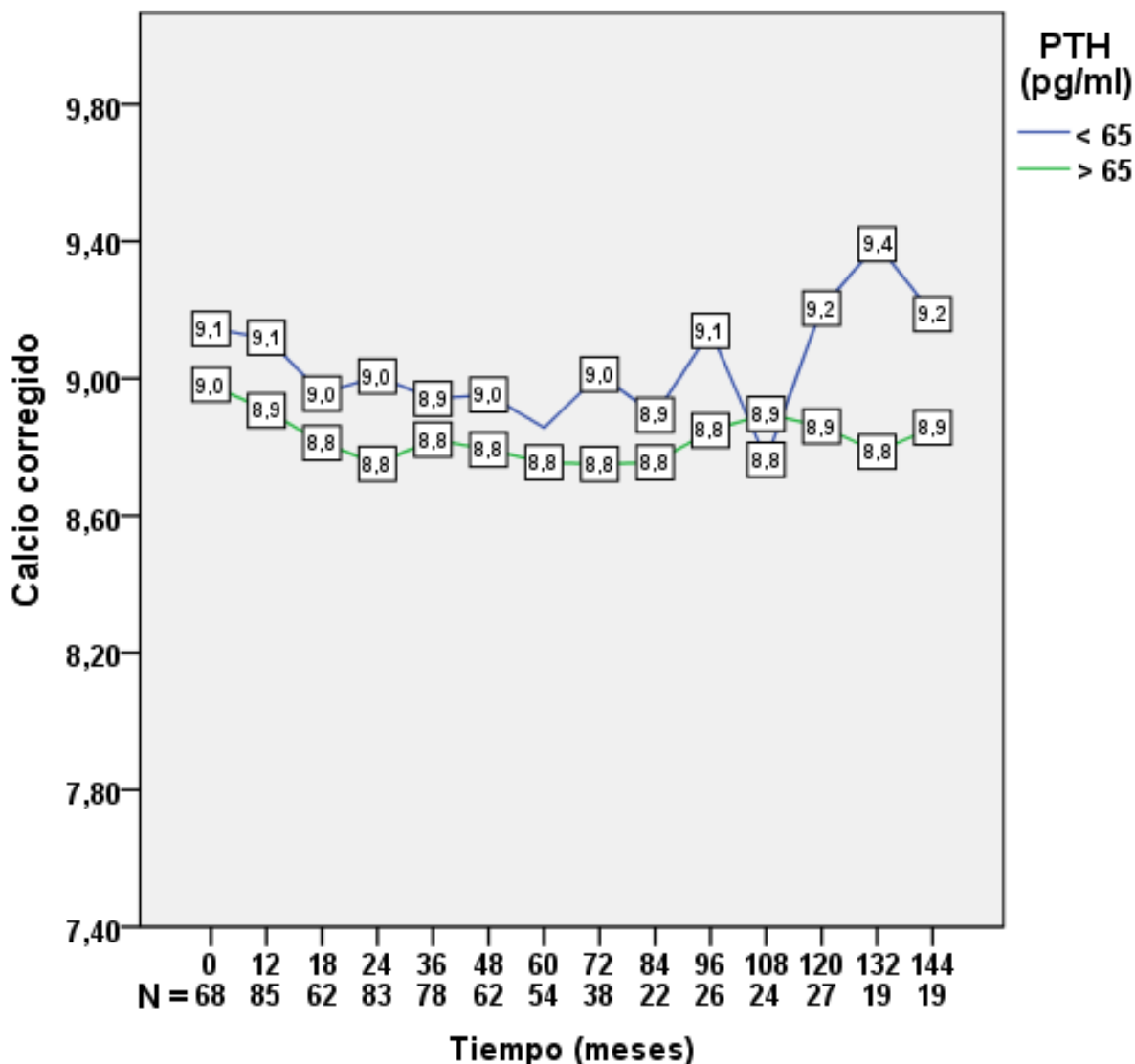


Figura 59. Relación niveles de calcio con Rangos de PTH

Estos dos parámetros mantienen una correlación entre sí a lo largo del seguimiento, manteniendo significación estadística en todos los años de evolución. Demostrando así que las cifras de PTH tienden a aumentar en relación con el descenso del calcio sérico. Esta correlación negativa fue en aumento hasta alcanzar cifras máximas en el cuarto año de seguimiento (Rho -0,50; p= 0,000).

Tabla 52. Correlación de la PTH y el calcio durante el seguimiento

Tiempo (meses)	PTH / Calcio*. Correlación (Rho Spearman)			
	PTH (pg/ml)	Calcio (mg/dL)	Correlación	P<0,05
0	66,5 (33,1)	9,3 (0,4)	-0,23	0,000
12	79,0 (49,5)	9,0 (0,5)	-0,27	0,000
18	86,0 (57,6)	9,0 (0,5)	-0,21	0,001
24	96,6 (69,2)	9,0 (0,5)	-0,30	0,000
36	105,3 (74,7)	8,9 (0,5)	-0,27	0,000
48	109,6 (63,5)	8,8 (0,5)	-0,50	0,000
60	110,4 (73,4)	8,9 (0,5)	-0,44	0,000
72	114,7 (78,4)	8,8 (0,5)	-0,37	0,000
84	115,2 (86,8)	8,7 (0,6)	-0,29	0,002
96	121,1 (102,2)	8,8 (0,5)	-0,39	0,000
108	122,1 (102,2)	8,8 (0,4)	-0,26	0,023
120	99,0 (49,1)	8,9 (0,4)	-0,15	0,246
132	105,8 (58,3)	8,9 (0,5)	-0,51	0,000
144	114,7 (57,2)	8,9 (0,5)	-0,33	0,039

Los datos están expresados en media y DE, PTH: parathormona

En lo que respecta a la **25(OH)D**, también se objetiva la relación ya conocida, un aumento de la PTH con los descensos de la 25(OH)D, siendo notorio al primer año posquirúrgico: 34,9 vs 23,9 p=0,000, manteniendo estas diferencias significativas los primeros 2 años postquirúrgicos, en la visita 48, y en todas las visitas a partir de los 5 años postcirugía.

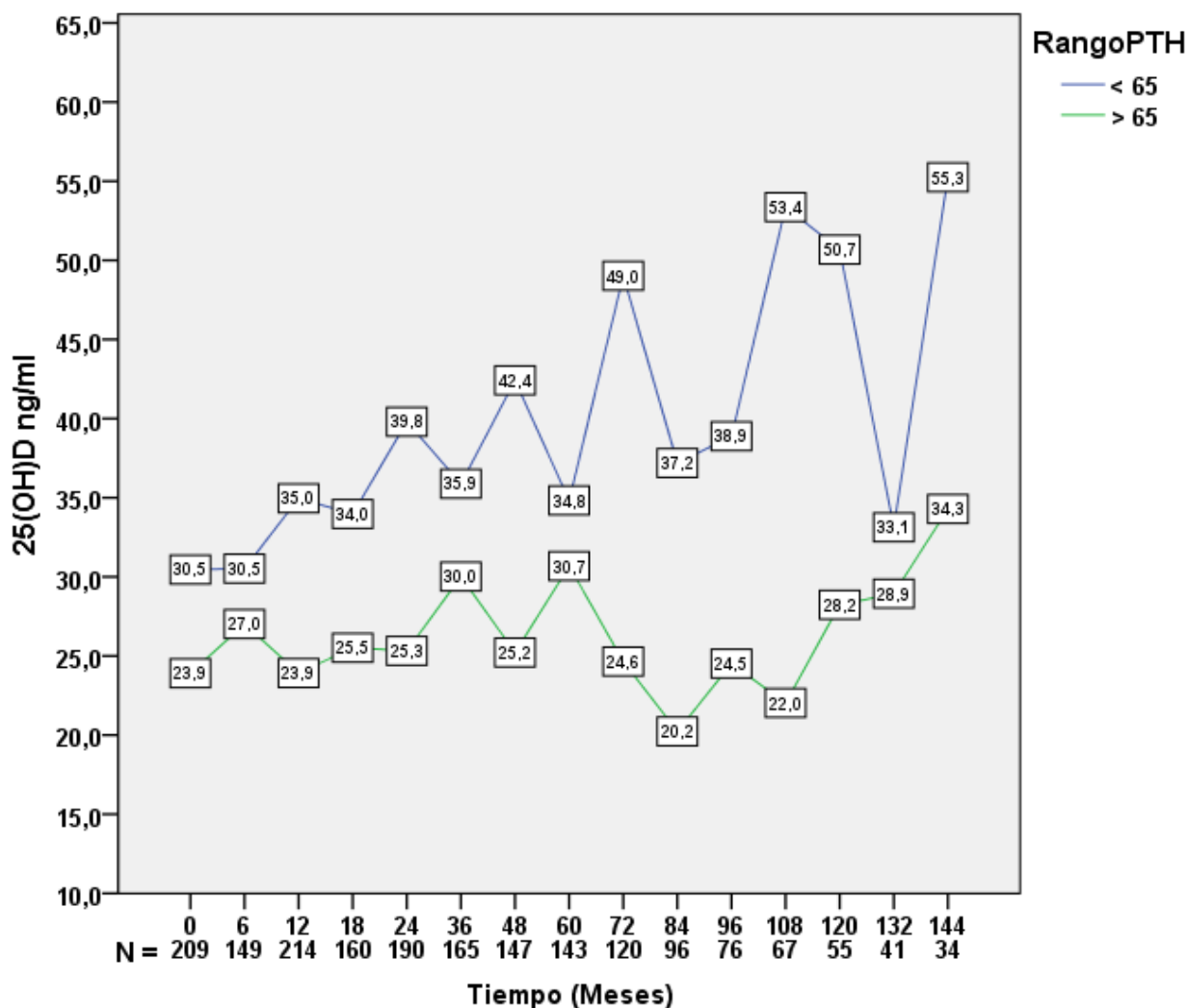


Figura 60. Media de 25(OH)D en función de rango de PTH

Al estudiar la relación de la PTH con los rangos de vitamina D, se comprueba que la mayoría de los sujetos con PTH > 65 tiene los niveles de vitamina D en rango de deficiencia (< 20 ng/ml) en insuficiencia (20 – 29,9 ng/ml) en comparación con los sujetos de PTH < 65. Rangos de vitamina D en sujetos con PTH > 65 (< 20; 20-30 y > 30: al año: 47,8 vs 24,8 vs 27,4 ng/ml, p=0,000; a los 2 años 45,6 vs 20,0 vs 34,4 ng/ml, p =0,000; a los 4 años: 49,5 vs 16,8 vs 33,6 ng/ml p=0,000 y a los 10 años 37,2 vs 23,3 vs 39,5, p=0,027 respectivamente). Un porcentaje elevado de sujetos mantienen la PTH > 65 pg/ml, a pesar de niveles normales de vitamina D, con aumento paulatino en los 3 años postcirugía, oscilando entre rangos de 27,4 a 44,0%.

Tabla 53. PTH > 65 en relación a los rangos de vitamina D

Tiempo (meses)	PTH > 65 pg/ml N°sujetos	Rangos de vitamina D (% de sujetos)			P
		< 20 ng/ml	20 – 30 ng/m	> 30 ng/ml	
0 (n=209)	86	51,2	22,1	26,7	0,158
6 (n=149)	73	43,8	23,5	39,6	0,198
12 (n=214)	113	47,8	24,8	27,4	0,000
18 (n=160)	91	45,1	18,7	36,3	0,075
24 (n=190)	125	45,6	20,0	34,4	0,000
36 (n=165)	116	39,7	16,4	44,0	0,414
48 (n=147)	107	49,5	16,8	33,6	0,002
60 (n=143)	114	50,9	11,4	37,7	0,175
72 (n=120)	94	58,5	020,2	21,6	0,000
84 (n=96)	73	61,6	23,3	15,1	0,001
96 (n=76)	61	55,7	16,4	27,9	0,061
108 (n=67)	56	53,6	21,4	25,0	0,000
120 (n=55)	43	37,2	23,3	39,5	0,027

PTH: parathormona

Esta correlación se mantiene inversa durante todo el seguimiento, manteniendo significación estadística en casi todos los años de evolución, demostrando así que las cifras de PTH tienden a aumentar en relación con los niveles bajos de 25(OH)D.

Tabla 54. Correlación entre la PTH y la vitamina D

Tiempo (meses)	PTH/25(OH)D. Correlación (Rho Spearman)			
	PTH (pg/ml)	25(OH)D (ng/ml)	Correlación	P<0,05
0	66,5 (33,1)	27,8 (20,1)	-0,14	0,039
12	79,0 (49,5)	29,5 (18,6)	-0,29	0,000
18	86,0 (57,6)	28,6 (18,7)	-0,267	0,001
24	96,6 (69,2)	30,8 (21,5)	-0,37	0,000
36	105,3 (74,7)	31,0 (22,9)	-0,22	0,003
48	109,6 (63,5)	29,7 (22,2)	-0,52	0,000
60	110,4 (73,4)	30,7 (28,4)	-0,32	0,000
72	114,7 (78,4)	29,5 (24,4)	-0,49	0,000
84	115,2 (86,8)	24,9 (20,4)	-0,57	0,000
96	121,1 (102,2)	27,1 (25,1)	-0,50	0,000
108	122,1 (102,2)	26,4 (20,1)	-0,65	0,000
120	99,0 (49,1)	30,9 (22,4)	-0,58	0,000
132	105,8 (58,3)	29,8 (17,5)	-0,30	0,055
144	114,7 (57,2)	35,1 (25,6)	-0,55	0,001
156	115,9 (63,9)	33,9 (21,7)	-0,314	0,165

Los datos están expresados en media y desviación estándar, PTH: parathormona, 25(OH)D: 25 hidroxí vitamina D

El análisis de relación de la PTH y el calcio en los sujetos con niveles suficientes de vitamina D, nos sugiere que el aumento de la PTH en los sujetos con 25(OH)D normal, está en relación con niveles más bajos de calcio. Los sujetos con PTH > 65 pg/ml mantienen niveles más bajos de calcio en comparación con la PTH en rango normal, aunque solo es significativo los primeros 2 años de seguimiento, y en alguna otra visita aislada. Al utilizar el calcio corregido, aunque también se objetivaba la relación con menores cifras de calcio en los sujetos con PTH > 65 pg/ml, las diferencias fueron significativas en los años 1, 6, 8 y 10 de seguimiento.

Niveles normales de vitamina D: Calcio sérico y PTH > 65 vs PTH < 65 respectivamente: al año: 9,0 vs 9,3 mg/dl $p=0,005$; a los 2 años: 9,1 vs 9,3 mg/dl $p=0,031$; a los 4 años 9,0 vs 9,3 mg/dl $p=0,006$

Niveles normales de vitamina D: Calcio corregido y PTH > 65 vs PTH < 65 respectivamente: al año: 8,9 vs 9,1 mg/dl $p=0,095$; a los 2 años: 8,8 vs 9,0 mg/dl $p=0,003$; a los 6 años 8,8 vs 9,0 mg/dl $p=0,044$; 8 años: 8,8 vs 9,1 mg/dl $p=0,02$; a los 10 años: 8,9 vs 9,2 mg/dl $p=0,002$.

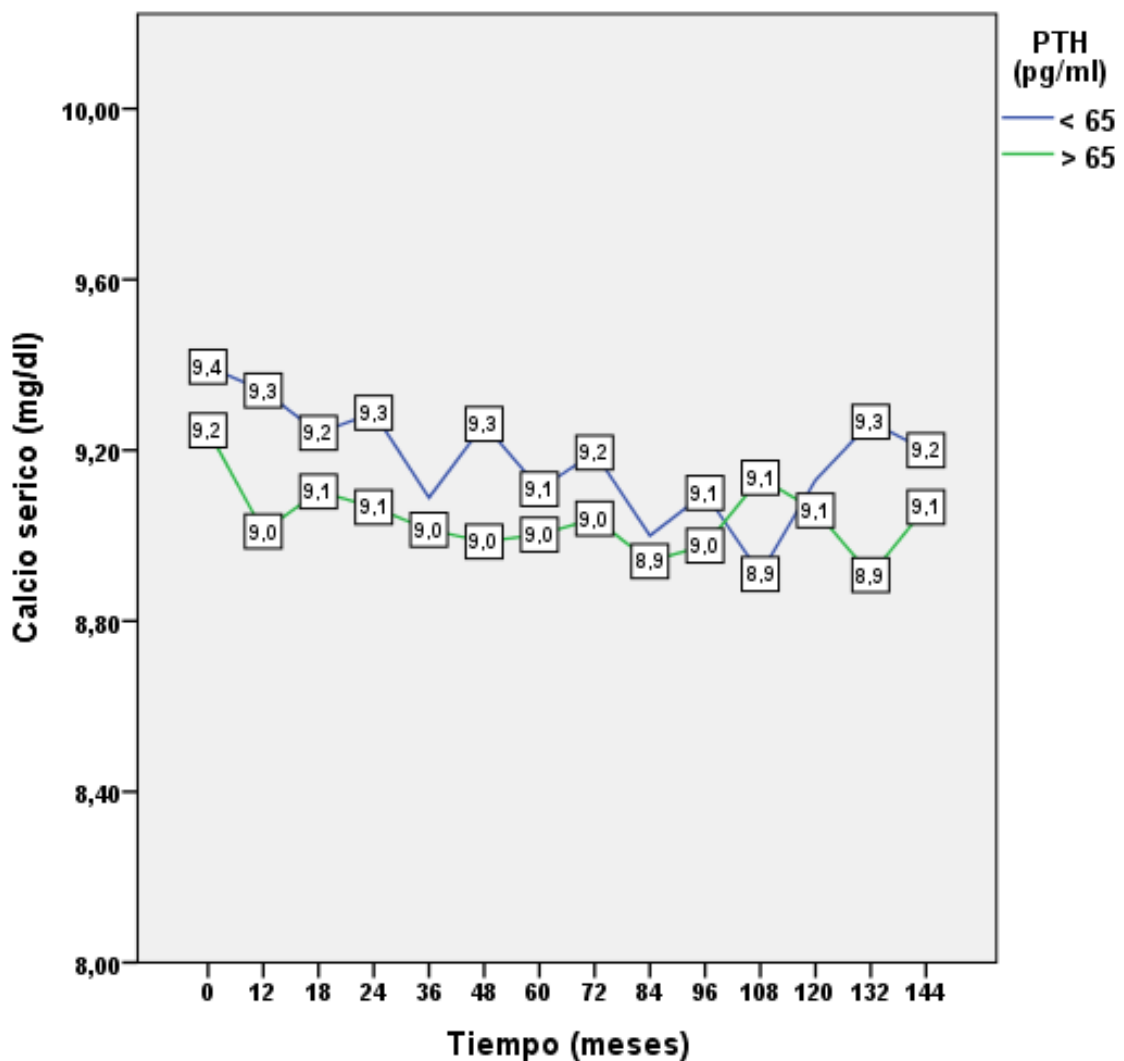


Figura 61. Relación calcio sérico y PTH en rango suficiente de vitamina D

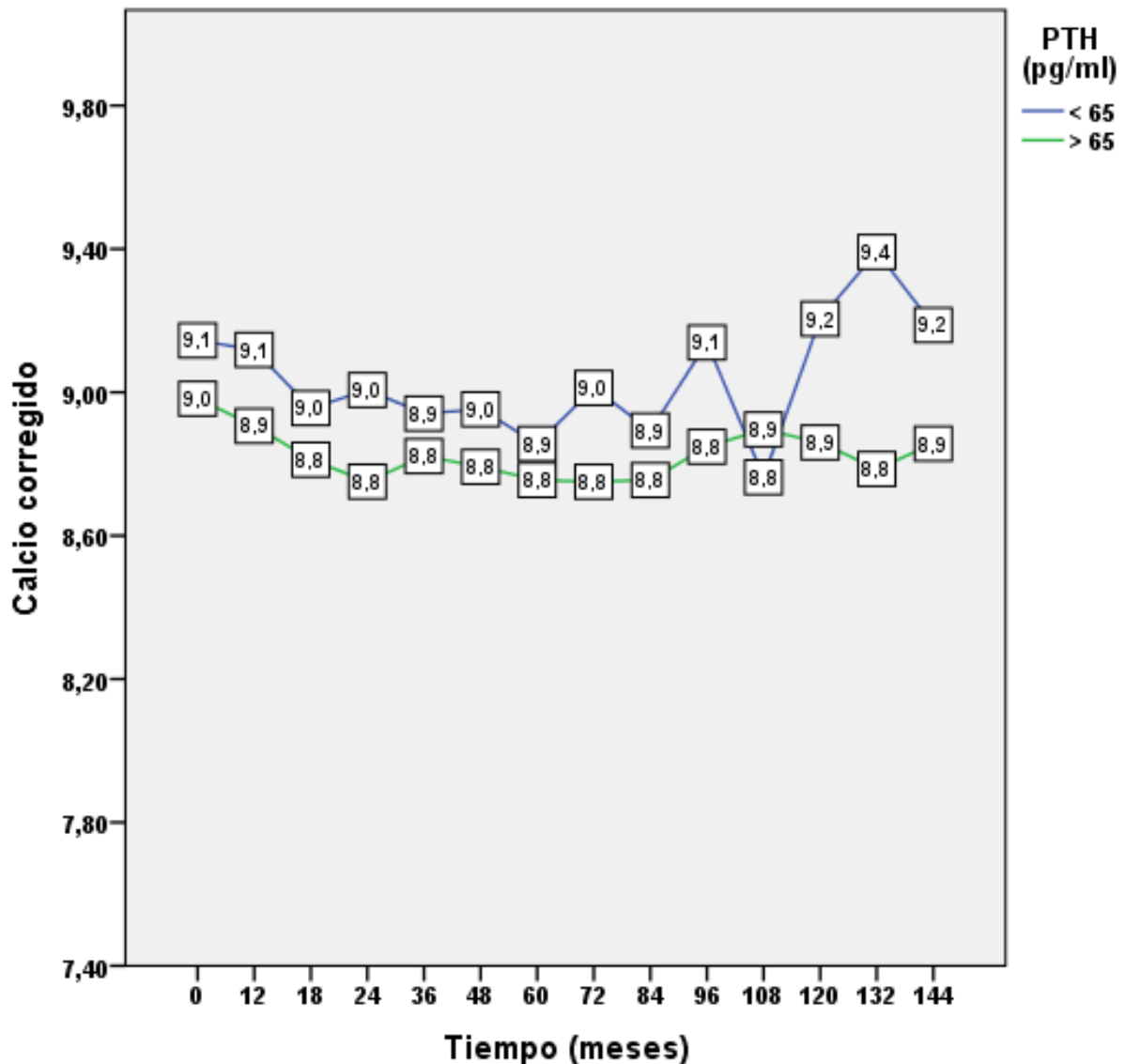


Figura 62. Relación calcio corregido y PTH en rango suficiente de vitamina D

Relación con datos analíticos (β -Crosslaps y osteocalcina)

La relación de estos dos parámetros con la PTH es sinérgica, con un mayor aumento de sus concentraciones en pacientes con PTH más elevadas (> 65). El β -Crosslaps se objetiva el marcado aumento postcirugía (ya descrito previamente), siendo más elevado en los sujetos con PTH > 65 pg/ml, pero los resultados no son significativos. En este orden, la **osteocalcina** también presenta mayores cambios en los sujetos con PTH más elevadas, manteniendo significación estadística en la mayoría de las revisiones.

Tabla 55. Relación PTH, β Crosslaps y osteocalcina

Tiempo (meses)	β Crosslaps (ng/ml)				Osteocalcina (ng/ml)			
	PTH <65	PTH>65	%PTH>65	p	PTH <65	PTH>65	%PTH>65	p
0 (n=257)	0,27(0,15)	0,32(0,22)	41,6	0,008	17,1(6,0)	21,3(17,0)	42,8	0,000
12 (n=262)	0,84(0,28)	0,90(0,28)	56,4	0,085	41,4(15,6)	49,4(17,7)	54,8	0,000
18 (n=198)	0,82(0,28)	0,82(0,26)	60,0	0,726	43,3(16,3)	49,1(15,3)	59,8	0,013
24 (n=216)	0,70(0,29)	0,78(0,30)	68,9	0,072	39,9(16,0)	47,2(18,4)	65,7	0,004
36 (n=189)	0,68(0,21)	0,77(0,33)	75,1	0,107	37,9(15,4)	47,5(17,8)	75,0	0,001
48 (n=167)	0,62(0,26)	0,74(0,46)	76,0	0,102	36,8(14,2)	45,0(21,0)	75,6	0,005
60 (n=154)	0,66(0,31)	0,66(0,25)	78,6	0,946	35,3(14,6)	43,1(18,1)	80,6	0,027
72 (n=122)	0,58(0,28)	0,65(0,27)	78,7	0,216	36,3(16,0)	44,9(19,2)	79,0	0,038
84 (n=103)	0,57(0,23)	0,72(0,38)	75,7	0,072	36,4(10,7)	48,3(28,5)	75,2	0,002
96 (n=81)	0,53(0,20)	0,65(0,36)	79,0	0,062	40,2(18,0)	41,8(19,0)	79,8	0,732
108 (n=66)	0,53(0,32)	0,67(0,51)	83,3	0,372	40,7(15,3)	25,1(28,3)	82,6	0,399
120 (n=58)	0,53(0,31)	0,62(0,34)	77,6	0,376	34,0(19,2)	44,5(22,0)	77,6	0,101

Los datos están expresados en media y desviación estándar. PTH: parathormona

Con respecto a sujetos con fracturas postcirugía y la PTH, se objetivaron mayores niveles de PTH para los sujetos con alguna fractura postcirugía, siendo significativo los primeros años.

Tabla 56. Relación de la PTH con fracturas óseas

Tiempo (meses)	Media de PTH (pg/ml)		P
	Fracturas "NO"	FRACTURAS "SI"	
0 (n=172)	65,9(27,4)	69,0(36,6)	0,667
12 (n=190)	77,2 (32,5)	98,1 (50,2)	0,034
24 (n=190)	92,3(51,2)	130,2(115,6)	0,028
36 (n=167)	98,3(57,4)	143,1(128,7)	0,017
48 (n=136)	104,6(65,1)	146,2(78,7)	0,066
60 (n=125)	109,8(75,5)	162,5(106,5)	0,029
72 (n=101)	111,6(86,0)	148,4(82,1)	0,182
84 (n=82)	117,2(100,3)	127,5(69,1)	0,743
96 (n=66)	130,8(121,2)	118,8(52,1)	0,759
108 (n=51)	123,3(105,9)	110,3(47,3)	0,708
120 (n=44)	97,3(47,9)	98,2(40,7)	0,770
132 (n=35)	110,6(67,9)	110,5(44,9)	0,999
144 (n=29)	124,8(63,6)	114,4(65,3)	0,711

Los datos están expresados en media y desviación estándar. PTH: parathormona

Análisis multivariante

PTH (realizado en el primer, segundo y quinto año postcirugía)

Al año postcirugía, el cambio de PTH es dependiente (R^2 0,08, F 2,28 y $p=0,03$) de los niveles de fosforo (β -0,177 $p=0,022$).

Tabla 57. Análisis de regresión lineal multivariante de la PTH con probables factores moduladores (1 año postcirugía)

	B	DE	95%-IC	β	P
Edad, años	0,605	0,427	-0,238, 1,448	0,116	0158
Sexo	-9,288	8,689	-26,440, 7,869	-0,083	0,287
PPIMC, %	-0,123	0,237	-0,591, 0,345	-0,518	0,605
Calcio, mg/dl	-11,978	7,538	-26,860, 2,905	-0,124	0,114
Fosforo	-15,799	6,864	-29,351, -2,246	-0,177	0,022
25(OH)D, ng/ml	-0,1115	0,214	-0,538, 0,307	-0,042	0,605

B: coeficiente de regresión, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza 95%, β coeficiente estándar de regresión, PPIMC: porcentaje perdido de IMC, 25(OH)D: 25 hidroxí vitamina D, PTH: parathormona

A los 2 años postcirugía, los cambios de la PTH son dependiente de 3 variables (R^2 0,23, F 7,913 y $p=0,00$): calcio (β -0,301 $p=0,000$), fosforo (β -0,182 $p=0,014$), y 25(OH)D (β -0,247 $p=0,001$).

Tabla 58. Análisis de regresión lineal multivariante de la PTH con probables factores moduladores (2 años postcirugía)

	B	DE	95%-IC	β	P
Edad, años	0,426	0,441	-0,445, 1,298	0,075	0,336
Sexo	10,737	9,275	-7,580, 29,055	0,085	0,249
PPIMC, %	-0,128	0,215	-0,552, 0,296	-0,046	0,552
Calcio, mg/dl	-34,387	8,413	-51,001, -17,772	-0,301	0,000
Fosforo	-18,463	7,403	-33,083, -3,844	-0,182	0,014
25(OH)D, ng/ml	-0,629	0,185	-0,995, -0,264	-0,247	0,001

B: coeficiente de regresión, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza 95%, β coeficiente estándar de regresión, PPIMC: porcentaje perdido de IMC, 25(OH)D: 25 hidroxil vitamina D, PTH: parathormona

A los 5 años postcirugía, los cambios de la PTH continúan siendo dependientes (R^2 0,21, F 5,372 y $p=0,000$) de las cifras de calcio sérico (β -0,282 $p=0,001$), fosforo (β 0,21688767 $p=0,014$) y vitamina D (β -0,150 $p=0,045$).

Tabla 59. Análisis de regresión lineal multivariante de la PTH con probables factores moduladores (5 años postcirugía)

	B	DE	95%-IC	β	P
Edad, años	-0,566	0,601	-1,770, 0,582	-0,079	0,349
Sexo	16,843	15,994	-15,583, 47,246	0,088	0,294
PPIMC, %	0,003	0,341	-3,241, 0,892	-0,001	0,992
Calcio, mg/dl	-37,422	11,251	-61,456, -17,840	-0,282	0,001
Fosforo	-29,604	11,874	-50,435, -4,184	-0,216	0,014
25(OH)D, ng/ml	-0,391	0,217	-1,222, -0,301	-0,151	0,045

B: coeficiente de regresión, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza 95%, β coeficiente estándar de regresión, PPIMC: porcentaje perdido de IMC, 25(OH)D: 25 hidroxil vitamina D, PTH: parathormona

β-Crosslaps

En el análisis bivalente del β-Crosslaps se comprobó que las mujeres presentaban cifras más bajas de β-Crosslaps en relación a los hombres, con significación estadística los primeros 2 años: precirugía: 0,27 vs 0,32 p=0,03; 6 meses postcirugía: 0,85 vs 0,99 p=0,001; 12 meses 0,84 vs 0,96 p= 0,004; 18 meses: 0,80 vs 0,89 p=0,05, y 24 meses 0,72 vs 0,87 p=0,004. No hubo relación significativa con el resto de parámetros (edad, peso, PPIMC y PPSP). Tampoco hubo relación significativa con los niveles de vitamina D.

En el multivariante: (realizado en el primer y segundo año postcirugía, tiempo de mayor cambio de este marcador). La relación significativa de sus cambios en el primer año postcirugía (R^2 0,12, F 3,17 y p=0,006) se objetivó con: la edad (β 0,188 p=0,031), el sexo (β -0,243 p=0,004), el PPIMC (β 0,170 p=0,043) y el calcio (β -0,166 p=0,044). En el segundo año (R^2 0,23, F 6,71 y p=0,000): con el sexo (β -0,276 p=0,001), PPIMC (β 0,261 p=0,002), y la PTH (β 0,343 p=0,000).

Tabla 60. Análisis de regresión lineal multivariante del βCrosslaps con probables factores moduladores (1 año postcirugía)

	B	DE	95%-IC	β	P
Edad, años	0,005	0,002	0,001, 0,010	0,188	0,031
Sexo	-0,144	0,049	-0,241, -0,048	-0,243	0,004
PPIMC, %	0,003	0,001	0,000, 0,005	0,170	0,043
Calcio, mg/dl	-0,092	0,045	-0,181, 0,003	-0,166	0,044
25(OH)D, ng/ml	0,002	0,001	-0,001, 0,004	0,124	0,134
PTH, pg/ml	0,000	0,000	-0,001, 0,001	0,031	0,701

B: coeficiente de regresión, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza 95%, β coeficiente estándar de regresión, PPIMC: porcentaje perdido de IMC, 25(OH)D: 25 hidroxil vitamina D, PTH: parathormona

Tabla 61. Análisis de regresión lineal multivariante del β Crosslaps con probables factores moduladores (2 año postcirugía)

	B	DE	95%-IC	β	P
Edad, años	0,003	0,002	-0,002, 0,008	0,099	0,235
Sexo	-0,178	0,051	-0,278, -0,077	-0,276	0,001
PPIMC, %	0,004	0,001	0,002, 0,006	0,261	0,002
Calcio, mg/dl	-0,002	0,050	-0,100, 0,096	-0,003	0,967
25(OH)D, ng/ml	0,000	0,001	-0,002, 0,002	0,020	0,811
PTH, ng/ml	0,002	0,001	0,001, 0,003	0,343	0,000

B: coeficiente de regresión, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza 95%, β coeficiente estándar de regresión, PPIMC: porcentaje perdido de IMC, 25(OH)D: 25 hidroxil vitamina D, PTH: parathormona

Osteocalcina (realizado a los 6 y 18 meses postcirugía, tiempo de mayor cambio de este marcador). Se estableció una relación (R^2 0,101, F 1,67 y $p=1,38$) con el calcio (β 0,218 $p=0,038$) y la PTH (β 0,265 $p=0,016$) a los 6 meses postquirúrgico, a los 18 meses (R^2 0,098, F 2,067 y $p=0,063$) con la PTH (β 0,228 $p=0,021$) y el PPIMC (β 0,192 $p=0,044$).

Tabla 62. Análisis de regresión lineal multivariante de la osteocalcina con probables factores moduladores (6 meses postcirugía)

	B	DE	95%-IC	β	P
Edad, años	-0,068	0,135	-0,335, 0,199	-0,054	0,615
Sexo	0,664	2,713	-4,725, 6,054	-0,026	0,807
PPIMC, %	0,122	0,092	-0,062, 0,306	0,138	0,190
Calcio, mg/dl	4,838	2,294	0,279, 9,396	0,218	0,038
25(OH)D, ng/ml	0,032	0,062	-0,091, 0,155	0,055	0,604
PTH, pg/ml	0,134	0,055	0,025, 0,243	0,265	0,016

B: coeficiente de regresión, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza 95%, β coeficiente estándar de regresión, PPIMC: porcentaje perdido de IMC, 25(OH)D: 25 hidroxil vitamina D, PTH: parathormona

Tabla 63. Análisis de regresión lineal multivariante de la osteocalcina con probables factores moduladores (18 meses postcirugía)

	B	DE	95%-IC	β	P
Edad, años	0,093	0,150	-0,205, 0,390	0,058	0,538
Sexo	-3,610	3,219	-9,986, 2,766	-0,103	0,264
PPIMC, %	0,167	0,082	0,015, 0,184	0,192	0,044
Calcio, mg/dl	1,180	2,994	-4,750, 7,111	0,036	0,694
25(OH)D, ng/ml	-0,113	0,080	-0,270, 0,045	-0,135	0,159
PTH, pg/ml	0,100	0,043	0,015, 0,184	0,228	0,021

B: coeficiente de regresión, DE desviación estándar, IC intervalo de confianza 95%, β coeficiente estándar de regresión, PPIMC: porcentaje perdido de IMC, 25(OH)D: 25 hidroxil vitamina D, PTH: parathormona

Con respecto a los datos de densitometría ósea:

Columna lumbar (L1 – L4): el análisis multivariante muestra una correlación de la T-score L1 - L4 (R^2 0,24, F 2,20 y $p=0,033$) a los 12 meses postcirugía con la edad (β -0,325 $p=0,009$). El análisis bivariante en función de rangos (normal, osteopenia y osteoporosis) no mostró relación con el PPSP ni PPIMC. Sin embargo, si existía una relación significativa con la media de edad a los 12 meses postcirugía (43,3 vs 47,4 vs 56,4 años respectivamente), presentando más edad los sujetos con osteoporosis ($p=0,029$). También se relacionó de forma significativa con la PTH a los 2 años postquirúrgicos (normal 76,7 vs osteopenia 75,0 vs osteoporosis 163,0 pg/ml), $p=0,018$. No hubo relación significativa con el calcio, vitamina D, osteocalcina o β -Crosslaps.

Cuello del fémur(T-score): el análisis multivariante de regresión no mostro relación con ninguno de los parámetros del metabolismo óseo analizados. En el bivariante se relacionó con la edad al año postcirugía, siendo más mayores los pacientes con osteopenia 51,0 vs 42,7 años en sujetos con densitometría normal, $p=0,000$. Con el β -Crosslaps(ng/ml) en la visita 12 (normal 0,82, osteopenia 0,88 y osteoporosis 1,13, $p=0,043$) y la visita 24 (normal 0,79, osteopenia 0,90 y osteoporosis 1,0, $p=0,029$). No hubo relación con el PPIMC, PPSP, calcio, PTH, 25(OH)D ni osteocalcina

Cadera total(T-score): en el análisis multivariante, se objetivo la relación de la T-score (R^2 0,52, F 2,62 y $p=0,012$) con el PPSP (β -0,522 $p=0,023$). El análisis bivariante solo se relacionó con el β Crosslaps al año postcirugía: 1,0 en osteopenia vs 0,82 en sujetos con densitometría normal, $p=0,014$). No hubo relación con el PPIMC, PPSP, calcio, PTH, 25(OH)D ni osteocalcina.

4.7. Riesgo de fracturas en función de los cuestionarios del FRAX® (versión española) y Q-Fracture®

De los 217 sujetos que respondieron la encuesta, solo al 59,9% (N=130) se le pudo realizar el cálculo de riesgo con el FRAX® y Q-Fracture®. Debido a que el cuestionario es válido en pacientes mayores de 40 años de edad, y el resto de sujetos no cumplían este requisito.

FRAX® (versión española) sin densitometría ósea

La mediana de riesgo de fractura principal fue 5,0% (RI 8,7 – 3,6) y la mediana de riesgo de fractura de cadera fue 0,5 % (RI 1,2 – 0,3).

Tabla 64. FRAX®. Datos descriptivos del riesgo de fracturas

FRAX® (%)	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango Intercuartil (25-75)
Principal	7,2	6,5	5,0	1,8	54,0	3,6 – 8,7
Cadera	1,1	2,2	0,5	0,1	17,0	0,3 – 1,2

En los siguientes histogramas se puede observar la distribución del riesgo de fracturas óseas según la herramienta Frax® (versión española).

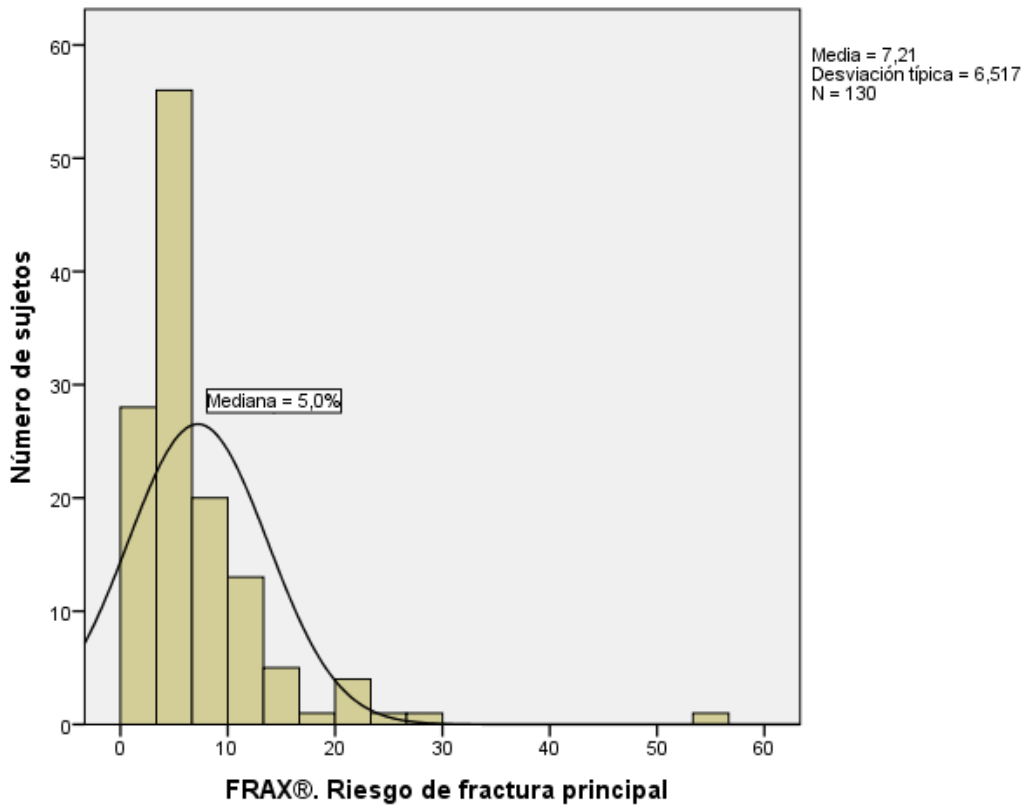


Figura 63. FRAX®. Riesgo de fractura principal

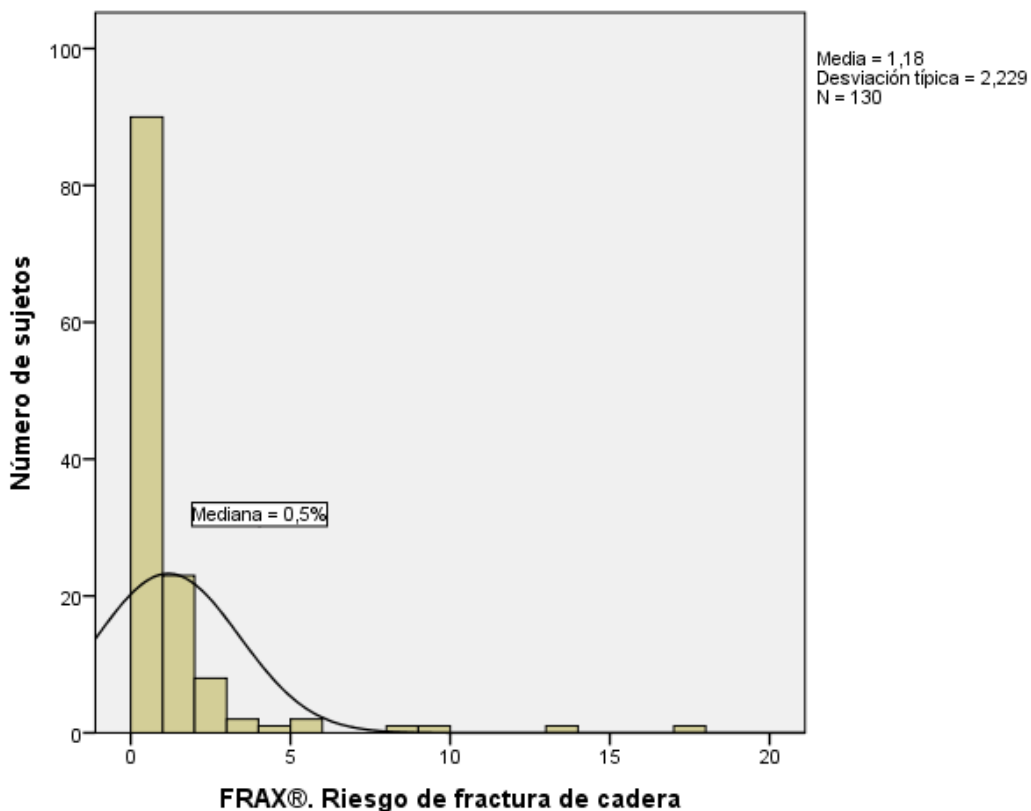


Figura 64. FRAX®. Riesgo de fractura de cadera

QFracture®. Estimación del riesgo de fractura ósea

La mediana de riesgo de fractura principal fue 2,7 % (RI 4,3 – 2,7) y la mediana de riesgo de fractura de cadera fue 0,5 % (RI 0,9 – 0,2).

Tabla 65. QFracture®. Datos descriptivos del riesgo de fracturas

QFracture® (%)	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango Intercuartil (25-75)
Principal	3,7	4,1	2,7	0,4	34,4	2,7 – 4,3
Cadera	0,8	1,1	0,5	0,0	6,7	0,2 – 0,9

En los siguientes histogramas se puede observar la distribución del riesgo de fracturas óseas en función del QFracture®.

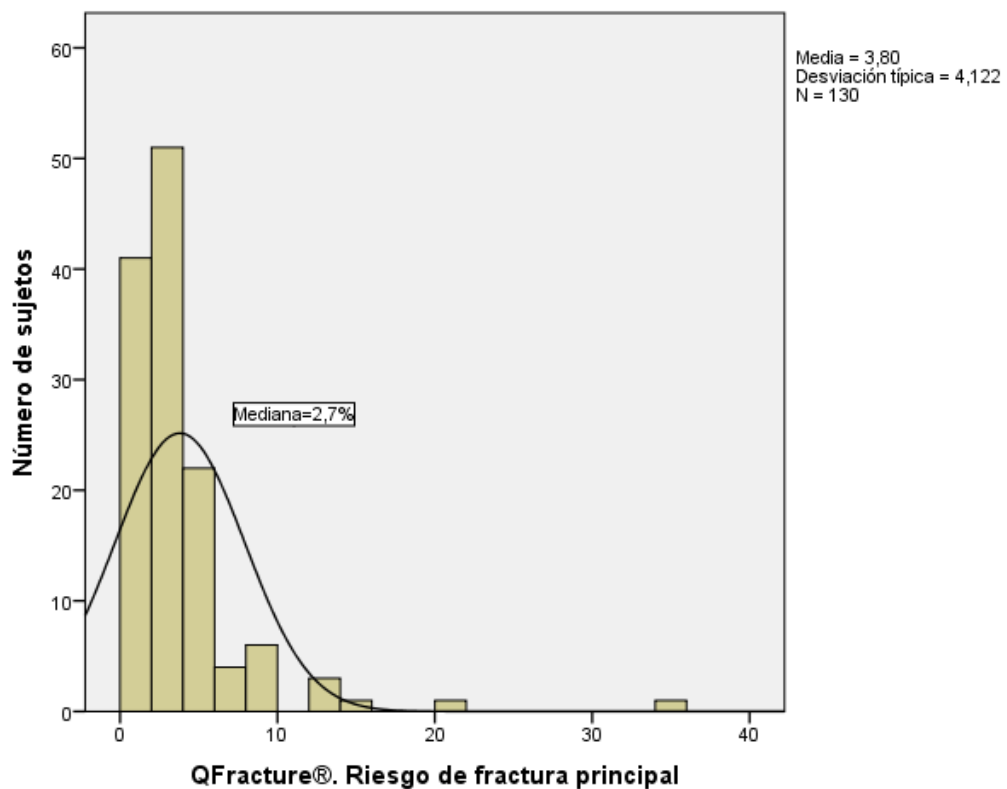


Figura 65. QFracture®. Riesgo de fractura principal

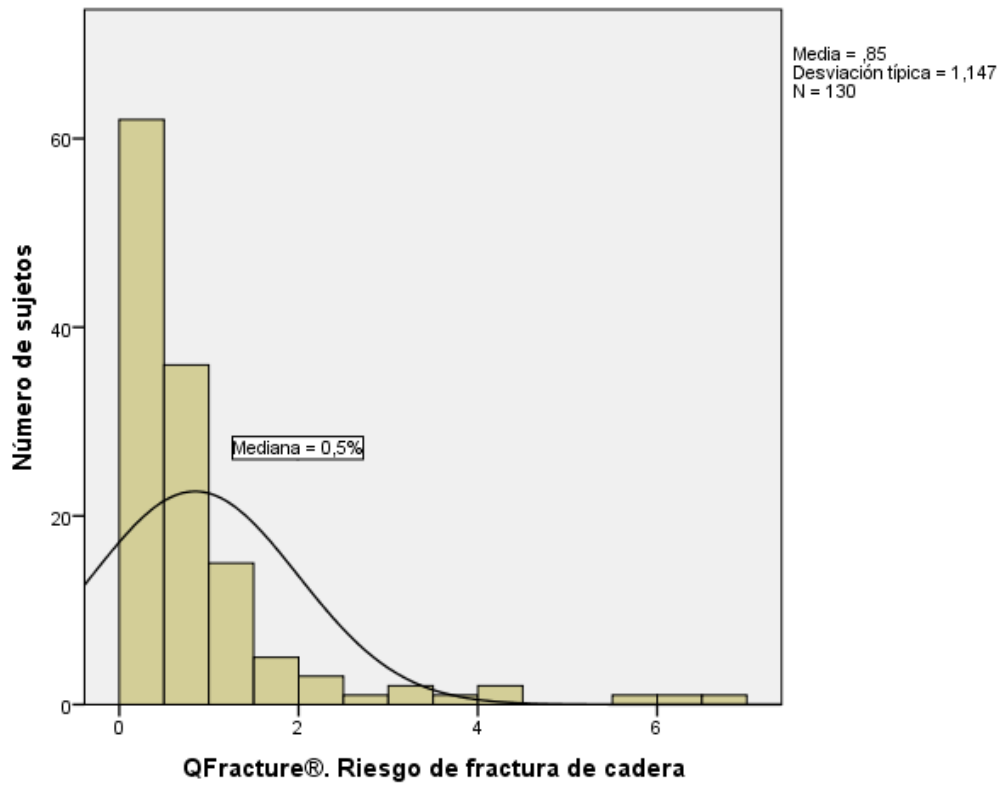


Figura 66. QFracture®. Riesgo de fractura de cadera

V. DISCUSIÓN

5.1. Características generales

Como se ha comentado en la introducción, la obesidad se ha convertido en la epidemia del siglo XXI, con un aumento de su incidencia en las últimas décadas. La OMS⁽²⁷⁸⁾ en su informe de febrero del 2018 reporta datos de más de 1900 millones de adultos > 18 años con sobrepeso, de los cuales 650 millones presentaban obesidad. Esta enfermedad tiene un impacto importante en la morbilidad, mortalidad, calidad de vida y costes sanitarios. La cirugía bariátrica es, hasta la fecha, el tratamiento más efectivo para esta patología, siendo las técnicas mixtas y malabsortivas las que obtienen mejores resultados con respecto a la pérdida de peso y a las comorbilidades asociadas a la obesidad⁽²⁷⁹⁾. Sin embargo, debido a los cambios fisiológicos postquirúrgicos en el tubo digestivo pueden asociar otros efectos secundarios, sobre todo en el ámbito nutricional y el metabolismo óseo, entre otros⁽²⁸⁰⁾.

Una de las complicaciones menos estudiada es la alteración del metabolismo fosfatocálcico, sobre todo en técnicas de tipo malabsortivo, los estudios publicados recientemente sugieren una afectación negativa sobre la salud ósea con alteración del metabolismo del calcio y la PTH, absorción de vitamina D, aumento de la resorción y disminución de la densidad mineral ósea, pudiendo ocasionar un mayor riesgo de fragilidad y/o fracturas óseas^(273,281). No obstante, los resultados hasta la fecha son controvertidos y la mayoría de los estudios están realizados a corto plazo^(171,271,275,282,283).

Existen pocos estudios que informen sobre los resultados a largo plazo de las técnicas malabsortivas y su influencia sobre el metabolismo óseo, nuestra serie aporta resultados útiles en este apartado, ya que incluye un 90% de pacientes sometidos a derivación biliopancreática con un seguimiento a más de 10 años.

5.2. Evolución de los parámetros antropométricos

Esta serie incluyen a 352 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica en el rango de tiempo entre 1998 y 2016 con diferentes técnicas quirúrgicas.

La evolución del peso es el factor fundamental a la hora de hablar de la efectividad de la cirugía bariátrica. Con respecto a los parámetros antropométricos de nuestra serie, la media de peso, exceso de peso e IMC precirugía fueron: 130,5 (21,1) kg, 70,5 (18,9) kg, y 49,4 kg/m², respectivamente. Existen diferentes propuestas para valorar la eficacia de pérdida de peso tras cirugía, los más utilizados y aceptados son el porcentaje perdido de peso (PPP), el porcentaje de exceso de peso perdido (PPSP), las variaciones en el porcentaje perdido de IMC (PPIMC) y el % del exceso de IMC perdido (PEIMCP), publicado por **Deitel y Greenstein, 2003**⁽²⁷⁶⁾. **Baltasar et al., 2009**⁽²⁸⁴⁾, recomiendan la valoración del porcentaje del sobrepeso perdido (PSP) y del IMC(kg/m²) postcirugía clasificando los resultados como excelentes: IMC < 30 y PSP > 65%; aceptables: IMC 30-35 y PSP entre 50-65%; y fracaso: IMC > 35 y PSP < 50%. Nosotros hemos realizado la valoración del peso utilizando el IMC, el PPP, PPSP y el PPIMC postcirugía debido a la importancia de estos parámetros a la hora de reflejar el éxito o fracaso de la intervención.

De forma global, la mayor pérdida de peso sucedió en los primeros 12 meses postcirugía. Al año postcirugía: la media del IMC baja de 49,4 inicial a 32,4 kg/m², con un PPP del 34%, PPIMC de 77,7% y PPSP 64,4%, manteniendo una estabilidad en la evolución y eficacia del peso: a los 5 años postcirugía, media de IMC 32,7 kg/m², con PPP del 35,1%, PPIMC de 70,1% y PPSP 63,4%; tras 10 años de la intervención, media de IMC 32,8 kg/m², con PPP 37,3 %, PPIMC de 72,1 % y PPSP 65,9%. Con estos resultados, según la clasificación de **Baltasar et al.**⁽⁷⁰⁾ se podría decir que la cirugía ha sido exitosa a lo largo del seguimiento.

En esta serie los sujetos fueron sometidos a varias técnicas quirúrgicas, las cuales se asociaron en 2 grupos: tipo restrictivo (banda gástrica y gastrectomía vertical) y tipo malabsortivo (bypass biliopancreático con preservación gástrica y Scopinaro) para conseguir un mejor análisis e interpretación de los resultados. De forma basal los pacientes sometidos a derivación biliopancreática presentaban mayor grado de

obesidad, debido a que para los pacientes con obesidad mórbida o superobesidad se recomienda una técnica más efectiva a la hora de la pérdida de peso. El primer año se observa un IMC 31,2(4,9) vs 32,5(5,4) kg/m², PPP 31,5(10,3) vs 34,3(7,8) %, PPSP 63,5(19,7) vs 64,5(14,7) % y PPIMC 70,7(22,3) vs 71,1(16,4) % para las técnicas restrictiva y malabsortiva respectivamente. Al segundo año posquirúrgico IMC 33,5(5,1) vs 32,1(5,5) kg/m², PPP 30,3(12,0) vs 35,5(9,1) % p <0,05, PPSP 56,4 (18,7) vs 67,4(16,7) % p=0,02 y PPIMC 62,8(21,3) vs 74,1(18,6) % p<0,05, objetivándose cómo con las de tipo restrictivo desciende la pérdida ponderal en lo que respecta al PPP, PPSP y PPIMC y las malabsortivas se mantiene estable, e incluso aumenta el porcentaje de pérdida de estos parámetros dos años tras la intervención. La evaluación de los 5 años postcirugía arrojó resultados similares: IMC 32,7(2,1) vs 33,1(5,5) kg/m², PPP 30,1(13,4) vs 35,1(10,4) %, PPSP 57,1(11,9) vs 63,5(17,1) % y PPIMC 63,5(10,2) vs 70,1(19,1) % en restrictiva vs malabsortiva respectivamente.

Si se analiza la variación de la pérdida de peso, destaca una pérdida ponderal más rápida en el primer año de tratamiento, con la estabilización en los años posteriores. Los estudios publicados hasta la fecha sobre la evolución del peso tras la cirugía bariátrica (**Scopinaro et al., 2016**⁽²⁸⁵⁾, **Mitchell et al., 2016**⁽²⁸⁶⁾, **Puzziferri et al., 2014**⁽²⁸⁷⁾, **Buchwald et al., 2004**⁽³⁰⁾, entre otros) describen la pérdida de peso en 2 fases, una rápida que ocurre en los primeros 6 meses postcirugía y luego una ralentización de dicha pérdida desde los 6 a 18 meses, con su posterior estabilización y pequeñas variaciones entre los 2 y 5 años postcirugía. Este aspecto también se ha evidenciado en nuestro estudio, observándose variaciones ponderales a lo largo del seguimiento.

Aunque el análisis de la pérdida ponderal según las diferentes técnicas quirúrgicas no es un objetivo de este estudio, se puede apreciar que los valores del PPSP son similares a la descritas en la literatura, entre el 55-63 % en las técnicas restrictivas^(30,288,289) y entre el 60-68% en las técnicas malabsortivas^(35,290-292).

5.3. Riesgo de fracturas óseas tras la cirugía bariátrica

Cuando existe una disminución de la masa y calidad ósea, puede conducir a un mayor riesgo de fracturas. Tras la cirugía bariátrica se observa una disminución de la densidad mineral ósea tanto en área(g/cm^2) como en T-score por medidas densitométricas. Sin embargo, no está claro si esta pérdida ósea tiene relevancia clínica con respecto a la incidencia de osteoporosis, riesgo y tasa de fracturas óseas en los sujetos sometidos a cirugía bariátrica. Los datos publicados hasta la fecha no han sido concluyentes, principalmente por la falta de estudio prospectivo a largo plazo. **Sobre la estimación del riesgo de fracturas** en esta población, es muy difícil de calcular con las herramientas disponibles, debido a la mediana de edad de estos pacientes (población de estudio más joven, media de edad de 43,2 años). Una de las herramientas más utilizada es el Frax® pero solo está validado en sujetos mayores de 40 años; otra de las que hemos utilizado es el Q-Fracture® que incluyen un rango de edad más amplio (30-90 años), pero no está validado en la población española. Como comentábamos en el apartado anterior, las fracturas óseas son más frecuentes a mayor edad, por lo cual las herramientas disponibles para el cálculo de riesgo tienen como límite la edad para poder realizarlas. De los 216 sujetos que respondieron a la encuesta, solo se le pudo analizar el riesgo de fracturas (Frax® y Q-Fracture®) en el 59,9% (n=130), por no cumplir el criterio de edad. En los resultados analizados no se objetivó mayor riesgo de fracturas que en la población general, ni cambios significativos.

Con respecto a la incidencia y prevalencia de fracturas en nuestros datos (evaluación de fracturas en 216 sujetos), el 19,9% de la muestra habían presentado alguna fractura ósea a lo largo de su vida, sobre todo durante la infancia. Tras la cirugía, las fracturas óseas solo ocurrieron en los sometidos a DBP, el 13,2% (n=29) presentaron fracturas óseas en zonas típicas osteoporóticas, con una tasa de incidencia del 19,6 por 1000 personas-año de seguimiento (IC 95%; 1,3 – 2,7), la prevalencia del 13,4% (IC 95% 8,9 – 18,0), y la tasa absoluta de fracturas progresó en función del tiempo de evolución postcirugía. Tras realizar una valoración sobre el porcentaje de fracturas a las 5 y 10 años postcirugía se objetivó que habían aumentado de forma considerable, por el cual realizamos una comparación en el mismo grupo en función de los tiempos de evolución postquirúrgico) Al quinto año postcirugía se

produjeron 2 fracturas para una $n=120$ RR 1,7 (IC 95% 0,5 – 5,9), mientras que en los sujetos con más de 10 años postcirugía, fueron 7 fracturas para una $n=48$ RR 14,6 (IC95% 7,3 – 27,2). En el análisis de relación entre tipo y causa de fracturas encontramos los siguientes resultados: el 50% de las fracturas vertebrales fueron de causa espontánea, y el 50% de las fracturas de cadera fueron secundarias a una caída casual ($p=0,025$).

La población española presenta un riesgo medio de fracturas óseas por fragilidad. La probabilidad de presentar una fractura de cadera es menor que en Estados Unidos y que en los países del norte de Europa⁽¹⁸¹⁾. El estudio publicado por **Alvarez-Nebreda y cols.**⁽¹⁹¹⁾ en 2008 se estimó la incidencia de fractura de cadera entre 125,9-353,0 por 100,000 personas-año de más de 65 años, la incidencia de fractura de cadera encontrado en nuestra serie fue similar 2,7 por 1000 personas-año (270,0 por 100,000 personas-año). Sin embargo, hay que destacar que la media de edad de los pacientes en este estudio fue menor 50 vs 65 años. En cuanto a la fractura vertebral, suele ser infrecuente en pacientes menores de 50 años, según el estudio EPOS⁽²⁹³⁾ (*European Prospective Osteoporosis Study*), presenta una incidencia anual en mujeres del 1-3 y en hombres del 5,7-6,8 por 1000 personas-año en mayores de 65 años. Si comparamos nuestros datos con los de EPOS, se podría decir que se asemejan (incidencia de 4,1 por 1000 personas-año). Sin embargo, hay que volver a destacar la menor edad de la población sometida a cirugía bariátrica.

Comparando con otros estudios, son pocos los datos publicados:

Nakamura et al.⁽²⁷¹⁾ realizaron un estudio retrospectivo en Minnesota con una cohorte de 258 sujetos (82% mujeres, con edad media de 43,6 años) sometidos a Bypass gástrico en Y de Roux con una mediana de seguimiento de 7,7 años, en los cuales estudiaron el riesgo de fracturas en comparación con la población general de Estados Unidos, describieron un historial de fracturas previas a la cirugía en el 36% de los pacientes y del 51% ($n=132$) postcirugía, la mediana de tiempo hasta la primera fractura fue a los 13 años de seguimiento. Concluyeron que existe un aumento temprano y sostenido en la incidencia acumulada de fracturas en el grupo de CB en comparación con lo esperado (58% vs 24%) respectivamente, con un aumento de la tasa global de fracturas en más de dos veces (RR 2,3; IC 95% 1,8 – 2,8). En nuestro

estudio, la media de tiempo hasta la primera fractura ocurrió mucho antes (7,9 años postcirugía), ésta podría explicarse por el tipo de técnica utilizada (DBP), la cual implica un mayor componente malabsortivo pudiendo ocasionar cambios más significativos sobre el metabolismo óseo. El porcentaje de pacientes con fracturas óseas fue elevado, pero inferior al observado por Nakamura: 19,9% vs 36% precirugía y 13,4% vs 58% postcirugía respectivamente.

En el estudio realizado por **Lalmohamed y cols.**⁽²⁸²⁾ en Reino Unido, estudiaron un total de 2079 pacientes (84% mujeres, edad media 44,6 años) con obesidad sometidos a cirugía bariátrica (60% con banda gástrica ajustable) para evaluar el riesgo de fractura en comparación con un grupo control durante una media de 2,2 años de seguimiento, sus resultados concluyen que no hay aumento de riesgo en relación población general de ningún tipo de fractura (8,8 vs 8,2 por 1000 personas año; RR 0,89 IC 95% 0,6 a 1,3) en comparación con el grupo control. En nuestra serie los sujetos sometidos a gastrectomía vertical no presentaron ningún tipo de fracturas. Estas diferencias de fracturas entre la gastrectomía vertical y la DBP podría estar influenciado por componente restrictivo vs malabsortivo. Las técnicas restrictivas conllevan menos riesgo de malabsorción y no parecen tener efecto muy negativo sobre el metabolismo óseo. Con respecto al periodo corto de seguimiento, en este tipo de paciente, 2,2 años no es suficiente tiempo para valorar riesgo de fracturas óseas tras la cirugía.

Rousseau y cols.⁽²⁷⁵⁾ desarrollaron un estudio retrospectivo de casos y controles para estudiar el riesgo de fracturas óseas en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica en comparación con dos grupos de sujetos (obesos no operados, normopeso). Estudiaron una n=12.676 (72,3 eran mujeres, la edad media fue 42,6), demostrando que los pacientes con cirugía presentaban mayor riesgo de fracturas en comparación con los controles (RR 1,4 IC 95% 1,2 – 1,5), siendo mayor en zonas típicas de osteoporosis (miembros superiores, columna, cadera). Además, esta relación solo se observó en los pacientes sometidos a DBP; en el resto de pacientes sometidos a gastrectomía o bypass gástrico no es concluyente, debido al pequeño número de casos y el corto seguimiento. Nuestros hallazgos también muestran datos

coincidentes, con un aumento del riesgo de fracturas de 1,9 (CI 95% 1,3 – 2,7), y un aumento del riesgo relativo de hasta 14,6 a partir de los 10 años postcirugía

Con respecto a los datos antropométricos (IMC y PPSP) y su relación con las fracturas óseas, los datos son más controvertidos. Los sujetos con algún evento de fracturas durante el seguimiento presentaban mayor IMC y menor disminución de PPSP que los pacientes que no presentaron ninguna fractura: al año, IMC 35,2(5,2) vs 32,2(5,1) kg/m² p=0,03; PPSP 57,3% vs 65,5% p=0,03; 2 años postcirugía, IMC 34,4(4,8) vs 31,5(5,3) kg/m² p=0,03; PPSP 59,5% vs 67,6%, manteniendo la significación estadística solo los primeros dos años. Algunos estudios sobre riesgo de fracturas y bariátrica plantean una relación de protección de fracturas a mayor PPSP⁽²⁹⁴⁾. La asociación de este estudio entre la menor pérdida de IMC y PPSP con el aumento del riesgo fracturas puede estar en relación con una mala adherencia a los cambios de estilo de vida, a la suplementación de calcio y vitamina D, lo que en una técnica malabsortiva sería crucial para producir el aumento de riesgo en la tasa de fracturas óseas.

Rousseau y cols. ⁽²⁷⁵⁾ también sugieren que los pacientes con IMC más elevados presentaban más episodios de fracturas, planteando la hipótesis de que la obesidad puede no ser tan protectora para las fracturas como se pensó originalmente. Sin embargo, **Lalmohamed y cols.** ⁽²⁸²⁾ presentaron datos contradictorios, haciendo referencia a un probable aumento del riesgo de fracturas en pacientes con una mayor disminución del IMC después de la cirugía (no significación estadística).

En cuanto a los parámetros del metabolismo óseo, los pacientes que presentaron fracturas tenían cifras más elevadas de PTH (pg/ml) los primeros años postcirugía: al año, 77,8(32,8) vs 98,1(50,1) (p=0,04); 2 años, 92,8(51,5) vs 130,2(115,6) (p= 0,03); 3 años, 98,9(57,8) vs 142,8(128,7) años (p=0,01), 4 años, 108,1(65,5) vs 146,3(78,7) (p=0,07); 5 años, 110,3(76,0) vs 162,5(106,4) (p=0,03). La 25(OH)D era inferior en los pacientes fracturados, y las cifras de β -Crosslaps y osteocalcina estaban levemente más elevadas con respecto a los no fracturados (sin llegar a la significación estadística). Las cifras de calcio corregido no difieren en los grupos. Los niveles de fosfatasa alcalina (U/L) estaban más elevados en los sujetos con fracturas postcirugía,

siendo significativo en los primeros 7 años postquirúrgico: 1 año, 248,6 vs 185,2 ($p=0,001$); 2 años, 223,9 vs 168,9 ($p=0,027$); 5 años, 244,8 vs 154,3 ($p=0,002$) en relación a los no fracturados.

Nakamura et al.⁽²⁷¹⁾ Informaron en su estudio sobre la edad como factor de riesgo para cualquier fractura, tras realizar el ajuste por este factor, la deficiencia de vitamina D se informa como factor predictor de fracturas (HR 2,0; IC95% 1,2-3,2), presentado una mayor deficiencia de calcio en este grupo de sujetos, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo.

Desde el 2012, se han publicado varios estudios epidemiológicos sobre la evaluación del impacto de la cirugía bariátrica en el riesgo de fracturas. La mayoría utilizaron grandes bases de datos de la población, variando el diseño del estudio con gran heterogeneidad: muestra de estudio, duración de seguimiento, tipo de técnica bariátrica utilizada, ajuste y estudio de variables. Sin embargo, como hemos visto en la descripción previa, algunos de estos han aportado interesantes resultados e información valiosa sobre el riesgo de fracturas en esta población. Los datos disponibles sugieren que el riesgo de fractura varía según el procedimiento. Por un lado, la banda gástrica laparoscópica no parece estar asociada a un mayor riesgo de fracturas, al menos a corto plazo (2,2 años), y no hay datos suficientes para sacar conclusiones sobre el riesgo de fracturas en la gastrectomía vertical. Los procedimientos mixtos y malabsortivos (BGYR y DBP) están asociados con un aumento del riesgo relativo de 1,4 a 2,3, según el estudio publicado. Aunque el riesgo absoluto de fractura en esta población es bajo (afectando un estimado de 10 por 1000 personas-año), teniendo en cuenta que se trata de sujetos no longevos, y que a medida que esta población envejece se puede sumar un mayor riesgo de fracturas en comparación con la población general. En cuanto al lugar de las fracturas, los estudios que han evaluado este punto indican que la cirugía bariátrica aumenta el riesgo de fracturas en los sitios típicos osteoporóticos. Sin embargo, otros han presentado resultados diferentes (estas diferencias pueden deberse a la etnia, pequeño número de eventos, entre otros). La evidencia disponible, sugiere que el riesgo de fracturas empieza a aumentar entre el los 2 y 5 años postquirúrgicos, posteriormente tiende a

estabilizarse, y parece que vuelve a aumentar a partir del octavo año postquirúrgico con un pico más alto a partir del décimo año tras la cirugía^(271,275,282,295–297).

En resumen, la evidencia obtenida de los estudios epidemiológicos sugiere que los procedimientos mixtos y malabsortivo (BGRY y DBP) están asociados con un mayor riesgo de fractura en los sitios osteoporóticos y que el riesgo comienza a manifestarse entre 2 y 5 años después de la cirugía. Sigue siendo incierto si el estado menopáusico influye en el riesgo de fractura en la población bariátrica porque muy pocos estudios tuvieron un seguimiento que fuera lo suficientemente largo como para capturar a un gran número de mujeres menopáusicas. Aunque la banda gástrica laparoscópica parece no aumentar el riesgo de fractura, al menos a corto plazo, en este momento no es posible determinar si la gastrectomía vertical es segura para la salud del esqueleto. Se necesitan grandes estudios de cohortes basados en la población que comparen varios procedimientos bariátricos a largo plazo en grupos emparejados por factores de confusión importantes.

5.4. Cambios en los parámetros metabólicos óseos

Una de las complicaciones más frecuentes y relevantes tras la cirugía bariátrica es la alteración del metabolismo fosfocálcico, pudiendo llegar a afectar la composición ósea de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica. En él influyen muchos factores y por ello, para una adecuada evaluación es esencial analizar los niveles séricos de calcio, fósforo, vitamina D y PTH. Los cambios en estos parámetros son cruciales para el adecuado mantenimiento de la densidad mineral ósea durante la fase de pérdida de peso y estados catabólicos.

Las técnicas de tipo malabsortivo, realizadas en el 90% de esta serie, son las que afectan con mayor frecuencia el metabolismo fosfocálcico, reduciendo la absorción de vitamina D y calcio, ocasionando un hiperparatiroidismo secundario. Si estos déficits no se corrigen de forma adecuada, puede promover la pérdida ósea aumentando el riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas por fragilidad ósea^(271,272,275,298). Cabe destacar que previo a la intervención, en estos pacientes suele existir una prevalencia elevada de déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario^(283,299–301), aumentado en el primer año tras la intervención, salvo que se administren y se

mantenga una buena adherencia a los suplementos vitamínicos postcirugía^(283,302-304). La deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario tras la cirugía, se asocian tanto al descenso de la ingesta alimentaria postquirúrgica como a la influencia fisiológica de los cambios anatómicos efectuados en el tubo digestivo, sobre todo en técnicas malabsortivas^(291,305,306).

Ben-Porat et al.,2018⁽³⁰⁷⁾, realizaron una revisión exhaustiva sobre el metabolismo óseo tras cirugía bariátrica haciendo referencia que la mayoría de los estudios, hasta la fecha, reflejan una disminución significativa tanto en el contenido como en la densidad mineral ósea, pero la evidencia publicada sugiere que el efecto negativo sobre el hueso depende del tipo de técnica realizada. Como bien explica **Rodríguez-Carmona et al.**⁽³⁰⁸⁾ en la revisión sistemática realizada en 2014, donde reflejan que los paciente sometidos a procedimientos con componentes malabsortivos (derivación biliopancreática y bypass gástrico en Y de Roux), pero no a procedimientos restrictivos (Gastroplastia vertical, banda gástrica), presentaron deterioro significativo de la densidad mineral ósea durante el primer año postcirugía. Sin embargo, la mayoría de la literatura publicada comprende estudios con un seguimiento a corto plazo en pacientes con BGYR, y menos estudios sobre otros tipos de técnicas. Los estudios sobre las técnicas restrictivas y la afectación negativa en la densidad ósea son controvertidos^(282,309,310).

Calcio plasmático

En las técnicas quirúrgicas que asocian un mayor componente malabsortivo la absorción de calcio puede verse afectada, siendo prevalente la disminución del mismo tras la cirugía. Dicha disminución es debido a los cambios producidos en la zona del duodeno y yeyuno proximal, donde éste se absorbe por medio de un proceso de transporte activo facilitado por la vitamina D, teniendo que suplementarse de forma postoperatoria^(280,306,311). Hemos utilizado tanto el calcio sérico como el calcio corregido por albumina para realizar el análisis, debido a que los pacientes sometidos a cirugía malabsortiva pueden presentar cambios en la albumina, y con ello en los niveles de calcio plasmático⁽³¹²⁾.

No es habitual que haya hipocalcemia tras la cirugía (secundario como habíamos comentado a la exclusión intestinal, intolerancia alimentaria y deficiencia de vitamina D), debido al aumento de la PTH, la cual actúa como mecanismo protector, aumentando los niveles de calcio plasmático a partir de otros compartimentos corporales. En nuestra serie se objetivó hipocalcemia leve, tanto para el calcio sérico como para el corregido incluso previo a la intervención con aumento del déficit tras la cirugía. Previo a la cirugía el 1,0% presentaba hipocalcemia en base a los niveles de calcio sérico y el 9,9% con la medición del calcio corregido; esta incidencia previa a la intervención se debe, probablemente, al déficit de vitamina D que suelen presentar los pacientes con obesidad. **Pereira-Santos y cols.**⁽³¹³⁾ en 2015 publicaron un metaanálisis sobre la asociación de la deficiencia en vitamina D y el estado antropométrico, evaluando un total de 23 artículos, siendo la prevalencia del 35% (RP 1,35; IC 95%: 1,21-1,50) en pacientes obesos frente a los normopeso, y del 24% (RP 1,24; IC 95%: 1,14-1,34) en pacientes con sobrepeso, concluyendo que la prevalencia de deficiencia de vitamina D fue más elevada en sujetos con obesidad, asociándose de forma independiente a la misma.

Tras el primer año postcirugía, el porcentaje de pacientes con hipocalcemia aumentó a 2,2% y 16,9 %, siendo máximo al séptimo año postcirugía 14,9% y 36,4% (calcio sérico y calcio corregido respectivamente). Sin embargo, la media de calcio sérico se mantuvo dentro de límites normales durante el seguimiento, aunque con cifras más bajas respecto a los niveles preintervención: basal: 9,6(DE 0,4) mg/dl, al año: 9,0(DE 0,5) mg/dl, a los 5 años: 8,9(DE 0,5) mg/dl, manteniendo una estabilidad los años posteriores, con cifras medias de 8,9 mg/dl a los 10 años de seguimiento. En línea con estos hallazgos **Bloomberg y cols., 2005**⁽²⁶³⁾ y **Handzlik-Orlik et al., 2014**⁽³⁰⁶⁾ hablan de una deficiencia subclínica de calcio, definida como PTH elevada con niveles de calcio en límite normal inferior límite en el 25% de los pacientes con obesidad mórbida antes de la cirugía bariátrica.

Para hablar de la hipocalcemia tras cirugía bariátrica, hay que considerar el tipo de intervención realizada, ya que como sabemos, las técnicas malabsortivas (90% de sujetos en nuestra serie) tienden a asociar más este tipo de problema. Los niveles medios de calcio plasmático postcirugía se mantuvieron dentro de rango normal,

indistintamente de la técnica quirúrgica realizada, sin embargo, los sujetos sometidos a cirugía malabsortiva presentaban medias más bajas en comparación con la técnica restrictiva: 9,0(0,5) vs 9,6(0,4) mg/dl $p=0,000$. Estas diferencias se mantuvieron de forma significativa a lo largo del seguimiento; al año: 9,0(0,5) vs 9,5(0,3) mg/dl $p=0,000$; a los 2 años: 9,0(0,5) vs 9,6 (0,3) mg/dl $p=0,000$; a los 5 años 8,8(0,5) vs 9,6(0,7) mg/dl, con una $p<0,01$ en todas las visitas.

Ninguno de los sujetos sometidos a las técnicas restrictas (mayormente gastrectomía vertical) presentaron hipocalcemia. Sin embargo, los sometidos a derivación biliopancreática si presentaron esta deficiencia a partir del sexto mes postquirúrgico, aumentado de forma paulatina tras el seguimiento: al año: 2,4 y 18,6%; a los 2 años 4,3 y 20,5, a los 5 años alcanza cifras de 8,1 y 30,2%, según si se utiliza calcio sérico o calcio corregido respectivamente ($p<0,05$).

Como bien explican **Folli y cols.**⁽²¹³⁾ en la revisión publicada en 2012 sobre el metabolismo óseo tras cirugía bariátrica, por lo general los niveles de calcio en el postoperatorio inmediato suelen ser normales, debido a su estricta regulación fisiológica, concordando con nuestra serie donde solo el 0,8% (calcio sérico) y/o 7,9% (calcio corregido) presentaron hipocalcemia los primeros 6 meses postcirugía (similar a los datos basales). Sin embargo, a partir del año postcirugía aumenta 2,5 veces en comparación con los primeros meses: 2,4% (calcio sérico) y 18,6% (calcio corregido) ($p<0,05$).

La mayoría de estudios retrospectivos, prospectivos, revisiones y metaanálisis publicados sobre técnicas restrictivas informan niveles normales de calcio durante el seguimiento postcirugía. En estas técnicas, al no efectuar un bypass a nivel duodenal, no es esperable que se produzca modificación en la absorción del calcio, ni grandes cambios postquirúrgicos. **Simone y cols.**⁽³¹⁴⁾ en 2010 llevaron a cabo un estudio prospectivo en 136 sujetos sometidos a cirugía bariátrica (técnica restrictiva y posteriormente conversión a bypass gástrico en el 40%) y analizaron las deficiencias nutricionales secundarias, reportando niveles de calcio plasmático normales en todos los pacientes a 3 años de seguimiento.

En los casos de derivación biliopancreática, la mayoría de las publicaciones incluyen la hipocalcemia como deficiencia nutricional postcirugía. **Rodríguez-Carmona et al.**⁽³⁰⁸⁾ realizaron una exhaustiva revisión sistémica en 2014 donde describen una deficiencia de calcio del 10-25% a los 2 años postcirugía, llegando hasta el 25-48% al cuarto año postquirúrgico después de la derivación biliopancreática.

En 2003, **Newbury y cols.**⁽²⁶⁴⁾ hablan sobre la depleción de calcio tras la DBP, con cifras de hasta el 25,9% de hipocalcemia con una media de seguimiento de 32 meses tras la cirugía, relacionando este déficit con la malabsorción, la inadecuada ingesta oral y las pérdidas excesivas de calcio, pudiendo conducir a la desmineralización ósea.

En 2018, **Tardio et al.**⁽³⁰²⁾ publicaron un estudio con un gran número de pacientes (n=1.436) sometidos a DBP y seguimiento de 7 años. De forma basal presentaban hipocalcemia el 7,3% de los sujetos, con una leve recuperación los primeros meses tras intervención, probablemente por el aporte oral del mismo: posteriormente, las cifras medias de calcio corregido empiezan a descender a partir del sexto mes postcirugía, alcanzando cifras del 26,9% a los 48 meses postquirúrgico. Al igual que nuestros datos, de forma basal el 9,8% presentaba hipocalcemia, a partir del sexto mes inicia un descenso de las cifras de calcio, llegando al 33,2% de hipocalcemia a los 48 meses tras intervención. Nuestra serie reporta un porcentaje mayor de hipocalcemia en comparación con los publicados por **Tardio et al. Liu y cols.**⁽²⁹⁷⁾ que en 2016 realizaron un metaanálisis sobre los cambios metabólicos óseos tras la cirugía bariátrica. Incluyeron 10 estudios (344 paciente), la mayoría con realización de BGYR y entre 6-12 meses de seguimiento, objetivando diferencias de media entre -0,10 y -0,60 postcirugía (MD: -0,10, IC95% -0,14 a -0,07, p=<0,001). Estas diferencias se podrían explicar por las diferentes técnicas utilizadas (mixta vs malabsortiva).

Sin embargo, uno de los pocos estudios que no refiere cambios en los niveles de calcio tras DBP, es el de **Sinha y cols.**⁽³¹⁵⁾ donde estudian 73 pacientes sometidos banda gástrica, bypass gástrico y derivación biliopancreática y con seguimiento a 12 años tras la cirugía. Reportan cifras medias de calcio entre 9,1 – 9,4 mg/dl en la banda gástrica y 9,3 y 9,2 mg/dl en BGYR y DBP respectivamente, comentado que las cifras

medias de calcio se mantienen estable tras los 18 meses de seguimiento. Sin embargo, hay que destacar que las cifras basales de calcio se encontraban sobre 9,8(DE 3,5) mg/dl previo a la cirugía, lo que implica un descenso en las cifras de calcio a lo largo del seguimiento.

Es importante destacar que la mayoría de los efectos óseos después de la cirugía bariátrica se pueden revertir parcial o completamente con la administración de suplementos de calcio y vitamina D, precisando una adecuada adherencia al tratamiento por parte del paciente. Con respecto a los suplementos que podrían tener un impacto directo en la salud ósea, las directrices recientes (AAO / TOS / ASMBS)⁽²⁸⁰⁾ recomiendan una suplementación temprana con vitamina D, al menos 3000 UI por día, en pacientes que se someten a cirugía bariátrica. Teniendo en cuenta, que estas cantidades pueden variar significativamente entre sujetos, llegando a necesitar algunos, dosis muchos más elevadas que las recomendadas. La razón de esta discrepancia continúa siendo poco clara, por la cual se deben monitorizar los niveles de calcio, vitamina D y PTH de forma regular. Siendo una de nuestras limitaciones la no recogida de suplementación pautada de calcio y vitamina D, ni la adherencia al tratamiento.

En cuanto al **fósforo sérico**, al contrario que el calcio, es raro encontrar deficiencias tras la cirugía debido a su gran facilidad para absorberse; cuando ocurre se debe fundamentalmente a un déficit importante de vitamina D y aumento secundario de la PTH (hormona hipofosfatémica)^(316,317). En nuestra serie, no hubo deficiencia de fósforo, se objetiva un leve aumento del mismo en el primer año postcirugía no significativo (basal $3,4 \pm 0,5$ vs $3,6 \pm 0,5$ mg/dl al año), con cifras máximas a los 18 meses ($3,7 \pm 0,5$ mg/dl), con posterior estabilidad (cifras mantenidas entre 3,4 – 3,5 mg/dl). En función del tipo de intervención realizada, los datos fueron muy similares entre las 2 técnicas, marcando unas diferencias significativas a los 18 meses: 3,3 y 3,7 mg/dl ($p=0,006$); 24 meses: 3,2 vs 3,6 mg/dl ($p=0,006$) entre restrictiva y malabsortiva respectivamente. En nuestro estudio se objetivamente unas cifras levemente más bajas en los sujetos sometidos a técnica restrictiva, pero estas diferencias pueden ser debido a la disparidad de número entre los grupos.

Pocos estudios hablan sobre el fósforo tras la cirugía, debido a los pocos cambios de este parámetro. **Nogues y cols.**⁽³¹⁸⁾ refieren un leve aumento de los niveles de fósforo tras 1 año de la realización de la cirugía: de 3,4 a 3,9 mg/dl en gastrectomía vertical y 3,3 a 3,7 mg/dl tras BGYR, sin ser estos cambios significativos. **Tardio et al.**⁽³⁰²⁾ en su revisión tras DBP solo comenta que existe un leve aumento del mismo a partir del tercer mes postcirugía en comparación con el basal. **Muschitz y cols.**⁽³¹⁹⁾ también habla de aumento de fósforo tras realización de gastrectomía vertical y bypass gástrico a los 2 años postquirúrgico, pero no separa los resultados en función de la intervención, y solo describe un aumento del 28 al 32% tras 24 meses postcirugía.

La fosfatasa alcalina tiene un papel importante en la mineralización ósea y la formación del osteoide. Sin embargo, dada su estructura (5 enzimas diferentes en varios órganos) tiene una baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, ya que sus niveles plasmáticos engloban las 5 isoenzimas (reactividad cruzada). La fosfatasa alcalina es uno de los parámetros de recambio óseo que aumenta concomitantemente a la pérdida de peso postquirúrgica⁽³²⁰⁾. En nuestra serie las cifras de fosfatasa alcalina se mantienen dentro del rango normal en todas las visitas, sin embargo, se objetiva el aumento de la misma desde el tercer mes postcirugía: 188,0 (DE 47,3) vs 151,0 (DE 46,3) U/L basal. Desde entonces se mantiene elevado hasta los 18 meses, con posterior disminución de los rangos: a los 2 años: 170,0 (DE 80) U/L; 5 años 161,0 (DE 90,5) U/L; 10 años: 131,0 (DE 65) U/L. Estos cambios no fueron estadísticamente significativos.

Dada su baja sensibilidad en el estudio de la enfermedad ósea, son pocos los estudios sobre cirugía bariátrica que comentan sobre este parámetro de remodelado óseo. **Dimitri y cols.**⁽³²¹⁾ en 2009 informan datos de aumento significativo de la fosfatasa alcalina tras la realización de DBP en 2 grupos de mujeres con obesidad mórbida (mujeres sanas vs premenopáusicas cada uno con n=26), con cifras basales de 64,4 vs 89,8 U/L $P < 0,05$ al año en el primer grupo, 82,7 vs 95,0 U/L $p = 0,05$ en el segundo grupo. También el metaanálisis realizado por **Liu y cols.**⁽²⁹⁷⁾ comentan el aumento de la media de fosfatasa alcalina tras la cirugía entre el 8,4 y 16,1%, con una media de aumento de 7,47U/L (IC95% 0,21 a 14,72, $p = 0,04$). Este aumento de la fosfatasa

alcalina puede estar en relación con un aumento de la remodelación ósea tras la cirugía^(210,211). En este orden, **Luger et al.**⁽³²²⁾ también comentan el aumento de la fosfatasa alcalina ósea tras la realización de BGYR: 13,4 vs 15,7 vs 18,8 ng/ml basal, 6 y 12 meses postcirugía respectivamente, con una diferencia de media 5,1 ng/ml (IC95% 2,7 – 7,5, $p < 0,001$) a los 12 meses. Sin embargo, otros estudios informan resultados diferentes, como el de Nogues y cols.⁽³¹⁸⁾ que detectan un descenso de la fosfatasa alcalina ósea en paciente sometidos a gastrectomía vertical y BGYR (media general $13,8 \pm 3,9$ vs $15 \pm 3,2$ mcg/L) siendo solo significativo en los sujetos sometidos a gastrectomía vertical ($17,2 \pm 2,2$ vs $14,4 \pm 1,6$ mcg/L) basal y 12 meses postquirúrgico respectivamente.

Al contrario de lo que ocurre con el calcio, **la deficiencia de vitamina D**, si es muy habitual encontrarla en los pacientes tras la cirugía bariátrica. Como describimos anteriormente, también suele ser muy frecuente su deficiencia en los sujetos con obesidad y sobrepeso no operados en comparación con sujetos en normopeso^(323–328).

En nuestro estudio, la vitamina D precirugía presentaba una media de 27,8 (20) ng/ml y mediana de 22,1 (RIC 15 – 35) ng/ml. Al realizar el análisis en función de la clasificación según la Endocrine Society⁽²⁷⁷⁾ en 3 categorías (deficiente < 20 ng/ml, insuficiente entre 20-29 ng/ml y suficiente > 30 ng/ml), encontramos de forma basal que el 43,1% estaba en rango de deficiencia, el 23,4% en insuficiencia y solo el 33,5% presentaba niveles suficientes de vitamina D. **Herranz et al.**⁽³²⁹⁾ realizaron un estudio de casos y controles en una población española, encontrado niveles medios de vitamina de 16,6(8,1) ng/ml en sujetos con obesidad mórbida vs 21,9(7,3) ng/ml en sujetos normopeso ($p < 0,0001$), informando de un déficit de vitamina D (deficiente e insuficiente) en el 80% de los sujetos con obesidad. En nuestros datos, el porcentaje es levemente más bajo, donde encontramos un 66,5% con déficit de vitamina D precirugía. También, **Asja y cols.**⁽³³⁰⁾ publicaron en 2014 sus datos sobre el metabolismo óseo tras gastrectomía vertical, informando de una deficiencia de vitamina D en el 80% de los sujetos de forma preoperatoria. Esta diferencia de porcentaje puede deberse a diferencias de edad, sexo, raza, estilo de vida, IMC y otros factores que interfieren en el metabolismo de la vitamina D.

Lancha y cols.⁽³³¹⁾ también informan de niveles más bajos de vitamina D prequirúrgicos en sujetos que iban a ser sometidos a BGYR y gastrectomía vertical (10,1 y 13,5 ng/ml) respectivamente, con posterior aumento de estas cifras tras el primer año postcirugía: media de 17,2(9,9) ng/ml para BGYR y 26,3(7,6) ng/ml en sujetos con gastrectomía vertical en comparación con las medias basales ($p < 0,01$), pero aun así, estaban por debajo del rango normal. Así mismo, nuestros datos también indican un aumento mínimo de los niveles de vitamina D los primeros 2 años postcirugía: basal 27,8; al año 29,5 y a los 2 años: 30,8 ng/ml. Sin embargo, a partir del sexto año de seguimiento se inicia nuevamente un descenso y hay dificultad para mantener sus valores dentro de la normalidad. Normalmente, tras la cirugía los niveles pueden aumentar al administrar suplementos, pero no suele ser suficiente para resolver los déficits creados pre y postcirugía, ni para evitar el hiperparatiroidismo secundario, así como la resorción ósea asociada⁽³³²⁾. En función de rangos de vitamina D, se visualiza en que grupo están la mayoría de los pacientes: en el primer año hubo una disminución del porcentaje de sujetos en rango por debajo de lo normal (< 30 ng/ml): al año 59,2 vs 66,5 basal. Sin embargo, el porcentaje de sujetos en rango de deficiencia (< 20 ng/ml) vuelve a aumentar a partir del segundo año postcirugía, al año; 34,2 ng/ml; 36,5% a los 2 años; 39,3% a los 3 años; 42,4% a los 4 años, llegando al 49,3% a los 5 años postcirugía, siendo máximo a los 6 años de seguimiento 51,2%. Si sumamos los sujetos en rango de deficiencia e insuficiencia encontramos que el mayor porcentaje de pacientes estaba en estas categorías, oscilando entre el 47,6 y 68,7 % a lo largo del seguimiento.

La deficiencia de vitamina D tras la cirugía, es uno de los temas más estudiados y publicados, con resultados contradictorios, siendo su prevalencia dependiente del tipo de técnica quirúrgica realizada⁽³³²⁾. Además de la intolerancia a lácteos o la gastrectomía, uno de los principales mecanismos por el que se produce esta deficiencia es por malabsorción de grasa al ser una vitamina liposoluble. Por este motivo, este déficit es más habitual en los pacientes sometidos a DBP. Nuestros datos revelan unas cifras mucho más bajas de vitamina D en los pacientes sometidos a DBP en comparación con la gastrectomía vertical: a los 6 meses; 42,1 vs 28,8 ng/ml $p=0,03$; y a los 12 meses; 40,7 vs 28,1 ng/ml $p=0,001$ y a los 18 meses; 47,1 vs 26,9 ng/ml $p=0,001$ para las dos técnicas respectivamente.

Muy pocos estudios han evaluado el estado de la vitamina D después de las técnicas restrictivas (banda gástrica y gastrectomía vertical). **DiGiorgi et al.**⁽³³³⁾ informan de una tendencia no significativa al aumento de la 25(OH)D desde el tercer mes postcirugía y mantenido hasta los 24 meses de seguimiento: deficiencia en 58% basal vs 33% a los 24 meses, siendo los niveles medios de 19,9 vs 23,9 vs 25,1 ng/ml basal, al año y a los 2 años respectivamente. **Sinha et al.**⁽³¹⁵⁾ también informaron de un aumento significativo de 25(OH)D tras cirugía bariátrica: restrictiva: basal 20,3 y al año 33,0 ng/ml vs BGYR/DBP, basal 22,1 vs 31,0 ng/ml, y aunque los niveles de 25(OH)D aumentaron de forma significativa los primeros 18 meses, habían disminuido desde su pico inicial y se mantenían por debajo de 30 ng/ml. Esto corrobora nuestros datos donde se objetiva un aumento importante de la vitamina D los primeros 12 meses de realizada la técnica restrictiva: niveles al año de 40,7 ng/ml con un pico máximo a los 18 meses de 47,1 ng/ml, en comparación con los niveles basales que eran de 27,9 ng/ml. La deficiencia inicial precirugía de vitamina D era del 64,3%, al año solo el 28% estaba en rango de deficiencia y a los 18 meses solo el 20%. En los años siguientes, al igual que los datos publicados por Sinha, empiezan a disminuir los niveles de vitamina D, presentando una mayor tendencia a estar < 30 ng/ml. **Moizé et al.**⁽³²⁵⁾ en el 2013, también aportaron datos de deficiencia tras la gastrectomía vertical, entre 66 y 85% (no expresados valores medios) tras cuatro años después de la cirugía a pesar de tratamiento con suplementación oral de calcio y vitamina D (aunque no están recogido los datos del tipo de vitamina D administrada ni la adherencia al tratamiento).

Al contrario que en las técnicas restrictivas, numerosos estudios han evaluado el estado de la vitamina D tras técnicas mixtas o malabsortivas (BGYR, DBP, entre otras), con resultados inconsistentes entre ellos. Con respecto al BGYR, **Beckman et al.**⁽³³⁴⁾ estudiaron un grupo de 20 mujeres, presentando una media de aumento de 25(OH)D de 10,2 ng/ml, basal 19,2 vs 29 ng/ml, $p < 0,001$ al año postquirúrgico. Sin embargo, **Johnson et al.**⁽²⁵³⁾ en su estudio prospectivo informan de niveles medios de 25(OH)D dentro de la normalidad en 266 pacientes sometidos a BGYR: 34 y 35 ng/ml al año y los 2 años postquirúrgico, siendo la media basal de 25 ng/ml. Cabe destacar que se informa del aporte de un multivitamínico estándar 3 veces al día en este grupo de pacientes. En nuestro estudio solo se realizó bypass gástrico en 2 sujetos, por el cual no se analizaron los datos.

Si hablamos de la deficiencia de vitamina D tras DBP existe un número más limitado de estudios. Los datos publicados por **Newbury et al., 2003**⁽²⁶⁴⁾ informa de una deficiencia (25(OH)D < 30) del 50% tras 32 meses de seguimiento, pero con cifras medias dentro de la normalidad. Los datos publicados por **Slater et al., 2004**⁽³³⁵⁾ aportan una deficiencia aún mayor tras DBP: 63% al cuarto año postquirúrgico. **Aasheim et al., 2009**⁽³³⁶⁾ realizaron un ensayo clínico sobre los niveles de vitaminas tras realización de BGYR y DBP, objetivando que tras el seguimiento los niveles de vitamina D tienden a disminuir en los pacientes con DBP ($p=0,059$), pero no aparecen descritas las cifras medias plasmáticas. Por último, **Khandalavala et al.**⁽³³⁷⁾ publicaron en 2010 un estudio sobre la prevalencia y persistencia del déficit de vitamina D tras DBP ($n=607$), con datos de un 72,3% de pacientes con 25(OH)D < 30 ng/ml postcirugía, concluyendo que los niveles de vitamina D disminuyen con el tiempo ($p=0,04$), sin encontrar una relación entre el sexo, raza o edad. Nuestros datos con > 90% de sujetos sometidos a DBP, reflejan una deficiencia entre el 52,9% hasta el 68% a lo largo del seguimiento, coincidiendo con el estudio de prevalencia y persistencia de Khandalavala. El porcentaje de sujetos deficientes en vitamina D es mayor en los sometidos a DBP en comparación con la técnica restrictiva: 12 meses (63,1 vs 28,0 %, $p=0,001$); 18 meses (64,8 vs 20,0% $p=0,001$); 24 meses (56,5 vs 31,2 %, $p=0,04$).

Los estudios comparativos del impacto de las diferentes técnicas quirúrgicas sobre el estado de la vitamina D postcirugía son limitados, además de que en los estudios que hay publicados pocos aportan información sobre los datos de dosificación y adherencia terapéutica. Estos resultados no son atribuibles solo a la intervención quirúrgica, ya que la media plasmática de vitamina D estaba descendida previo a la cirugía. Como comentamos al inicio de este apartado, uno de los mayores problemas de la deficiencia de vitamina D, es el hiperparatiroidismo secundario y sus repercusiones directas sobre el metabolismo óseo. En cualquier caso, e independiente de la técnica utilizada, es evidente que se necesita hacer un seguimiento muy estrecho de la deficiencia de vitamina D en los pacientes con obesidad mórbida pre y postcirugía. En nuestro estudio, todos los pacientes fueron suplementados según las recomendaciones de las principales directrices, y posteriormente se individualizo en función de las necesidades de cada paciente. A pesar de ello, se mantenía un alto porcentaje en rango de deficiencia de vitamina D.

En cuanto a la PTH, la población de sujetos con obesidad suele presentar hiperparatiroidismo secundario previo a la cirugía, sobre todo en relación con el déficit de vitamina D. Tras la cirugía bariátrica, estos niveles se suelen mantener elevados de forma paulatina. En nuestro estudio, de forma basal los pacientes presentaban niveles medios de PTH 66,5 (DE 33,1) pg/ml y el 41,1% de los sujetos tenía hiperparatiroidismo secundario, tras la intervención y a pesar de la suplementación recomendada con aporte de vitamina D y calcio oral, la tendencia de la PTH fue en aumento, tanto de niveles medios y como en porcentaje de sujetos con hiperparatiroidismo: al año (n=295), 79,0 pg/ml y 54,6%; a los 2 años (n=255), 96,6 pg/ml y 68,2%; a los 5 años, 110,4 pg/ml y 81,1%; a los 10 años, 99,0 pg/ml y 78,0%, respectivamente. Las cifras máximas se detectaron a los 9 años postquirúrgico: 122,1 pg/ml y 81,1% de sujetos en hiperparatiroidismo secundario.

El análisis en función del tipo de intervención quirúrgico, arroja datos de niveles medios más elevados de PTH en los sujetos sometidos a DBP en comparación con la gastrectomía vertical: a los 6 meses, 74,1 vs 51,2 pg/ml $p=0,08$; al año, 79,8 vs 71,0 pg/ml $p=0,37$; a los 2 años 98,6 vs 61,6 pg/ml $p=0,05$ y a los 5 años 111,4 vs 70,5 pg/ml $p=0,27$. En cuanto al hiperparatiroidismo secundario, también existen diferencias marcadas en función de la técnica quirúrgica: a los 6 meses, 51,2 vs 9,1% ($p=0,006$); a los 12 meses, 58,6 vs 14,8% ($p=0,000$); 18 meses, 62,2 vs 35,7% ($p=0,04$) en malabsortiva y restrictiva respectivamente. A partir de los 18 meses postcirugía, se mantienen las diferencias entre las dos técnicas, pero sin significación estadística.

Los resultados publicados sobre el hiperparatiroidismo secundario en los sujetos sometidos a técnicas restrictivas son controvertidos, unos informan sobre la normalización o no alteración de la PTH tras la cirugía, y otros sobre el aumento de HPTS tras la misma. **Ben-Porat** et al.⁽³⁰⁷⁾ en su estudio prospectivo (n=192) de pacientes sometidos a gastrectomía vertical informan cifras medias basales de PTH de 65,7 pg/ml e hiperparatiroidismo en el 52%; al año presentan una mejoría notoria de este parámetro: 37,5 pg/ml y 15,4 % en HPTS, pero en la evaluación de los 4 años vuelve a aumentar: 77,3 pg/ml y 60% en HPTS. Estos cambios pueden deberse a la modificación de la adherencia al tratamiento con suplemento de calcio y vitamina,

92,6% en el primer año postcirugía, al cuarto año solo del 33%. Informan de pérdidas importantes durante el seguimiento (en la evaluación de los 4 años n=27). En el mismo orden, **Nogués et al.**⁽³¹⁸⁾ hablan sobre GVL y sus consecuencias en el hueso, en el primer año post-gastrectomía los niveles medios de calcio, fosforo y PTH se mantuvieron dentro de los rangos de normalidad sin encontrar diferencias significativas respecto los valores basales. Así, aportan niveles medios basales de PTH de 50,1 (25,3) vs 43,8 (12,8) pg/ml a los 12 meses, y de vitamina D normales al año postquirúrgico 37,4 (19,5) ng/ml. No obstante, cabe destacar que un año de seguimiento es un tiempo muy corto para tratar el tema de los cambios en el metabolismo óseo. Los datos publicados sobre la PTH tras la cirugía bariátrica nos llevan a concluir que sus principales cambios y el aumento del porcentaje de HPTS se hace significativo a partir del primer año postcirugía, similar a los datos que encontrados en nuestra serie.

Ruiz Tovar y cols.⁽³³⁸⁾ en su estudio sobre cambios a corto y mediano plazo de la densidad mineral ósea después de la GVL, encontraron niveles medios basales de 75,3(20,8) pg/ml y el un 43% de HPTS de forma basal, con normalización de niveles medios de PTH: 45,7(10,5) y 44,6(10,6) pg/ml, (p=0,003) al año y 2 años respectivamente, refiriendo que solo el 2,4% presentaba HPTS y déficit de vitamina D al año postquirúrgico, no aportando datos a los 2 años. Una vez más tenemos datos solo a 1 año de seguimiento. En nuestra serie, como ya hemos comentado, los pacientes sometidos a gastrectomía vertical, el primer año presentan un descenso del HPTS: 14,8 vs 33,3 basal, pero posteriormente estas cifras aumentan, oscilando entre el 35,7 y 66,7% de sujetos con HPTS.

Si hablamos de DBP o técnicas malabsortivas, todos concuerdan en un mayor porcentaje de HPTS tras la misma, debido a múltiples factores ya referidos previamente. **Marceau y cols.**⁽²⁷³⁾, tras la DBP, encontraron que el único cambio hormonal persistente de forma significativa tras la cirugía fue la PTH, siendo superior a 100 pg/ml en el 22% de los sujetos. **Balsa et al.**⁽³³⁹⁾ en un estudio realizado de casos y controles en pacientes sometidos a DBP vs controles (obesos no operados) concluyeron que los sometidos a DBP presentan niveles medios más elevados de PTH y un mayor porcentaje de sujetos con HPTS: a los 2 años de seguimiento

94,6(36,4) pg/ml y 77,8% en HPTS vs 79,2(33,1)pg/ml y 55,9% en HPTS respectivamente ($p=0,0001$). **Moreira et al.**⁽³²⁸⁾ también comentaron los cambios de la PTH tras la DBP, con diferencias significativas en relación a las cifras basales; a pesar del tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, el 77% precirugía presentaba HPTS. Sobre el porcentaje de pacientes con PTH normal previo a la cirugía, el 58 % presentaba HPTS a los 2 años de seguimiento, con unas medias entre 86(56) y 119(80) pg/ml en hombres y mujeres. En el mismo orden, **Asja et al.**⁽³³⁰⁾ en su estudio de metabolismo óseo tras cirugía bariátrica reportaron datos de aumento de PTH previo la cirugía con disminución de 25(OH) D en el 80% y calcio en el 5% de los sujetos, manteniendo esta alteración durante los 3 años de seguimiento postcirugía. En nuestra serie también se encuentran datos similares, con medias de PTH basales de 66,9(34,1) pg/ml y un 41,1% de sujetos con HPTS. Estas medias y porcentajes van en aumento tras la cirugía, oscilando entre 74,1 – 115 pg/ml y 51,2 – 81,1% en HPTS a lo largo de seguimiento, alcanzando niveles máximos a los 5 años postquirúrgico: 11,4 pg/ml y 81,1% en HPTS.

Nuestra serie revela un alto porcentaje de sujetos con hiperparatiroidismo secundario precirugía, con aumento de forma mantenida durante los años de seguimiento postcirugía. Durante todos estos años de investigación sobre esta alteración se ha discutido principalmente su relación con el déficit de vitamina D (debido a la relación inversa entre la PTH y la vitamina D). Sin embargo, en los sujetos sometidos a cirugía bariátrica, esta hormona también está mediada por la malabsorción de calcio. Estos dos parámetros (vitamina D y calcio plasmático) van relacionados a la hora de hablar de HPTS tras cirugía bariátrica. Dado el importante papel de la vitamina D en la absorción del calcio, los niveles deficientes pueden empeorar aún más la absorción del calcio, disminuyendo su absorción intestinal, y como consecuencia ocasionan una disminución del calcio iónico con posterior estimulación de la síntesis y liberación de la PTH⁽²⁶³⁾. La PTH responde en segundos después de detectar una disminución del calcio; la hipocalcemia suprime rápidamente la degradación de la PTH intracelular y aumenta la cantidad de PTH intacta disponible, por lo tanto, una PTH elevada se asocia con una mayor absorción de calcio durante los periodos de baja ingesta en la dieta. Sin embargo, el efecto de la PTH sobre la absorción del calcio es indirecto, y está mediado por la capacidad de la PTH para regular el metabolismo renal de la vitamina D y controlar los niveles séricos de la hormona 1,25(OH)₂D⁽³⁴⁰⁾.

En nuestro estudio, dentro del total de sujetos que tenían HPTS, un importante porcentaje presentaba niveles suficientes de 25(OH)D, pero con niveles de calcio plasmático y corregido levemente más bajos que los sujetos con PTH normal. Por este motivo; unos niveles de calcio en rango más bajo de lo normal, pudieran explicar la alta prevalencia de HPTS en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, sobre todo en las técnicas malabsortivas, causando incertidumbre sobre la salud ósea a largo plazo en estos pacientes. Esta serie informa una prevalencia de HPTS muy elevada con porcentajes entre 54,6 – 86,6% a lo largo del seguimiento. Se encuentra la relación inversa ya conocida entre la PTH y la vitamina D, presentando los sujetos con PTH > 65 pg/ml niveles medios más bajos de esta vitamina siendo más notorio en el primer año postquirúrgico: 34,9 vs 23,9 ng/ml ($p=0,000$), manteniendo estas diferencias significativas a lo largo del seguimiento, siendo estos datos similares a la mayoría de los estudios publicados^(264,302–304).

En términos de porcentajes y rangos de vitamina D en los sujetos con HPTS, entre el 37,2 – 61,6% se encontraba en rango deficiente (25-OH-D <20 ng/ml) y entre el 11,4 – 24,8% estaban con niveles insuficientes (25-OH-D entre 20-29 ng/ml) a lo largo de los 10 años de seguimiento. Sin embargo, cabe destacar que un importante porcentaje de pacientes presentaba HPTS tras la cirugía a pesar de mantener niveles suficientes de 25(OH)D (> 30 ng/ml): al año el 27,4%, ($p=0,000$); a los 2 años 34,4% ($p=0,000$); a los 3 años aumenta a sus cifras máximas 44,0%, con descenso posterior, pero manteniéndose en porcentaje entre 15,1 a 39,5 durante el seguimiento. En este estudio, los sujetos con PTH > 65 pg/ml presentaban de forma significativa niveles más bajos de calcio plasmático en relación con los que presentaban PTH dentro de la normalidad en todas las visitas. Al año postcirugía: 8,8 vs 9,1 mg/dl; a los 5 años 8,7 vs 9,0 mg/dl; a los 10 años: 8,8 vs 9,1 mg/dl, ($p < 0,001$). Además, dentro del rango de pacientes con vitamina D normal y PTH > 65 pg/ml, también se objetivan niveles medios más bajos de calcio plasmático en todas las visitas en relación a los sujetos con PTH normal, aunque solo es significativo en los primeros 2 años postquirúrgico, posiblemente por adaptación de la malabsorción postquirúrgica: al año: 9,0 vs 9,3 mg/dl $p=0,005$; a los 2 años: 9,1 vs 9,3 mg/dl $p=0,031$; a los 4 años 9,0 vs 9,3 mg/dl ($p=0,006$).

Debido a la persistencia de HPTS en pacientes con niveles suficientes de 25(OH)D tras cirugía bariátrica, se han planteado otros mecanismos para su justificación, con varias publicaciones a favor de un descenso en los niveles de calcio sérico e iónico como causante del mismo^(262,264,273,283,302,304,341,342). Dentro de las diferentes causas se pueden citar: los cambios anatómicos postquirúrgicos, siendo la derivación biliopancreática el procedimiento más malabsortivo, lo cual conlleva a la malabsorción de calcio, que a su vez es el principal estimulador de la secreción de PTH. Esta teoría puede explicar nuestros resultados de la persistencia del HPTS a pesar de niveles normales de vitamina D tras la cirugía bariátrica.

Tardio y cols.⁽³⁰²⁾ en su serie a 5 años sobre el HPTS tras DBP (n=1.436), publicado en 2018, hablan de una prevalencia de HPTS previo a la cirugía del 28,5%, aumentado al 46,5% a los 3 meses postcirugía, disminuyendo en los primeros 6 a 12 meses con posterior aumento, alcanzando cifras del 68,6% a los 5 años postquirúrgicos. El 36,8% presentaba vitamina D < 30 ng/ml y el 18% el calcio corregido < 8,6 mg/dl (aunque no establece porcentajes de los últimos dos parámetros en el total de pacientes con HPTS). Realizaron un análisis multivariante en el que indican la deficiencia de vitamina D y cifras bajas de calcio como parámetros predictores de HPTS ($p < 0.001$). Si comparamos los datos de Tardio y cols. con los nuestros, la prevalencia de HPTS en sujetos sometidos a DBP precirugía es más elevada (42,1 vs 28,5 %), con un aumento a los 5 años del 81% vs 68,6%, pudiendo deberse a las diferencias en características de la muestra (número de sujetos, raza, edad, entre otros).

Hewitt y cols.⁽³⁰³⁾ en 2017 también estudiaron la relación de la vitamina D y el calcio iónico tras cirugía bariátrica (n=171) a 2 años de seguimiento, pero en pacientes sometidos a una técnica mixta (BGRY); el 34% presentaba HPTS previo a la cirugía. Refieren que la prevalencia de HPTS varía en función de los rangos de vitamina D, con porcentajes de hasta el 42% en sujetos con deficiencia y del 16% en sujetos con niveles normales, estando dicha asociación en relación con cifras bajas de calcio iónico ($p < 0,01$). Este mismo autor (Hewitt), en 2013⁽³⁰⁴⁾ publicó una serie a 5 años de seguimiento de HPTS en sujetos con niveles suficientes de vitamina D sometidos a bypass gástrico en Y de Roux (n=114) o cruce duodenal (n=11), presentando HPTS el 40% en BGRY y el 100% en cruce duodenal, siendo esta prevalencia elevada en

todos los niveles de vitamina D. Se estableció una asociación inversa con los niveles de calcio iónico, concluyendo que la prevalencia de HPTS a 5 años postcirugía es elevada, relacionándose de forma inversa con los niveles de calcio iónico, pero no con la vitamina D, haciendo referencia a que la suplementación de calcio utilizada fue insuficiente para compensar la malabsorción de calcio secundaria a la cirugía. Nuestros datos coinciden en parte con estas conclusiones, ya que la relación inversa observada en nuestra serie se mantiene tanto con los niveles de calcio, siendo máxima a los 4 años postcirugía (correlación de Pearson $r = -0,50$; $p = 0,000$), y de vitamina D (correlación de Pearson $r = -0,52$; $p = 0,000$), persistiendo de forma significativa en todas las visitas de seguimiento.

En 1996, **Chapin**⁽³⁴¹⁾ comprobó que tras DBP ($n = 12$), había una alta prevalencia de HPTS, atribuida a hipocalcemia y niveles normales bajos de calcio secundarios a la malabsorción de vitamina D. También **Newbury y cols., en 2003**⁽²⁶⁴⁾ hicieron un estudio sobre la depleción de calcio y vitamina D, y la elevación de la PTH tras DBP, con resultados de: 24% de los sujetos en hipocalcemia, 23,8% con niveles insuficiente de vitamina D y el 63% presentaban niveles elevados de PTH a los 36 meses postcirugía independientemente de la suplementación de calcio y vitamina D, aunque no estudiaron la relación entre ellos. También, **Marceau et al., 2002**⁽²⁷³⁾ comprobó que el único cambio hormonal persistente significativo fue la PTH elevada en el 22% de los sujetos, correlacionándose con niveles más bajos de calcio ($r = 0,29$; $p < 0,0001$) pero no con el nivel de vitamina D.

Todos los datos comentados anteriormente nos llevan a plantearnos que el aumento constante de la PTH, a partir del primer año postquirúrgico, no solo se relaciona con la malabsorción de calcio y vitamina D, sino también con una probable mala adherencia a la suplementación prescrita, y menos con el estado subóptimo de vitamina D^(35,280,343). La evidencia de la mala absorción de calcio pudiera ser detectada midiendo la excreción del calcio urinario, pero no se ha realizado en esta investigación. En nuestro estudio, aunque los pacientes estaban en tratamiento suplementario con calcio en función de las necesidades, se objetivó la persistencia del HPTS, lo que puede sugerir que se necesita un mayor aporte de la suplementación o que la adherencia no ha sido la adecuada. Señalar que una de las limitaciones es no haber

recogido el cumplimiento de la suplementación de calcio y vitamina D al tratarse de un estudio retrospectivo. Otro punto a valorar es la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en los sujetos con obesidad mórbida previo a la cirugía, ocasionando un HPTS (ya descrito al inicio de la discusión).

Al valorar si la PTH presentaba alguna relación en función de la característica de la muestra, en nuestro estudio no existían cambios significativos con la edad y sexo. En cuanto a los cambios con el peso, se establecieron cambios significativos de la PTH en relación al PPIMC y PPSP, presentando los pacientes con PTH > 65 pg/ml un menor porcentaje de IMC perdido y del sobrepeso perdido en comparación con los sujetos con PTH < 65 pg/ml ($p < 0,01$). Esta relación se observa principalmente el primer año de seguimiento para el PPIMC (3 meses), 43,5 vs 51,5% ($p = 0,000$); 6 meses, 54,3 vs 65,5% ($p = 0,000$); a los 9 meses, 63,0 vs 72,3% ($p = 0,007$); al año, 69,1 vs 75,1% ($p = 0,005$), y los 2 primeros años para el PPSP (3 meses), 39,6 vs 46,6% ($p = 0,001$); 6 meses, 49,1 vs 59,4% ($p = 0,000$); a los 9 meses, 57,1 vs 65,2% ($p = 0,006$); al año, 62,8 vs 67,8% ($p = 0,009$). Con estos hallazgos, quedaría por explicar si la pérdida ósea tras la cirugía bariátrica se debe a una adaptación de la reducción del peso y/o si existen mecanismos adicionales relacionados con la cirugía como es la malabsorción y los cambios hormonales que pueden contribuir a este proceso. Los datos de aumento de la fosfatasa alcalina en este estudio inclinarían la balanza a una mayor tasa de recambio óseo en los pacientes con HPTS. **Guglielmi et al. 2018**⁽³⁴⁴⁾ encontraron cambios de la PTH relacionados a la pérdida de peso post-bariátrica como una posible respuesta adaptativa a la carga esquelética. Relacionan la pérdida de peso con una mayor disminución de los niveles de PTH, independiente de los niveles de vitamina D a los 6 meses postquirúrgico.

En nuestro estudio se objetiva una relación significativa de la PTH con los parámetros de metabolismo óseo (β -Crosslaps y osteocalcina). Los sujetos con PTH > 65 pg/ml presentan cifras más elevadas de estos dos parámetros en todas las revisiones postcirugía, pero estos cambios solo son significativos con la osteocalcina. Niveles medios de osteocalcina (ng/ml) en sujetos con PTH > 65 vs PTH < 65 pg/ml: basal 21,3 vs 17,1 ($p = 0,000$); al año, 49,4 vs 41,4 ($p = 0,000$); a los 2 años, 47,2 vs 39,9 ($p = 0,004$); a los 5 años: 43,1 vs 35,3 ($p = 0,027$) respectivamente. En nuestro estudio el análisis de regresión lineal multivariante de la PTH con sus posibles factores

moduladores (edad, sexo, PPIMC, calcio, fosforo y 25(OH)D) se asocia con diferentes variables durante los años de seguimiento: el primer año postquirúrgico se demuestra una asociación de la PTH (R^2 0,08, F 2,28 y $p=0,03$) con los niveles de fosforo (β -0,177 $p=0,022$). A los 2 años tras la cirugía los cambios de la PTH variables (R^2 0,23, F 7,913 y $p=0,00$) son dependiente de 3 variables: calcio (β -0,301 $p=0,000$), fosforo (β -0,182 $p=0,014$), y 25(OH)D (β -0,247 $p=0,001$). A los 5 años postcirugía, los cambios de la PTH continúan siendo dependientes del calcio, el fosforo y la vitamina D (R^2 0,21, F 5,372 y $p=0,000$).

Como últimos parámetros óseos, y no por ello menos importante, tenemos la **osteocalcina y β -Crosslaps**. En este estudio se utilizaron varios marcadores de remodelado óseo: como marcadores de formación, fosfatasa alcalina total ya descrita previamente y la osteocalcina, y como marcadores de resorción, la forma β isomerizada del telopéptido plasmático (β -Crosslaps). Se conoce que, tras la cirugía bariátrica, existe un marcado aumento de los marcadores de remodelado óseo, con incrementos que oscilan entre el 39 y 319% dependiendo del tipo de intervención (mayor aumento en las técnicas malabsortivas). Los marcadores más aumentados de resorción ósea suelen ser los telopéptidos del colágeno tipo 1, mientras que el marcador de formación como la osteocalcina presenta un aumento de menor magnitud tras 12 meses de la intervención quirúrgica(345). **Granado-Lorencio et al.**⁽³⁴⁶⁾ en su investigación publicada en 2010 comenta que el incremento observado en los marcadores de recambio óseo suelen estar presentes independientemente del tipo de procedimiento quirúrgico realizado.

Nuestros datos corroboran este aumento, con cambios importantes desde los primeros tres meses postcirugía, el **β -Crosslaps** aumenta sus niveles medios de 0,28 vs 0,80 ng/ml, diferencia media de 0,57, aumento del 285%, presentando el 88% niveles más alto de lo normal (normal hasta 0,49 ng/ml). En comparación con los niveles basales, el aumento máximo lo presentan a los 6 meses postquirúrgico (media de 0,88 ng/ml y 314%, con un 96,8% por encima de niveles normales), manteniendo este aumento hasta el primer año; desde entonces se mantiene en porcentajes de aumento entre 214 y 292% y entre 59,5 y 87,4 % por encima de niveles normales. **La osteocalcina** también presenta un aumento importante tras la cirugía, pero con mayor tiempo en aumento (hasta los 18-24 meses), con una diferencia máxima media con

respecto a la basal de 27,9 ng/ml a los 18 meses: basal 18,8 vs 46,7 ng/ml a los 18 meses, aumento el 248%, con un 90% de sujetos con niveles más alto del valor normal (> 26 ng/ml). En cuanto al tipo de intervención quirúrgica, estos dos parámetros aumentan indistintamente la técnica utilizada, pero el aumento es más notorio en los sometidos a DBP en comparación con la restrictiva. β Crosslaps (ng/ml): basal 0,2 vs 0,38 ($p=0,026$); al año 0,8 vs 0,6 ($p=0,008$); a los 2 años: 0,7 vs 0,5 ($p=0,027$). Osteocalcina (ng/ml): basal 18,4 vs 22,0 ($p=0,05$); al año, 46,7 vs 34,0 ($p<0,01$); a los 2 años, 45,6 vs 33,0 ($p<0,01$).

Luger et al., 2018⁽³²²⁾ en su estudio sobre los cambios del metabolismo óseo tras BGYR en sujetos con suplementos de vitamina D, observaron un aumento de la osteocalcina (ng/ml): basal 17,1 vs 36,2 ($p=0,001$) a los 6 meses y 41,1 a los 12 meses ($p=0,0001$). En nuestro estudio, los niveles medios de basal eran más altos, pero el porcentaje de aumento durante el seguimiento fue similar. También hacen referencia a niveles más bajos de osteocalcina en los sujetos con niveles deficientes de vitamina D, en nuestros estudios hubo diferencia de medias de osteocalcina ni β -Crosslaps en los diferentes rangos de vitamina D. Estos datos se pueden traducir en una alta prevalencia de elevación de marcadores óseos tras 12-18 meses postquirúrgico. **Turcotte et al., 2019**⁽³⁴⁷⁾ estudiaron los efectos de la DBP en los diferentes marcadores óseos en una muestra pequeña ($n=16$), con resultados de aumento de la osteocalcina del 69% a partir del tercer mes postcirugía y a los 12 meses del 164% ($p<0,0001$). Nuestros datos reportan un aumento importante en las dos técnicas (restrictiva y malabsortiva) pero siendo mayor de forma significativa los primeros 2 años postquirúrgico en los sometidos a DBP: aumento de osteocalcina del 170 % a los 3 meses y de 253% al año postquirúrgico. Existen unas diferencias marcadas en el porcentaje de aumento de nuestros datos en comparación con los de Turcotte, probablemente debido a las características de la muestra, y a un mayor número de sujetos estudiados en este estudio ($n=266$).

Granado et al., 2010⁽³⁴⁶⁾ analizaron los cambios de los marcadores óseos y vitamina liposolubles tras la cirugía bariátrica ($n=85$ con BGYR y $n=65$ con DBP) informando niveles elevados de osteocalcina y β -Crosslaps mantenidos en el tiempo e independiente de la técnica quirúrgica de forma significativa. El aumento principal fue

durante los primeros 24 meses con tendencia a un leve descenso en las revisiones siguientes. β Crosslaps (ng/ml); basal 0,30 vs 0,57 al año (0,58 para BPD y 0,58 en BGYR), y osteocalcina (ng/ml); basal 16 vs 24 al año (26 en BPD y 22 en BGYR). Nuestros datos también muestran un leve descenso a partir de los 2 años postquirúrgico, en probable relación con una estabilidad en el peso, la suplementación de vitaminas y calcio, y probable adaptación fisiológica. Con respecto a la técnica quirúrgica se realiza la comparación con gastrectomía vertical, siendo los valores más elevados en los sometidos a DBP, pero en las dos técnicas se mantenían un aumento importante tanto de la osteocalcina (restrictiva, 22,0 basal vs 37,0 al año; malabsortiva, 18,4 basal vs 46,7 al año, $p < 0,01$), como de β -Crosslaps (restrictiva basal, 0,38 vs 0,6 al año; malabsortiva basal 0,26 vs 0,80 al año $p = 0,008$). También se comprobó un leve descenso y estabilidad de las cifras de estos dos parámetros tras los 2 años postquirúrgico.

Yu y cols.⁽²²⁰⁾ aportaron datos de marcadores del metabolismo óseo en sujetos sometidos a BGYR (n=30) vs controles. El β -Crosslaps aumentó hasta un 220% tras 6 meses postquirúrgico, permaneciendo elevado hasta los 12 meses en comparación con el grupo control ($p < 0,0001$). **Sinha y cols.**⁽³¹⁵⁾ también publicaron datos sobre el aumento de los marcadores óseos tras cirugía bariátrica (gastrectomía vertical, BGYR y DBP), refiriendo que los marcadores, tanto de resorción como de formación ósea, se incrementaron en 3 meses ($p < 0,05$), manteniéndose elevados durante los primeros 18 meses. La osteocalcina aumentó el 315% a los 3 meses, permaneciendo significativamente elevada hasta los 18 meses. Nuestros datos corroboran los publicados por estos 2 autores.

En 2009, **Balsa et al.**⁽²²⁹⁾ también estudiaron el HPTS, metabolismo óseo y la pérdida de peso tras cirugía bariátrica (63 con DBP vs 34 controles). Asociaron niveles más altos de PTH y osteocalcina en el grupo de cirugía bariátrica en relación al grupo control. En el análisis multivariante la PTH ($\beta = 0,42$, $p = 0,0002$) y el PPIMC ($\beta = 0,24$, $p = 0,02$) predecía de forma significativa los niveles de osteocalcina ($r^2 = 0,33$, F 9,56, $p < 0,001$). En nuestro multivariante, la PTH ($\beta 0,228$ $p = 0,021$) y el PPIMC ($\beta 0,192$ $p = 0,044$) también predicen de forma significativa los niveles de osteocalcina ($R^2 0,098$, F 2,067 y $p = 0,063$).

En esta investigación, los niveles más altos de PTH están relacionados con niveles más elevados en los marcadores óseos, Los sujetos con PTH > 65 pg/ml presentan cifras más elevadas osteocalcina y β -Crosslaps en todas las revisiones postcirugía, pero estos cambios solo son significativos con la osteocalcina. Niveles medios de osteocalcina en sujetos con PTH > 65 vs PTH < 65 pg/ml: basal, 21,3 vs 17,1 ($p=0,000$); al año, 49,4 vs 41,4 ($p=0,000$); a los 2 años, 47,2 vs 39,9 ($p=0,004$); a los 5 años, 43,1 vs 35,3 ($p=0,027$) respectivamente. Aunque en algunos estudios no parece estar clara su asociación (210,211,328). Además, se describe el cambio de los marcadores óseos indistintamente la técnica: restrictiva, mixta y malabsortiva como ya hemos comentado anteriormente. Aunque el motivo de este marcado aumento del remodelado óseo no está del todo aclarado, es posible que sea debido a múltiples causas. En este sentido, el cambio en el peso es uno de los factores que puede guardar relación con el aumento de estos marcadores como comentan **Fleisher et al.**⁽²¹¹⁾ y **Moreira et al.**⁽³²⁸⁾ en sus investigaciones, lo cual confirmaría la importancia del efecto de la carga mecánica sobre el remodelado óseo(247,339,348). Sin embargo, en nuestro estudio no se objetivó una relación con el PPIMC ni el PPSP. Otros factores influyentes adicionales serían el déficit de calcio y vitamina D y el frecuente aumento secundario de la PTH, lo cual podría contribuir al aumento del remodelado óseo como describen nuestros datos.

El nivel subóptimo de vitamina D es actualmente una condición común en la población general y particularmente en los obesos, aumentando su deficiencia de forma postquirúrgica, **Handzlik et al.**⁽³⁰⁶⁾ encontraron tasas de hasta 63% de déficit de vitamina D y elevación de PTH del 69% tras 4 años de BPD y 10 años tras BGYR, por lo cual no es sorprendente que el recambio óseo aumente en el primer año postquirúrgico. Otros cambios hormonales secundarios a la disminución de la grasa corporal, y por lo tanto a las hormonas producidas por los adipocitos (leptina y adiponectina), o los péptidos intestinales, podrían influir en el incremento del remodelado óseo⁽³⁴⁵⁾. **Folli et al.**⁽²¹³⁾ también comentaron en su revisión sobre el metabolismo óseo tras la cirugía bariátrica, que estos cambios son independientes del tipo de técnica, ya que tanto la restrictiva como la malabsortiva disminuyen la producción de ácido en el estómago, pudiendo dicha alcalinización impedir la absorción fraccional del calcio y de otros nutrientes.

5.5. Cambios en los valores densitométricos

A pesar de la reducción significativa en el peso corporal y las comorbilidades tras la cirugía bariátrica, la evidencia creciente sugiere que puede aumentar la fragilidad ósea y el riesgo de fracturas al acelerar la pérdida ósea^(210,349). Se ha descrito que la pérdida de peso no quirúrgica del 10% en sujetos obesos se asocia a una pérdida ósea del 1-2% medida por densitometría⁽³⁰¹⁾ y un mayor riesgo de fracturas óseas⁽²⁷¹⁾. Los estudios prospectivos publicados hasta la fecha sugieren que la pérdida ósea significativa es secundaria a la pérdida de peso postquirúrgica^(217,350). Pueden existir numerosas explicaciones plausibles, como la descarga mecánica, la deficiencia de nutrientes y las alteraciones neurohormonales, aunque la evidencia directa en esta población es aún preliminar^(213,214).

Como comentamos en los apartados anteriores, los estudios publicados sobre el metabolismo óseo tras la cirugía bariátrica han demostrado cambios postoperatorios notables en los marcadores óseos, con aumento de hasta un 300% en los marcadores de resorción y de hasta el 100% en los marcadores de formación tras un año postquirúrgico y que permanecen elevados hasta 2 años después, momento en el cual el peso se estabiliza. Este marcado aumento de los marcadores sugiere cambios en el modelado de resorción con cambios en la densidad mineral ósea. Todas las técnicas quirúrgicas (restrictiva, mixta, malabsortiva) pueden influir en los resultados óseos postoperatorios, por los cambios ocasionados en la pérdida de peso y los fisiológicos en el tubo digestivo. Los datos respecto a la relación entre las técnicas quirúrgicas y la densidad mineral ósea se han analizado en múltiples estudios, centrado principalmente en BGYR y medición de los resultados densitométricos en diferentes tiempos postoperatorio. Un menor porcentaje se ha realizado en DBP (disminución de realización) y gastrectomía vertical (procedimiento más reciente).

Gastrectomía vertical: los datos sobre el metabolismo óseo tras gastrectomía vertical son escasos, y los pocos estudios publicados presentan un corto tiempo de seguimiento (6 a 24 meses). Tras la realización de esta técnica la densidad mineral ósea parece disminuir, sin embargo, los resultados son contradictorios y limitados, probablemente por un pequeño tamaño muestral, corta duración de los estudios, falta de diseño prospectivo y/o uso exclusivo de la densitometría.

Nogues et al.⁽³¹⁸⁾ compararon la pérdida de masa ósea mediante densitometría (n=8 GVL vs n=7 BGYR), observando una pérdida significativa de masa ósea en los 2 grupos, tanto en columna lumbar como en cadera, al año de la intervención, siendo menor la pérdida en los sometidos a GVL: columna lumbar, 4,6% vs 6,3% (p=ns); cadera 8,3 vs 10,8% (p=ns). Al igual que Nogues, **Ivaska y cols.**⁽³⁵¹⁾ mencionan que no hubo cambios significativos en la densidad mineral ósea en 46 sujetos (21 con BGYR y 25 con GV). En nuestro estudio la pérdida de masa ósea en los 2 grupos fue: columna lumbar (-6,7%): basal 1,23(0,18) vs 1,16(0,15) g/cm² al año. Cadera (-9,6%), basal 1,15(0,16) vs 1,04(0,12) g/cm² al año. La disminución de la densidad lumbar al año fue similar tanto en GV como en DBP (1,10 vs 1,16 respectivamente). Sin embargo, en cadera total tenían una menor pérdida los sometidos a GV vs DBP: 6,1 vs 11,2 % (p=ns).

Pluskiewicz et al.⁽³¹⁰⁾ estudiaron 29 mujeres tras gastrectomía vertical, encontrando una disminución significativa de la densidad mineral ósea en columna lumbar del 1,24%, cuello femoral del 6,99% y cadera total del 5,18% a los 6 meses postquirúrgico. Nuestros datos al año tras la cirugía revelan pérdidas: columna lumbar 6,3%; cuello femoral, 7,4% y en cadera total de 9,6%. En los sujetos sometidos a GV: columna lumbar 6,9%, cuello femoral, 4,1 % cadera total 6,1% (p=ns). La pérdida de masa ósea es mayor comparada con la serie de Pluskiewicz.

Bredella et al., 2017⁽³⁵²⁾ estudiaron una muestra de 21 sujetos (GV=10, BGYR=11) con resultados de disminución significativa de la densidad mineral ósea de la columna lumbar en los dos grupos tanto pre como postquirúrgica, pero no fueron significativos entre los grupos (p=0,3). En cuello femoral y cadera total si hubo un mayor descenso de la densidad (T-score) al año postcirugía en los sujetos con BGYR: cadera total: -0,9 vs GV -0,5 y cuello femoral, -0,9(0,5) vs -0,4(0,4) (p<0,04). Nuestros resultados marcan un descenso de la T-score menor en sujetos con GV vs DBP: columna lumbar: GV: -0,69 vs DBP: -0,54; cuello fémur, -0,31 vs -0,84; cadera -0,45 vs -1,11. Aunque las diferencias son marcadas, los datos no fueron significativos, probablemente por la disparidad en la muestra de los 2 grupos.

Ruiz Tovar et al.⁽³⁵³⁾ plantearon resultados diferentes (n=42), refiriendo que los valores medios de la densidad mineral ósea para la columna lumbar aumentaron de forma progresiva, siendo significativo los primeros 2 años postcirugía en sujetos sometidos a gastrectomía vertical (+5,7% al año y +7,9 a los 2 años), siendo totalmente contrario al resto de publicaciones y a los datos encontrados en nuestra serie. Por eso mencionábamos previamente la gran disparidad de los resultados sobre la densidad mineral ósea en los sujetos sometidos a gastrectomía vertical. Se necesitan estudios prospectivos más amplios para dilucidar los cambios en la densidad ósea que ocurren después de gastrectomía vertical.

Bypass Gástrico en Y de Roux: existen muchos datos sobre el metabolismo óseo tras el BGYR, probablemente porque es la técnica más utilizada. Los estudios sobre el efecto en el hueso indican una reducción significativa de la densidad mineral ósea en el esqueleto axial el primer año postquirúrgico, demostrado por densitometría y tomografía asociado a un aumento de los marcadores de recambio óseo. Al ser una técnica de componente mixto puede provocar una disminución de la absorción de calcio, deficiencia de vitamina D y acompañado de un HPTS⁽³⁰⁷⁾. **Gagnon et al.**⁽²⁹⁶⁾ en su estudio sobre la salud ósea tras cirugía bariátrica recoge datos sobre las diferentes técnicas. En lo que respecta al BGYR, informa sobre la magnitud de la pérdida de densidad mineral (g/cm^2) en fémur proximal, con disminución del 6 al 11% tras un año postquirúrgico, lo cual equivale a la masa ósea que podría perder una mujer tras los primeros años de postmenopausia. Así mismo, tras realizar el estudio con tomografía también informa de la disminución de la masa ósea, aunque de menor magnitud en comparación con la densitometría (a los 2 años del 7% en comparación con controles no quirúrgicos)^(350,352). En nuestra serie solo se había realizado BGYR en 2 pacientes por el cual no se pueden sacar datos concluyentes. Si comparamos con los sujetos en los que se realizó DBP, nuestros datos informan una pérdida en columna lumbar de -5,7% al año y de -8,7% a los 2 años en columna lumbar, cuello femoral la pérdida fue más elevada -10,9 % al año y del -14,6% a los 2 años, y en cadera total -9,7% al año y de -11,3% a los 2 años, siendo más elevadas que en los datos presentados tras BGYR.

Derivación biliopancreática: previo a este procedimiento ya se estiman cifras del 50% de déficit de vitamina D y del 60-80% con HPTS, precisando mayor suplementación de calcio y vitamina D, y se ha documentado una mayor incidencia de enfermedad ósea metabólica (casi 75%) tras 1 – 5 años de realizada la DBP⁽³⁰¹⁾. Con respecto a los cambios en la densitometría, hay pocos estudios en esta técnica ya que cada vez se realiza con menor frecuencia. Nuestra serie incluyó un total de 319 sujetos sometidos a DBP con seguimiento a más de 10 años, pero los cambios significativos de los datos densitométricos solo se analizaron durante los primeros 3 años de seguimiento, debido a la pérdida de pacientes a lo largo del seguimiento, la cual es una de las principales limitaciones de un estudio retrospectivo. Objetivamos un descenso constante tanto de la densidad como de la T-score en todos los sujetos a nivel de columna lumbar, cuello femoral y cadera total.

Tsiftsis et al., 2009⁽³²¹⁾, estudiaron los cambios óseos en 52 pacientes (mujeres sanas vs mujeres premenopáusicas) suplementando con vitamina D y calcio en los dos grupos. Reportan datos disminuidos de la densidad ósea (T-score) de la columna lumbar similar en ambos grupos de forma basal: 0,86(0,9) vs 0,58(1,4) con descenso significativo al año: -0,12 vs -0,18 al año postquirúrgico ($p < 0,01$), sin atenuarse con suplementos de calcio a dosis altas. En nuestro estudio, la densidad ósea (T-Score) de columna normal también estaba disminuida de forma preoperatoria en los sujetos sometidos a DBP, 0,31(1,3), con descenso al año postquirúrgico, -0,23(1,2), disminución media de -0,539.

Marceau et al. en 2002⁽²⁷³⁾, comprobaron sobre los cambios óseos tras DBP en 33 sujetos observando una leve disminución de la densidad mineral ósea de columna lumbar a los 4 y 10 años postcirugía, con estabilidad en cadera total, pero estos resultados fueron heterogéneos con disminución y posterior aumento de la densidad ósea, concluyendo que, tras 10 años de la DBP, la densidad mineral ósea no cambió en la cadera y disminuyó solo un 4% en la columna lumbar.

Abbasi y cols.⁽³⁵⁴⁾ estudiaron un total de 136 sujetos sometidos a DBP, el 12,5% (n=17) presento T-score en rango de osteoporosis (-2,5) y 39,7% (n=54) estaba en rango de osteopenia (entre -1,0 y -2,5). Dentro de los sometidos a DBP en nuestra

muestra: de forma basal el 18,5% presentaba osteopenia en columna lumbar (total de sujetos con densitometría, 81), en la revisión de los 12 meses (total de sujetos con densitometría, 104): 23,1% presentaba osteopenia y 4,8% tenía osteoporosis. En cadera, de forma basal ningún sujeto presentaba osteopenia y osteoporosis, a los 12 meses postcirugía el 14,0% presentaba osteopenia.

En 2015, **Liu y cols.**⁽²⁹⁷⁾ realizaron un metaanálisis sobre el metabolismo óseo en los sujetos sometidos a cirugía bariátrica, englobando todos los tipos de técnicas quirúrgicas. Informaron un descenso en la densidad mineral ósea tras las mismas: diferencia de media, -0,08, IC95% -0,13, -0,04 ($p=0,00001$) tanto en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. Pero no hace distinción en función del tipo de intervención ni tiempo de seguimiento.

Nuestros datos globales (técnica restrictiva y malabsortiva) sugieren la disminución de la densidad mineral ósea (gr/cm^2 y T-score) en columna lumbar, cadera total y cuello femoral. **En columna lumbar** es donde se producen mayores cambios en la densidad: basal, $1,23 \text{ gr}/\text{cm}^2$ y T-score 0,29; al año $1,16 \text{ gr}/\text{cm}^2$ y T-score -0,25; a los 2 años $1,14 \text{ gr}/\text{cm}^2$ y T-score -0,42, (diferencia de media: $-0,07 \text{ gr}/\text{cm}^2$, IC95% 0,02 - 0,12) y T-score -2,05 (diferencia de media 0,54, IC95% 0,15 – 0,93) al año postquirúrgico. Previo a la cirugía, el 18,5% tenían niveles densitométricos en rango de osteopenia, aumentando al 23,1% al año, 31,6% a los 2 años y hasta el 57,1% al tercer año postquirúrgico. En cuello femoral y cadera total, los cambios en la densidad son un poco menor que en la columna, y aumento del porcentaje de sujetos en rango de osteopenia: fémur, basal 5,0 vs 85,7% / cadera, 0,0 vs 57,1% a los 3 años postquirúrgicos.

La columna lumbar muestra una correlación de la T-score L1 – L4 ($r^2=0,24$, $F=2,20$ y $p=0,033$) de forma negativa con la edad (β -0,325 $p=0,009$) a los 12 meses postquirúrgico y con la PTH a los 2 años postquirúrgico (presentando niveles más altos de PTH los sujetos con osteoporosis (163,0 ng/ml vs 76,7 con T-score normal), $p=0,018$). En el cuello femoral (T-score) mostró relación con la edad, siendo mayores los sujetos que presentaban T-score en rango de osteopenia (51,0 vs 42,7 años, $p=0,043$), y con el β Crosslaps, estando más aumentado en los sujetos con osteopenia

y/o osteoporosis, $p < 0,05$. El único parámetro en nuestros datos que demostró una relación con la pérdida ponderal, fue la cadera total, correlacionándose la T-score ($r^2=0,52$, $F=2,62$ y $p=0,012$) con el PPSP ($\beta -0,522$ $p=0,023$). En cadera total, también existían unos niveles medios mayores de β -Crosslaps en los sujetos con osteopenia (1,0 vs 0,82, $p=0,014$). **Abbasi et al.**⁽³⁵⁴⁾ informaron en su estudio sobre la correlación positiva de los niveles de calcio y 25(OH)D con la densitometría, la PTH y la fosfatasa alcalina se correlacionaron de forma negativa, describiéndolo como un reflejo de la presencia de HPTS y aumento de la actividad osteoblástica. **Balsa et al.**⁽³³⁹⁾ encontraron una relación negativa entre la densidad mineral ósea de la columna lumbar con la osteocalcina y telopéptido C ($r=-0,38$, $p=0,002$ y $r=-0,30$, $p=0,02$, respectivamente). Al igual que Balsa, **Luger et al.**⁽³²²⁾ también comentaron asociación de los cambios de la densidad mineral ósea y la osteocalcina ($r=-0,572$, $p=0,0009$), pero no encuentra relación entre la pérdida de peso con los cambios densitométricos.

Según los datos comentados, la disminución de la masa ósea suele ser más marcada durante el primer año de la intervención que es cuando existe la mayor pérdida ponderal. En cuanto a si existe o no correlación entre los cambios de la masa ósea y la pérdida ponderal, en nuestra serie hemos encontrado relación solo en la cadera total (T-score) al año postquirúrgico la cual es una zona de mayor carga mecánica. Sin embargo, la afirmación de que el descenso de la densidad mineral ósea se atribuida enteramente a la pérdida de peso continúa siendo controvertida. Es importante destacar, que la evaluación de la relevancia clínica de los cambios óseos tras la cirugía bariátrica puede verse obstaculizada por la obesidad y las limitaciones de las imágenes de la densitometría para analizar el esqueleto axial y los cambios relacionados a la pérdida ponderal en esta población⁽³⁵³⁾. Por ejemplo, la mayoría de los equipos que se utilizan en la práctica clínica habitual no soportan el peso de individuos con obesidad mórbida, por lo que en muchas ocasiones su utilización se ve limitada al antebrazo que es una localización con escasa repercusión clínica en este proceso. Por otro lado, cuando se producen cambios muy marcados en el peso corporal, la precisión y exactitud de las mediciones por densitometrías disminuyen y pueda dar lugar a errores⁽³⁵⁵⁾.

VI. Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones, destacan el diseño retrospectivo del estudio con las desventajas asociadas en cuanto a la pérdida de sujetos a largo plazo y la interpretación de los resultados. La poca adherencia de los pacientes al seguimiento postquirúrgico parece ser un dato común en los estudios de seguimiento a largo plazo en cirugía bariátrica. Además, durante el seguimiento la serie ha experimentado cambios en el abordaje quirúrgico, y también los resultados debido a la curva de aprendizaje de los cirujanos, endocrinólogos y restos de especialistas asociados.

Otro aspecto a tener en cuenta es que, a pesar de las pautas de suplementos nutricionales según las directrices y el ajuste en función de las necesidades del paciente, no se recogen datos sobre la cantidad administrada o cumplimiento terapéutico de la suplementación de calcio y vitamina D. Conociendo el efecto negativo que pueden causar el déficit de estos dos componentes en el metabolismo óseo. Esta limitación es muy habitual encontrarla en el resto de trabajos publicados.

La ausencia de variables que ayudan a interpretar de mejor forma los resultados sobre el cambio en el metabolismo óseo: datos sobre 1,25(OH)D, las concentraciones de calcio urinario, de fosfatasa alcalina ósea y de telopéptidos urinario, así como de hormonas implicadas en la obesidad como la grelina y leptina. Tampoco se evaluaron variables determinantes de la salud ósea, como la exposición a estrógenos en el sexo femenino, estado de premenopausia o menopausia, la toma de fármacos que puedan causar daño en el hueso u otras causas de enfermedades óseas primarias y secundarias.

Otra limitación es la pérdida de datos en la realización de la densitometría ósea. Hubo un importante número de pérdidas tanto en la realización basal como en el seguimiento, limitando así los resultados de comparación y a largo plazo, La cual nos dificultó determinar el mecanismo biológico subyacente en la asociación entre la cirugía bariátrica y las fracturas óseas. También reseñar el escaso número de cirugías restrictiva y el menos tiempo de seguimiento, que no nos permite comparar la tasa de fracturas, ya que en los sujetos sometidos a DBP el aumento de fracturas se producen a partir del séptimo año postquirúrgico, que es cuando ya no se tiene seguimiento de las GV (solo a 5 años).

VII. Ventajas del estudio

A pesar de ser un estudio prospectivo (nivel III en la escala de evidencia), a partir de los resultados obtenidos se podrían plantear nuevas líneas de investigación y estudios prospectivos. Es importante destacar que se realiza una comparación entre cirugía restrictiva (gastrectomía vertical) y cirugía malabsortiva (DBP), siendo muy pocas las series publicadas que comparan estas dos técnicas.

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentra que describimos una cohorte y un buen número de pacientes de un solo centro con cirugía restrictiva y malabsortiva, siendo esta última la que puede ocasionar mayores problemas en el metabolismo del hueso. Además, se describe la evolución de los parámetros de PTH, 25(OH)D y calcio sérico a largo plazo (más de 10 años de seguimiento), existiendo pocas series con un seguimiento a tan largo plazo.

A pesar de las limitaciones:

- Se estimó la incidencia de fracturas durante un largo periodo de seguimiento en mujeres y hombres tras la cirugía bariátrica.
- Se describió un análisis específico del sitio de fractura, objetivando una mayor frecuencia en los sitios típicos de fracturas osteoporóticas, principalmente en columna vertebral y en miembros superiores,
- Y se observó una relación positiva entre el aumento de la PTH, β -Crosslaps y el riesgo de fractura.

VIII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se observó un riesgo aumentado de fracturas óseas en los pacientes sometidos a DBP en comparación con la población general, con una incidencia de 19,6 por 1000 personas-año y una prevalencia de 13,4%. La tasa absoluta de fracturas progresó en función del tiempo de evolución, con un mayor riesgo de fracturas a partir de los 10 años de seguimiento. El patrón de fracturas óseas presentada en esta muestra ocurrió en zonas típicas osteoporóticas.
2. La cirugía bariátrica ha demostrado eficacia en la pérdida de peso, todos los pacientes en esta serie perdieron peso de forma significativa a lo largo del periodo de seguimiento, cumpliendo los objetivos recomendados, presentando una mayor pérdida ponderal el primer año tras la cirugía.
3. El nivel subóptimo de vitamina D es actualmente una condición común en la población general y particularmente mayor en los obesos. Se informa de una tasa de deficiencia del 64% (definida como un nivel de 25(OH)D <30 ng/ml) entre la población adulta. Estas observaciones están en línea con los datos de este estudio, hasta el 66,5% de los pacientes tenían déficit de vitamina D y el 41,1% tienen PTH elevada previo a la intervención.
4. A pesar de la suplementación con calcio y vitamina D, se han producido alteraciones importantes en el metabolismo óseo. Se ha revelado una elevada prevalencia de HPTS tras la cirugía bariátrica (tanto en gastrectomía vertical como en la derivación biliopancreática), siendo mayor en esta última, en relación con el déficit de 25(OH)D y niveles significativamente más bajos de calcio plasmático. Por lo cual, unos niveles de calcio límite bajo dentro de lo normal pudieran explicar la alta prevalencia de HPTS después de la cirugía bariátrica, causando incertidumbre sobre la salud ósea a largo plazo en estos pacientes.
5. Existe una alteración importante de los marcadores del metabolismo óseo tras la cirugía, tanto de resorción como de formación (β Crosslaps, fosfatasa alcalina y osteocalcina), más marcado los primeros dos años tras la cirugía. Dicha alteración se relacionó con una disminución de la densidad mineral ósea desde

el primer hasta el tercer año postquirúrgico, siendo la columna lumbar el sitio de mayor cambio.

6. En cuanto a los cambios en la densitometría ósea tras la cirugía bariátrica, nuestra serie sugiere una disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar, cadera total y cuello femoral indistintamente de la técnica. Siendo la columna lumbar la zona de mayor disminución. Sin embargo, los sujetos sometidos a técnicas restrictivas presentan menos pérdida de masa ósea en cadera total.
7. Los cambios en la masa ósea son más marcados durante el primer año tras la intervención, siendo este periodo de tiempo el de mayor pérdida ponderal. En cuanto a si existe o no correlación entre los cambios de la masa ósea y la pérdida ponderal, en nuestra serie hemos encontrado relación solo en la cadera total (T-score) al año postquirúrgico, siendo una zona de mayor carga mecánica. Sin embargo, la afirmación de que el descenso de la densidad mineral ósea se atribuida enteramente a la pérdida de peso continúa siendo controvertido

En función de los hallazgos de este estudio y en concordancia con las demás series revisadas, existe la necesidad de optimizar los niveles de calcio y vitamina D después de la cirugía bariátrica, siendo necesarios más estudios sobre intervención para mejorar la eficacia de las dosis de suplementación de calcio y vitamina D y así prevenir el HPTS y la pérdida de masa ósea a largo plazo. Además, debido a la mayor prevalencia de la alteración en el metabolismo óseo en los pacientes sometidos a derivación biliopancreática se debe planificar su suplementación desde el preoperatorio y mantenerlo a lo largo de todo el seguimiento postcirugía.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS

1. Townsend C, Beauchamp RD, Mark Evers B, Mattox K. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 20th Ed. 2016. 2176 p.
2. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C. Epidemiología de la obesidad mórbida. In: Rubio Herrera MA, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez Pernaute A, Torres García AJ, editors. Manual de obesidad mórbida. 2da. ed. Madrid; 2015. p. 534.
3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. Vol. 63, Journal of the American College of Cardiology. 2014. p. 2985–3023. doi:[10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee).
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403. doi:[10.1056 / NEJMoa012512](https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512).
5. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009;374(9702):1677–86. doi:[10.1016/S0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61457-4).
6. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(11):866–75. doi:[10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).
7. Poobalan AS, Aucott LS, Avenell A, Jung R, Broom J, Services H, et al. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. Obes Rev. 2007;99(2):1–21. doi:[10.1111 / j.1467-789X.2007.00393.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00393.x).
8. Calleja Fernández A, Vidal Casariego A, Ballesteros Pmar MD. Clasificación y evaluación del paciente con exceso de peso. In: Rubio M, Ballesteros Pomar MD, Sánchez A, Torres A, editors. Manual de obesidad mórbida. 2da. Ed. Madrid; 2015. p. 534.
9. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. Int J Obes. 2012;36(2):286–94. doi:[10.1038/ijo.2011.100](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.100).
10. Pérez de la Cruz A, Luna López V, Culebras Fernández J. Nutrición y obesidad. In: Tratado de Nutrición: Nutrición clínica. 2a. ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 419–43.
11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. Vol. 129, Circulation. 2014. doi:[10.1161 / 01.cir.0000437739.71477.ee](https://doi.org/10.1161 / 01.cir.0000437739.71477.ee).

12. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184–96. doi:10.1016/S0025-7753(07)72531-9
13. Schoeller D. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. *Med Sci Sport Exerc*. 2008;40(3):590.
14. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO). *Rev Española Obes*. 2011;10(1):1–80.
15. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obes Facts*. 2008;1(2):106–16. DOI:10.1159/000126822.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43. 2006. p. 1–84.
17. Arrizabalaga JJ, Masmiquel L, Vidal J, Calañas-Contiente A, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP et al. Recomendaciones y algoritmo de tratamiento del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Med Clin*. 2004;122(19):104–10.
18. Gargallo, M., Marseth JB, Bretom I., Quiles J, Formiguera XS, Salas-Salvadó J, et al. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso FESNAD-SEEDO). *Rev Española Obes*. 2012;59(7): 4259-437.
19. Gil Á. Tratado de nutrición. Tomo IV. Nutrición clínica. Editorial Médica Panamericana: Madrid; 2010. 1032 p.
20. Moize Arcone V, Peralta Pérez G. Abordaje conductual en el tratamiento de la obesidad mórbida. En: Rubio M, Ballesteros M, Sánchez A, Torres A, editores. Manual de obesidad mórbida. 2a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 135–44.
21. Donate F, Heredia Elvar J. Prescripción de ejercicio físico en el tratamiento de la obesidad mórbida. En: Rubio Herrera M, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez-Pernaute A, Torres A, editores. Manual de obesidad mórbida. 2a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 125–3.
22. Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P. Diet or Exercise Interventions vs Combined Behavioral Weight Management Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparisons. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(10):1557–68. doi:10.1016/j.jand.2014.07.005.
23. Willis BL, Gao A, Leonard D, DeFina LF, Berry JD. Midlife Fitness and the Development of Chronic Conditions in Later Life. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1333. doi=10.1001/archinternmed.2012.3400
24. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
25. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595–605. doi:[10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4).
26. Rubio Herrera M, Lopera C. M. Perspectivas de tratamiento farmacológico de la obesidad mórbida. En: Rubio MA, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez A, Torres A, editores. *Manual de obesidad mórbida*. 2a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 145–51.
 27. Rubio Herrera M, Lopera C M. Justificación e indicaciones de la cirugía bariátrica. En: Rubio Herrera M, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez A, Torres A, editores. *Manual de obesidad mórbida*. 2a. ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015. p. 167–71.
 28. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934. doi:[10.1136/bmj.f5934](https://doi.org/10.1136/bmj.f5934).
 29. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;8(8):CD003641. doi:[10.1002/14651858.CD003641.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003641.pub4).
 30. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–37. doi:[10.1001/jama.292.14.1724](https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724).
 31. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg*. 2004;14(9):1157–64. doi:[10.1381/0960892042387057](https://doi.org/10.1381/0960892042387057).
 32. Neovius M, Narbro K, Keating C, Peltonen M, Sjöholm K, Agren G, et al. Health Care Use During 20 Years Following Bariatric Surgery. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012;308(11):1132–41. doi:[10.1001/2012.jama.11792](https://doi.org/10.1001/2012.jama.11792).
 33. Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012;367(8):695–704. doi:[10.1056/NEJMoa1112082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112082).
 34. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes*. 2008;32:S93–74. doi:[10.1038/ijo.2008.244](https://doi.org/10.1038/ijo.2008.244).
 35. Ballesteros-Pomar MD, González de Francisco T, Urioste-Fondo A, González-Herraez L, Calleja-Fernández A, Vidal-Casariago A, et al. Biliopancreatic Diversion for Severe Obesity: Long-Term Effectiveness and Nutritional Complications. *Obes Surg*. 2016;26(1):38–44. doi:[10.1007/s11695-015-1719-2](https://doi.org/10.1007/s11695-015-1719-2).
 36. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2005;19(2):200–21. doi:[10.1007/s00464-004-9194-1](https://doi.org/10.1007/s00464-004-9194-1).
 37. Melissas J. IFSO guidelines for safety, quality, and excellence in bariatric surgery. Vol. 18, *Obesity Surgery*. 2008. p. 497–500. doi:[10.1007/s11695-007-9375-9](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9375-9).
 38. Lim RB, Blackburn GL, Jones DB. Benchmarking Best Practices in Weight Loss Surgery. *Curr Probl Surg*. 2010;47(2):79–174. doi:[10.1067/j.cpsurg.2009.11.003](https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2009.11.003).

39. Goñi Golcoechea F, Moreno Rengel C. Tratamiento quirúrgico de la obesidad. Técnicas e indicaciones. Métodos endoscópicos. En: Cano Rodríguez I, Salvador J, Jódar Gimeno E, Corcoy R, Mauricio D, Ballesteros Pomar MD, et al., editores. Manual de Endocrinología y Nutrición. 2a. ed. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.; 2015. Available from: <http://manual.seen.es/article?id=551151e7-992c-402c-8b2f-4b97ac18103c>
40. Kuzmak LI. A Review of Seven Years' Experience with Silicone Gastric Banding. *Obes Surg*. 1991;1(4):403–8. doi:[10.1381/096089291765560809](https://doi.org/10.1381/096089291765560809).
41. Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, Burtheret MP, Jacquet N. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity. A preliminary report. *Surg Endosc*. 1994;8(11):1354-6. doi:[10.1007/bf00188302](https://doi.org/10.1007/bf00188302).
42. Favretti F, Cadiere GB, Segato G, Bruyns G, De Marchi F, Himpens J, et al. Laparoscopic Adjustable Silicone Gastric Banding: Technique and Results. *Obes Surg Incl Laparosc Allied Care*. 1995;5(4):364–71. doi:[10.1007/bf00188302](https://doi.org/10.1007/bf00188302).
43. Pujol Ràfols J. Banda gástrica ajustable. In: Rubio Herrera M, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez A, Torres A, editors. Manual de obesidad mórbida. 2a. ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015. p. 175–83.
44. Chakravarty PD, McLaughlin E, Whittaker D, Byrne E, Cowan E, Xu K, et al. Comparison of laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) with other bariatric procedures; a systematic review of the randomised controlled trials. *Surgeon*. 2012;10(3):172–82. doi:[10.1016/j.surge.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.surge.2012.02.001).
45. Alhamdani A, Wilson M, Jones T, Taqvi L, Gonsalves P, Boyle M, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding: A 10-year single-centre experience of 575 cases with weight loss following surgery. *Obes Surg*. 2012;22(7):1029–38. doi:[10.1007/s11695-012-0645-9](https://doi.org/10.1007/s11695-012-0645-9).
46. Arapis K, Chosidow D, Lehmann M, Bado A, Polanco M, Kamoun-Zana S, et al. Long-term results of adjustable gastric banding in a cohort of 186 super-obese patients with a BMI \geq 50 kg/m. *J Visc Surg*. 2012;149:143–52. doi:[10.1016 / j.jvisc.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2012.01.007).
47. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(2):127–32. doi:[10.1016/j.soard.2006.12.005](https://doi.org/10.1016/j.soard.2006.12.005).
48. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(3):316–23. doi:[10.1001/jama.299.3.316](https://doi.org/10.1001/jama.299.3.316).
49. Vijgen GHEJ, Schouten R, Pelzers L, Greve JW, Van Helden SH, Bouvy ND. Revision of laparoscopic adjustable gastric banding: Success or failure? *Obes Surg*. 2012;22(2):287–92. doi:[10.1007/s11695-011-0556-1](https://doi.org/10.1007/s11695-011-0556-1).
50. Michalik M, Lech P, Bobowicz M, Orlowski M, Lehmann A. A 5-year experience with laparoscopic adjustable gastric banding-focus on outcomes, complications, and their management. *Obes Surg*. 2011;21(11):1682–6. doi:[10.1007/s11695-011-0453-7](https://doi.org/10.1007/s11695-011-0453-7).

51. Almogly G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg.* 2011;21(11):1682–6. doi:[10.1381/096089204323013479](https://doi.org/10.1381/096089204323013479).
52. Deitel M, Gagner M, Erickson AL, Crosby RD. Third International Summit: Current status of sleeve gastrectomy. Vol. 7, *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. United States; 2011. p. 749–59.
53. Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4):750–6. doi:[10.1016/j.soard.2016.01.022](https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.01.022).
54. Sánchez Santos R. Registro español de gastrectomía vertical. En: Rubio Herrera M, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez A, Torres A, editores. *Manual de obesidad mórbida*. 2a. Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 191–6.
55. Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(6):707–13. doi:[10.1016/j.soard.2010.07.011](https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.07.011).
56. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, Sharma S, Holover S, Bonanomi G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc.* 2006;20(6):859–63. doi:[10.1007/s00464-005-0134-5](https://doi.org/10.1007/s00464-005-0134-5).
57. Ou Yang O, Loi K, Liew V, Talbot M, Jorgensen J. Staged laparoscopic sleeve gastrectomy followed by Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese patients: A risk reduction strategy. *Obes Surg.* 2008;18(12):1575–80. doi:[10.1007/s11695-008-9554-3](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9554-3).
58. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008;18(9):1077–82. doi:[10.1007/s11695-008-9547-2](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9547-2)
59. Lee W-J, Chong K, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C, Chen J-C, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2011;146(2):143–8. doi:[10.1001/archsurg.2010.326](https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.326).
60. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4):469–75. doi:[10.1016/j.soard.2009.05.011](https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.05.011).
61. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg.* 2008;247(3):401–7. doi:[10.1097/SLA.0b013e318156f012](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318156f012).
62. Scopinaro N, Gianetta E, Pandolfo N, Anfossi A, Berretti B, Bachi V. [Bilio-pancreatic bypass. Proposal and preliminary experimental study of a new type of operation for the functional surgical treatment of obesity]. *Minerva Chir.* 1976;31(10):560–6.
63. Scopinaro. Why the Operation I Prefer is Biliopancreatic Diversion (BPD). *Obes*

- Surg. 1991;1(3):307–9. doi:[10.1381/096089291765561060](https://doi.org/10.1381/096089291765561060).
64. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998;8(3):267–82. doi:<https://doi.org/10.1381/096089298765554476>.
 65. Gagner M, Boza C. Laparoscopic duodenal switch for morbid obesity. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(1):105–12. doi:[10.1586/17434440.3.1.105](https://doi.org/10.1586/17434440.3.1.105).
 66. Sánchez-Pernaute A, Pérez Aguirre M, Talavera Eguizábal P. Derivación biliopancreática de Scopinaro. En: Rubio Herrera M, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez A, Torres A, editores. *Editorial Manual de obesidad mórbida*. 2a. ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015. p. 221–30.
 67. Pujol Gebelli J, García Ruíz de Gordejuela A, Casajoana Badia A. Cruce duodenal. En: Rubio Herrera M, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez-Pernaute A, Torres A, editores. *Manual de obesidad mórbida*. 2a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 237–41.
 68. Marceau P, Biron S, Hould F-S, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, et al. Duodenal switch: long-term results. *Obes Surg.* 2007;17(11):1421–30. doi:[10.1007/s11695-008-9435-9](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9435-9).
 69. Dorman RB, Rasmus NF, Al-Haddad BJS, Serrot FJ, Slusarek BM, Sampson BK, et al. Benefits and complications of the duodenal switch/biliopancreatic diversion compared to the Roux-en-Y gastric bypass. *Surg (United States)*. 2012;152(4):758–67. doi:[10.1016/j.surg.2012.07.023](https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.07.023).
 70. Baltasar A, Bou R, Miró J, Bengochea M, Serra C, Pérez N. Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal Switch: Technique and initial experience. *Obes Surg.* 2002;12(2):245–8. doi:[10.1381/096089202762552430](https://doi.org/10.1381/096089202762552430).
 71. Våge V, Nilsen RM, Berstad A, Behme J, Sletteskog N, Gåsdal R, et al. Predictors for remission of major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPDDS). *Obes Surg.* 2013;23(1):80–6. doi:[10.1007/s11695-012-0775-0](https://doi.org/10.1007/s11695-012-0775-0).
 72. Nelson D, Porta R, Blair K, Carter P, Martin M. The duodenal switch for morbid obesity: Modification of cardiovascular risk markers compared with standard bariatric surgeries. *Am J Surg.* 2012;203(5):603–7. doi:[10.1016/j.amjsurg.2011.12.004](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.12.004).
 73. Higa K, Ho T, Tercero F, Yunus T, Boone KB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(4):516–25. doi:[10.1016/j.soard.2010.10.019](https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.10.019).
 74. Luján Mompeán J, Frutos MD, Hernández Q, Valero G, Parrilla P. Long-term results of laparoscopic gastric bypass in patients with morbid obesity. A prospective study of 508 cases. *Cir Esp.* 2008;83(2):71–7. doi:[10.1016/s0009-739x\(08\)70509-8](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(08)70509-8).
 75. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. *Bariatric Surgery Worldwide 2013*. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822–32. doi:[10.1007/s11695-015-1657-z](https://doi.org/10.1007/s11695-015-1657-z).
 76. Bertomeu García A, A. HM, Bañuls Laguía L, Ruíz de Adana J. Bypass gástrico. En: Rubio Herrera M, Ballesteros-Pomar MD, Sánchez-Pernaute A, Torres A, editores. *Manual de obesidad mórbida*. 2a. ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015. p. 205–11.

77. Alexandrides TK, Skroubis G, Kalfarentzos F. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass and a variant of biliopancreatic diversion in patients with morbid obesity. *Obes Surg.* 2007;17(2):176–84. doi:[10.1007/s11695-007-9044-z](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9044-z).
78. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: A randomized, prospective trial. *Obes Surg.* 2012;22(5):740–8. doi:[10.1007/s11695-012-0622-3](https://doi.org/10.1007/s11695-012-0622-3).
79. Stanford A, Glascock JM, Eid GM, Kane T, Ford HR, Ikramuddin S, et al. Laparoscopic Roux-En-Y gastric bypass in morbidly obese adolescents. En: *Journal of Pediatric Surgery.* 2003. p. 430–3.
80. Morton J, Boussard T. Gastric bypass reduces cardiac risk factors in the adolescent morbidly obese. Vol. 19, *Obesity Surgery.* 2009. p. 984.
81. Black DW, Goldstein RB, Mason EE. Psychiatric Diagnosis and Weight Loss following Gastric Surgery for Obesity. *Obes Surg.* 2003;13(5):746–51. doi:[10.1381/096089203322509327](https://doi.org/10.1381/096089203322509327).
82. Fobi MAL, Lee H, Igwe D, Felahy B, James E, Stanczyk M, et al. Revision of failed gastric bypass to distal Roux-en-Y gastric bypass: A review of 65 cases. *Obes Surg.* 2001;11(2):190–5. doi:[10.1381/096089201321577866](https://doi.org/10.1381/096089201321577866).
83. Kreitz K, Rovito PF, Brolin RE. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in the “megaobese.” *Arch Surg.* 2003;138(7):707–10. doi:[10.1001/archsurg.138.7.707](https://doi.org/10.1001/archsurg.138.7.707).
84. Polyzogopoulou E V., Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes.* 2003;52(5):1098–103. doi:[10.2337/diabetes.52.5.1098](https://doi.org/10.2337/diabetes.52.5.1098).
85. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health Benefits of Gastric Bypass Surgery After 6 Years. *JAMA.* 2012;308(11):1122. doi:[10.1001/2012.jama.11164](https://doi.org/10.1001/2012.jama.11164).
86. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683–93. doi:[10.1056/NEJMoa035622](https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622).
87. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg.* 2011;253(3):484–7. doi:[10.1097/SLA.0b013e31820d98cb](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31820d98cb).
88. NIH. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785–95. doi:[10.1001/jama.285.6.785](https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785).
89. Karsenty G. Bone as an Endocrine Organ. En: *Cellular Endocrinology in Health and Disease.* EE.UU: Elsevier; 2014. p. 193–205.
90. Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. Vol. 15, *European Cells and Materials.* 2008. p. 53–76. doi:[10.22203/ecm.v015a05](https://doi.org/10.22203/ecm.v015a05).
91. Rozas Moreno P, Reyes-Garcia R, García Martín A. Desarrollo normal del

- esqueleto y regulación de la formación y reabsorción óseas. En: Gómez Saez J, editor. El hueso en las enfermedades endocrinas y nutricionales. España: Elsevier; 2014. p. 1–17.
92. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : 2008;3(3):S131-9. doi:[10.2215/CJN.04151206](https://doi.org/10.2215/CJN.04151206).
 93. Fuentes I. Estructura del Hueso. En: Manual de enfermedades óseas. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 3–9.
 94. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Looker A, Marcus R, et al. Peak bone mass. *Osteoporosis Int.* 2000;11(12):985–1009. doi:[10.1007/s001980070020](https://doi.org/10.1007/s001980070020).
 95. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol and Metab Clin of North Am.* 2005;34(3):521–35. doi:[10.1016/j.ecl.2005.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.04.001).
 96. Anderson HC. Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(3):222–6. doi:[10.1007/s11926-003-0071-z](https://doi.org/10.1007/s11926-003-0071-z).
 97. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis International.* 2006;17:319–36. doi:[10.1007/s00198-005-2035-9](https://doi.org/10.1007/s00198-005-2035-9).
 98. Currey JD. The many adaptations of bone. *J Biomech.* 2003;36(10):1487–95. doi:[10.1016/s0021-9290\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(03)00124-6).
 99. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112(3):357–66. doi:[10.1172/JCI17202](https://doi.org/10.1172/JCI17202).
 100. Lamoureux F, Baud'huin M, Duplomb L, Heymann D, Rédini F. Proteoglycans: Key partners in bone cell biology. *Bioessays.* 2007;29(8):758–71. doi:[10.1002/bies.20612](https://doi.org/10.1002/bies.20612).
 101. Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. *Expe Hematol.* 1999;27(8):1229–41. doi:[10.1016/s0301-472x\(99\)00061-2](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(99)00061-2).
 102. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423(6937):337–42. doi:[10.1038/nature01658](https://doi.org/10.1038/nature01658).
 103. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *J JAMA.* 2004;292(4):490–5. doi:[10.1001/jama.292.4.490](https://doi.org/10.1001/jama.292.4.490).
 104. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89(2):309–19. doi:[10.1016/s0092-8674\(00\)80209-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80209-3).
 105. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008;29(2):155–92. doi:[10.1210/er.2007-0014](https://doi.org/10.1210/er.2007-0014).
 106. Liu F, Malaval L, Aubin JE. The mature osteoblast phenotype is characterized by extensive plasticity. *Exp Cell Res.* 1997;232(1):97–105. doi:[10.1006/excr.1997.3501](https://doi.org/10.1006/excr.1997.3501).
 107. Schor AM, Canfield AE, Sutton AB, Arciniegas E, Allen TD. Pericyte

- differentiation. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;333:81–91.
108. Stein GS, Lian JB. Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocr Rev.* 1993;14(4):424–42. doi:[10.1210/edrv-14-4-424](https://doi.org/10.1210/edrv-14-4-424).
 109. Schroeder TM, Jensen ED, Westendorf JJ. Runx2: A master organizer of gene transcription in developing and maturing osteoblasts. *Birth Defects Res C - Embryo Today: Reviews.* 2005;75(3):213–25. doi:[10.1002/bdrc.20043](https://doi.org/10.1002/bdrc.20043).
 110. Lian JB, Javed A, Zaidi SK, Lengner C, Montecino M, van Wijnen AJ, et al. Regulatory controls for osteoblast growth and differentiation: role of Runx/Cbfa/AML factors. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2004;14(1–2):1–41.
 111. Gaggero E, Canalis E. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7(1-2):51–65. doi:[10.1007/s11154-006-9000-6](https://doi.org/10.1007/s11154-006-9000-6).
 112. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: Evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(1):78–113. doi:[10.1210/er.2003-0024](https://doi.org/10.1210/er.2003-0024).
 113. Ambrogini E, Almeida M, Martin-Millan M, Paik JH, DePinho RA, Han L, et al. FoxO-Mediated Defense against Oxidative Stress in Osteoblasts Is Indispensable for Skeletal Homeostasis in Mice. *Cell Metab.* 2010;11(2):136–46. doi:[10.1016/j.cmet.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.12.009).
 114. Calleja Canelas A, Varo Cenarruzabeitia N, Pascual Corrales E. Fisiología del hueso y marcadores bioquímicos del recambio óseo. En: Gómez Sáez JM, editor. *El hueso en las enfermedades endocrinas y nutricionales.* España: Elsevier; 2014. p. 19–42.
 115. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229–38. doi:[10.1002/jbmr.320](https://doi.org/10.1002/jbmr.320).
 116. Schaffler MB, Kennedy OD. Osteocyte signaling in bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(2):118–25. doi:[10.1007/s11914-012-0105-4](https://doi.org/10.1007/s11914-012-0105-4).
 117. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone.* 2013;54(2):182–90. doi:[10.1016/j.bone.2012.10.013](https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.013).
 118. Zhao S, Zhang YKY, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):2068–79. doi:[10.1359/jbmr.2002.17.11.2068](https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.11.2068).
 119. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone.* 2008;42:606–15. doi:[10.1016/j.bone.2007.12.224](https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.12.224).
 120. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the “trade-off” hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1710–6. doi:[10.2215/CJN.02640310](https://doi.org/10.2215/CJN.02640310).
 121. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Age and distance from the surface but not menopause reduce osteocyte density in human cancellous bone. *Bone.* 2002;31(2):313–8. doi:[10.1016/s8756-3282\(02\)00819-0](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00819-0).
 122. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(5):

- 444–51. doi:[10.1016/j.semcdb.2008.07.016](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.07.016).
123. Mullender MG, Huiskes R. Osteocytes and bone lining cells: Which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone? *Bone*. 1997;20(6):527–32. doi:[10.1016/s8756-3282\(97\)00036-7](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(97)00036-7).
 124. Allen MR, Burr DB. Bone Modeling and Remodeling. En: *Basic and Applied Bone Biology*. United State: Elsevier: 2013. p. 75–90.
 125. Pogoda P, Priemel M, Rueger JM, Amling M. Bone remodeling: New aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. *Osteoporosis Int*. 2005;16(2):S18-24. doi:[10.1007/s00198-004-1787-y](https://doi.org/10.1007/s00198-004-1787-y).
 126. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. En: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1092(1):385–96.
 127. Cosman F, Lindsay R, LeBoff MS, Jan de Beur S, Tanner B. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; Natl Osteoporos Found. 2014;1(202):55. doi: [10.1007/s00198-014-2794-2](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2).
 128. Langub MC, Monier-Faugere MC, Qi Q, Geng Z, Koszewski NJ, Malluche HH. Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide type 1 receptor in human bone. *J Bone Miner Res*. 2001;16(3):448–56. doi:[10.1359/jbmr.2001.16.3.448](https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.3.448).
 129. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: Implications in cell growth and differentiation. *Endocr Rev*. 2002;23:763–86. doi:[10.1210/er.2001-0044](https://doi.org/10.1210/er.2001-0044).
 130. van Leeuwen JP, van Driel M, van den Bemd GJ, Pols H a. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2001;11(1-3):199-226.
 131. Zaidi M, Moonga BS, Abe E. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *J Clin Invest*. 2002;110(12):1769–71. doi:[10.1172/JCI17425](https://doi.org/10.1172/JCI17425).
 132. Khosla S, Bilezikian JP. The role of estrogens in men and androgens in women. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(1):195-218. doi:[10.1016/s0889-8529\(02\)00087-7](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(02)00087-7).
 133. Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, O'Brien CA, Bodenner DL, Han L, et al. Nongenotropic, Sex-Nonspecific Signaling through the Estrogen or Androgen Receptors. *Cell*. 2001;104(5):719–30.
 134. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, et al. FSH Directly Regulates Bone Mass. *Cell*. 2006;125(2):247–60. doi:[10.1016/j.cell.2006.01.051](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.051).
 135. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Garcia-Castro JM, Rozas-Moreno P, Escobar-Jimenez F, Munoz-Torres M. Role of serum FSH measurement on bone resorption in postmenopausal women. *Endocrine*. 2012;41(2):302–8. doi:[10.1007/s12020-011-9541-7](https://doi.org/10.1007/s12020-011-9541-7).
 136. Sun L, Davies TF, Blair HC, Abe E, Zaidi M. TSH and bone loss. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:309-18. doi:[10.1196/annals.1346.033](https://doi.org/10.1196/annals.1346.033).
 137. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization:

- Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem.* 2002;85(4):825–36. doi:[10.1002/jcb.10156](https://doi.org/10.1002/jcb.10156).
138. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005;434(7032):514–20. doi:[10.1038/nature03398](https://doi.org/10.1038/nature03398).
 139. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone.* 2004;35(4):842–9. doi:[10.1016/j.bone.2004.06.008](https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.06.008).
 140. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(2):520–6. doi:[10.1016/j.bbrc.2005.03.210](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.210).
 141. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature.* 2003;425(6960):841–6. doi:[10.1038/nature02040](https://doi.org/10.1038/nature02040).
 142. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene.* 2012;492(1):1–18. doi:[10.1016/j.gene.2011.10.044](https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.044).
 143. Reyes García R, Muñoz Torres M. El hueso como órgano endocrino y su conexión con el metabolismo energético. En: Gómez Sáez JM, editor. *El hueso en las enfermedades endocrinas y nutricionales*. España: Elsevier; 2014. p. 43–51
 144. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Metabolismo óseo y mineral en las personas sanas y enfermas. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editores. *Harrison Principios de medicina interna Vol 2*. 16 ed. México. McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 2463–75.
 145. Wang X, Shen X, Li X, Mauli Agrawal C. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone.* 2002;31(1):1–7. doi:[10.1016/s8756-3282\(01\)00697-4](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00697-4).
 146. Hall JE. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone, and Teeth. En: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Thirteenth. Elsevier; 2016. p. 1001–19.
 147. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257–72. doi:[10.2215/CJN.09750913](https://doi.org/10.2215/CJN.09750913).
 148. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. The role of the gastrointestinal tract in phosphate homeostasis in health and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:481–7. doi:[10.1097/MNH.0b013e3283621310](https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283621310).
 149. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernando N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4): 45–54. DOI:[10.1093/ndt/gfu217](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu217).
 150. Quamme GA. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. *Kidney Int.* 1997;52(5):1180–95. doi:[10.1038/ki.1997.443](https://doi.org/10.1038/ki.1997.443).
 151. Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk

- and infant formula. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1178-81. doi:10.1056/NEJM199204303261802.
152. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormonas y trastornos del metabolismo mineral. In: Melmed S, Polonsky KS, Karsen PR, Kronenberg HM, editores. *Williams Tratado de endocrinología.* 13th ed. España; Elsevier; 2017. p. 1254–322.
 153. Christakos S, Ajibade D V., Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2010;39:243–53. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.002.
 154. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1717-22. doi:10.2215/CJN.02680310.
 155. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR. Fibroblast Growth Factor 23 Is a Counter-Regulatory Phosphaturic Hormone for Vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1305–15. doi:10.1681/ASN.2005111185.
 156. Quesada Gómez JM, Moreno Moreno P, Muñoz Jiménez C. Enfermedades relacionadas con la homeostasis del fósforo y la hormona D. En: Cano Rodríguez I, Salvador J, Jódar Gimeno E, Corcoy R, Mauricio D, Ballesteros-Pomar MD, et al., editores. *Manual de Endocrinología y Nutrición.* 2a. ed. España: Elsevier; 2015. Available from: <http://manual.seen.es/article?id=55114db3-db18-4ea5-ad56-44feac18103c>
 157. Karbach U. Paracellular calcium transport across the small intestine. *J Nutr.* 1992;122(3):672–7. doi:10.1093/jn/122.suppl_3.672.
 158. Yoshida T, Stern PH. How Vitamin D Works on Bone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):557-69. doi:10.1016/j.ecl.2012.04.003.
 159. Meir T, Levi R, Lieben L, Libutti S, Carmeliet G, Bouillon R, et al. Deletion of the vitamin D receptor specifically in the parathyroid demonstrates a limited role for the receptor in parathyroid physiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(5):F1192–8. doi:10.1152/ajprenal.00360.2009.
 160. Bouillon R, Burckhardt P, Christiansen C, Fleisch H., Fujita T, Gennari C, et al. Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1991;1:114–7.
 161. Who Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Heal Organ Tech Rep Ser.* 1994;(843):1–129.
 162. Kyriakos G. Implicaciones de la utilización de las guías de mayor impacto internacional (Nogg y Nof) como de otras guías (internacionales, nacionales y locales) en la eficiencia diagnóstica y terapéutica de la osteoporosis en el área de salud de León. Universidad de León; 2016.
 163. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: A compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1–2). doi:10.1007/s11657-013-0137-0.
 164. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International

- Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1–2). doi:[10.1007/s11657-013-0136-1](https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1).
165. Eastell R, Riggs BL. Diagnostic evaluation of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988;17(3):547–71.
 166. Becker C. Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. *Clin Cornerstone*. 2008;9(2):42–50. doi:[10.1016/s1098-3597\(09\)62038-x](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(09)62038-x).
 167. Hudec SMD, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract*. 2002;19(1):120–8. doi:[10.4158/EP12059.RA](https://doi.org/10.4158/EP12059.RA).
 168. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: Mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. 2010;123(10):877–84. doi:[10.1016/j.amjmed.2010.02.028](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.028).
 169. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(12):989–95. doi:[10.1007/s001980170006](https://doi.org/10.1007/s001980170006).
 170. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929–36. doi:[10.1016/S0140-6736\(02\)08761-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08761-5).
 171. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(1):9–14. doi:[10.11138/ccmbm/2014.11.1.009](https://doi.org/10.11138/ccmbm/2014.11.1.009).
 172. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley D a, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320–3. doi:[10.1001/jama.285.3.320](https://doi.org/10.1001/jama.285.3.320).
 173. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res*. 2010;15(4):721–39. doi:[10.1359/jbmr.2000.15.4.721](https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.721).
 174. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004;35(5):1029–37. doi:[10.1016/j.bone.2004.06.017](https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.06.017).
 175. Watts NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)): applications in clinical practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(4):525–31. doi:[10.1089/jwh.2010.2294](https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2294).
 176. Cooper C, Harvey NC. Osteoporosis risk assessment. *BMJ* 2012;344:e4191. doi:[10.1136/bmj.e4191](https://doi.org/10.1136/bmj.e4191).
 177. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX® and its applications to clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395–411. doi:[10.1007/s00198-011-1713-z](https://doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z).
 178. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395–411. doi:[10.1007/s00198-011-1713-z](https://doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z).
 179. Kreidieh OI, El-Hajj Fuleihan G. Impact of changes in mortality on FRAX-derived fracture probabilities. *Bone*. 2014;62:43–50. doi:[10.1016/j.bone.2014.01.014](https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.01.014).
 180. Nguyen T V, Center JR, Eisman J a. Individualized fracture risk assessment:

- progresses and challenges. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):532–41. doi:[10.1097/BOR.0b013e328361ff8c](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328361ff8c).
181. Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Vol. 23, *Osteoporosis International*. 2012;23(9):223-56. doi:[10.1007/s00198-012-1964-3](https://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3).
 182. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009;339:b422. doi:[10.1136/bmj.b4229](https://doi.org/10.1136/bmj.b4229).
 183. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2013;346:f2573. doi:[10.1136/bmj.f2573](https://doi.org/10.1136/bmj.f2573).
 184. Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. *BMJ*. 2011;342:d3651. doi:[10.1136/bmj.d3651](https://doi.org/10.1136/bmj.d3651).
 185. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1431–44. doi:[10.1007/s00198-008-0588-0](https://doi.org/10.1007/s00198-008-0588-0).
 186. Nguyen ND, Frost S a, Center JR, Eisman J a, Nguyen T V. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1109–17. doi:[10.1007/s00198-007-0362-8](https://doi.org/10.1007/s00198-007-0362-8).
 187. Leslie WD, Schousboe JT. A review of osteoporosis diagnosis and treatment options in new and recently updated guidelines on case finding around the world. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(3):129-40. doi:[10.1007/s11914-011-0060-5](https://doi.org/10.1007/s11914-011-0060-5).
 188. Hough S, Ascott-Evans BH, Brown SL, Cassim B, De Villiers TJ, Lipschitz S, et al. NOFSA guideline for the diagnosis and management of osteoporosis. *J Endocrinol Metab Diabetes South Africa*. 2010;15(3):107–8.
 189. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:435-48. doi:[10.2147/DDDT.S31504](https://doi.org/10.2147/DDDT.S31504).
 190. Kanis J a. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. *World Health*. 2007;339 p
 191. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278–85. doi:[10.1016/j.bone.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.10.001).
 192. Serra JA G, G, Vidán, M, Marañón F, Brañas, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna*. 2002;19(8):389–95.
 193. Caudill JP. Desintometría ósea. En: Frank ED, Long BW, Smith BJ, editores. *Merril Alals de posiciones radiográficas y procedimientos radiológicos*. 11 ed. España: Elsevier; 2010. p. 453–93.
 194. Dennis J. A new system of measurement in X-ray work. *Dent Cosm*. 1897;39:445–54.
 195. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of Bone Mineral in vivo: An Improved

- Method. Science. 1963;11;142(3589):230-2.
196. C.C. JJ, S. E. Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic, and economic features of osteoporosis. *Orthop Clin North Am.* 1981;12(3):559-69
 197. Guglielmi G, Muscarella S, Leone A, Peh WCG. Imaging of Metabolic Bone Diseases. *Radiol Clin North Am.* 2008 Jul;46(4):735-54. doi:[10.1016/j.rcl.2008.04.010](https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.04.010).
 198. Cebrián Villar P. Estudio de las alteraciones en la masa ósea mediante densitometría: prevalencia, factores de riesgo y evolución. Universidad de Valladolid; 2013.
 199. Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int.* 1995;5(4):262-70. doi:[10.1007/bf01774016](https://doi.org/10.1007/bf01774016).
 200. Peel NFA, Johnson A, Barrington NA, Smith TWD, Eastell R. Impact of anomalous vertebral segmentation on measurements of bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1993;8(6):719-23. doi:[10.1002/jbmr.5650080610](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080610).
 201. Rupich RC, Griffin MG, Pacifici R, Avioli L V., Susman N. Lateral dual-energy radiography: Artifact error from rib and pelvic bone. *J Bone Miner Res.* 1992;7(1):97-101. doi:[10.1002/jbmr.5650070114](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650070114).
 202. Jergas M, Breitenseher M, Glüer CC, Black D, Lang P, Grampp S, et al. Which vertebrae should be assessed using lateral dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Osteoporos Int.* 1995;5:196-204. doi:[10.1007/bf02106100](https://doi.org/10.1007/bf02106100).
 203. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1995;38(7):907-16. doi:[10.1002/art.1780380706](https://doi.org/10.1002/art.1780380706).
 204. Preidler KW, White LS, Tashkin J, McDaniel CO, Brossmann J, Andresen R, et al. Dual-energy X-ray absorptiometric densitometry in osteoarthritis of the hip. Influence of secondary bone remodeling of the femoral neck. *Acta radiol.* 1997;38(4-1):539-42. doi:[10.1080/02841859709174383](https://doi.org/10.1080/02841859709174383).
 205. Williams SE, Cooper K, Richmond B, Schauer P. Perioperative management of bariatric surgery patients: Focus on metabolic bone disease. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(5):333-4. doi:[10.3949/ccjm.75.5.333](https://doi.org/10.3949/ccjm.75.5.333).
 206. Cummings SR, Browner W, Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet.* 1993;341(8837):72-5. doi:[10.1016/0140-6736\(93\)92555-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92555-8).
 207. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254-9. doi:[10.1136/bmj.312.7041.1254](https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1254).
 208. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):277-85. doi:[10.1111/j.1365-2265.2009.03701.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03701.x).
 209. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, Csendes A, Rebolledo A, Codoceo J, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in

- morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009;19(1):41–6. doi:[10.1007/s11695-008-9638-0](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9638-0).
210. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity Leads to an Increase in Bone Turnover and a Decrease in Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1061–5. doi:[10.1210/jc.2003-031756](https://doi.org/10.1210/jc.2003-031756).
 211. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, Badia M Della, Restuccia N, Olivero-Rivera L, et al. The Decline in Hip Bone Density after Gastric Bypass Surgery Is Associated with Extent of Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3735-40. doi:[10.1210/jc.2008-0481](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0481).
 212. Svendsen OL, Hendel HW, Gotfredsen A, Pedersen BH, Andersen T. Are soft tissue composition of bone and non-bone pixels in spinal bone mineral measurements by DXA similar? Impact of weight loss. *ClinPhysiol Funct.* 2002;22(1):72–7. doi:[10.1046/j.1475-097x.2002.00398.x](https://doi.org/10.1046/j.1475-097x.2002.00398.x).
 213. Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G. Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes.* 2012;36(11):1373–9. doi:[10.1038/ijo.2012.115](https://doi.org/10.1038/ijo.2012.115).
 214. Hage MP, El-Hajj Fuleihan G. Bone and mineral metabolism in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Osteoporos Int.* 2014;25(2):423-39. doi:[10.1007/s00198-013-2480-9](https://doi.org/10.1007/s00198-013-2480-9).
 215. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between Body Size and Bone Mineral Density in Elderly Men and Women. *Am J Epidemiol.* 1993;138(3):160–9. doi:[10.1093/oxfordjournals.aje.a116842](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116842).
 216. Sun AJ, Heshka S, Heymsfield SB, Wang J, Pierson RN, Gallagher D. Is there an association between skeletal muscle mass and bone mineral density among African-American, Asian-American, and European-American women? *Acta Diabetologica.* 2003;40(suppl 1):S309-13. doi:[10.1007/s00592-003-0095-x](https://doi.org/10.1007/s00592-003-0095-x).
 217. Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):165–74. doi:[10.1016/S2213-8587\(13\)70183-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70183-9).
 218. Chao D, Espeland MA, Farmer D, Register TC, Lenchik L, Applegate WB, et al. Effect of voluntary weight loss on bone mineral density in older overweight women. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(7):753–9. doi:[10.1111/j.1532-5415.2000.tb04749.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb04749.x).
 219. Gossain V V, Rao DS, Carella MJ, Divine G, Rovner DR. Bone mineral density (BMD) in obesity effect of weight loss. *J Med.* 1999;30(5–6):367–76.
 220. Yu EW, Bouxsein ML, Putman MS, Monis EL, Roy AE, Pratt JS a, et al. Two-year changes in bone density after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1452–9. doi:[10.1210/jc.2014-4341](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4341).
 221. Kos K, Wong S, Tan B, Gummesson A, Jernas M, Franck N, et al. Regulation of the fibrosis and angiogenesis promoter SPARC/osteonectin in human adipose tissue by weight change, leptin, insulin, and glucose. *Diabetes.* 2009;58(8):1780–8. doi:[10.2337/db09-0211](https://doi.org/10.2337/db09-0211).
 222. An JJ, Han DH, Kim DM, Kim SH, Rhee Y, Lee EJ, et al. Expression and regulation of osteoprotegerin in adipose tissue. *Yonsei Med J.* 2007;48(5):765–

72. doi:[10.3349/ymj.2007.48.5.765](https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.5.765).
223. Staal A, Geertsma-Kleinekoort WM, Van Den Bermd GJ, Buurman CJ, Birkenhäger JC, Pols HA, et al. Regulation of osteocalcin production and bone resorption by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in mouse long bones: interaction with the bone-derived growth factors TGF-beta and IGF-I. *J Bone Miner Res*. 1998;13(1):36–43. doi:[10.1359/jbmr.1998.13.1.36](https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.1.36).
224. Yu XP, Chandrasekhar S. Parathyroid hormone (PTH 1-34) regulation of rat osteocalcin gene transcription. *Endocrinology*. 1997;138(8):3085–92. doi:[10.1210/endo.138.8.5315](https://doi.org/10.1210/endo.138.8.5315).
225. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talance N, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1030–5. doi:[10.1210/jcem.87.3.8313](https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8313).
226. Moschen AR, Molnar C, Wolf AM, Weiss H, Graziadei I, Kaser S, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J Hepatol*. 2009;51(4):765–77. doi:[10.1016/j.jhep.2009.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.06.016).
227. Trakhtenbroit MA, Leichman JG, Algahim MF, Miller CC, Moody FG, Lux TR, et al. Body Weight, Insulin Resistance, and Serum Adipokine Levels 2 Years after 2 Types of Bariatric Surgery. *Am J Med*. 2009;122(5):435–42. doi:[10.1016/j.amjmed.2008.10.035](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.035).
228. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4023–30. DOI:[10.1210/jc.2008-1212](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1212).
229. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Peromingo R, Caballero C, Muñoz-Malo T, Villafruela JJ, et al. Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight loss. Relation with bone mineral density. *Obes Surg*. 2010;20(4):468–73. doi:[10.1007/s11695-009-0028-z](https://doi.org/10.1007/s11695-009-0028-z).
230. Standal T, Borset M, Sundan A. Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp Oncol*. 2004;26(3):179–84.
231. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin--a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(12):4473–5. doi:[10.1073/pnas.87.12.4473](https://doi.org/10.1073/pnas.87.12.4473).
232. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B, Rodríguez A, Colina I, Silva C, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3719–27. doi:[10.1210/jc.2007-0349](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0349).
233. Riedl M, Vila G, Maier C, Handisurya A, Shakeri-Manesch S, Prager G, et al. Plasma osteopontin increases after bariatric surgery and correlates with markers of bone turnover but not with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2307–12. doi:[10.1210/jc.2007-2383](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2383).
234. Schaller G, Aso Y, Schernthaner GH, Kopp HP, Inukai T, Kriwanek S, et al. Increase of osteopontin plasma concentrations after bariatric surgery independent from inflammation and insulin resistance. *Obes Surg*.

- 2009;19(3):351–6. doi:[10.1007/s11695-008-9532-9](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9532-9).
235. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in Gastrointestinal Hormones and Leptin after Roux-en-Y Gastric Bypass Procedure: A Review. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(4):571–84. doi:[10.1016/j.jada.2009.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.12.023).
236. Bose M, Machineni S, Oliván B, Teixeira J, McGinty JJ, Bawa B, et al. Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(6):1085–91. doi:[10.1038/oby.2009.473](https://doi.org/10.1038/oby.2009.473).
237. Bischoff-Ferrari HA, Staehelin HB. Importance of vitamin D and calcium at older age. *Int J Vitam Nutr Res.* 2008;78(6):286–92. doi:[10.1024/0300-9831.78.6.286](https://doi.org/10.1024/0300-9831.78.6.286).
238. Cauley JA, LaCroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):242–50. doi:[10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005).
239. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):157–61. doi:[10.1210/jc.2002-020978](https://doi.org/10.1210/jc.2002-020978).
240. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort the role of obesity. *Diabetes Care.* 2006;29(10):2244–6. doi:[10.2337/dc06-0946](https://doi.org/10.2337/dc06-0946).
241. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denking B, Sebring NG, Slaughter P, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):523–9. doi:[10.1111/j.1365-2265.2006.02502.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02502.x).
242. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janney M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;89(3):1196–9. doi:[10.1210/jc.2003-031398](https://doi.org/10.1210/jc.2003-031398).
243. Coney P, Demers L, Dodson W, Kunselman A, Ladson G, Legro R. Determination of vitamin D in relation to body mass index and race in a defined population of black and white women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119(1):21–5. doi:[10.1016/j.ijgo.2012.05.024](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.05.024).
244. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):237–42. doi:[10.1002/jbmr.2979](https://doi.org/10.1002/jbmr.2979).
245. Gemmel K, Santry HP, Prachand VN, Alverdy JC. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(1): 54–9. doi:[10.1016/j.soard.2008.07.008](https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.07.008).
246. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–3. doi:[10.1093/ajcn/72.3.690](https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690).
247. Arab L, Yip I. Bone loss, vitamin D and bariatric surgery: Nutrition and obesity. *En: Vitamin D.* 2011. p. 1009–24.
248. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: The framingham heart

- study. *Diabetes*. 2010;59(1):242–8. doi:[10.2337/db09-1011](https://doi.org/10.2337/db09-1011).
249. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):558S-564S. doi:[10.1093/ajcn/88.2.558S](https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.558S).
250. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e101383. doi:[10.1371/journal.pmed.1001383](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001383).
251. Moore CE, Sherman V. Vitamin D Supplementation Efficacy: Sleeve Gastrectomy Versus Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2014;24(12):2055–60. doi:[10.1007/s11695-014-1261-7](https://doi.org/10.1007/s11695-014-1261-7).
252. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: A review. *Obes Surg*. 2008;18(2):220–4. doi:[10.1007/s11695-007-9289-6](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9289-6).
253. Johnson JM, Maher JW, Samuel I, Heitshusen D, Doherty C, Downs RW. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(8):1106–10; discussion 1110-1. doi:[10.1016/j.gassur.2005.07.012](https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.07.012).
254. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ*. 2002;166(12):1517–24.
255. Xanthakos SA. Nutritional Deficiencies in Obesity and After Bariatric Surgery. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1105-21. doi:[10.1016/j.pcl.2009.07.002](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.002).
256. Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):332-9. doi:[10.1002/jcb.10360](https://doi.org/10.1002/jcb.10360).
257. Amaya García MJ, Vilchez López FJ, Campos Martín C, Sánchez Vera P, Pereira Cunill JL. Micronutrientes en cirugía bariátrica. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):349–61. doi:[10.1590/S0212-16112012000200004](https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200004).
258. Riedt CS, Brolin RE, Sherrell RM, Field MP, Shapses SA. True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *TL - 14. Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(11):1940-8. doi:[10.1038/oby.2006.226](https://doi.org/10.1038/oby.2006.226).
259. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, Sims T, Chang C, Sakhaee K. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19(9):1256–61. doi:[10.1007/s11695-009-9850-6](https://doi.org/10.1007/s11695-009-9850-6).
260. Duran de Campos C, Dalcanale L, Pajacki D, Garrido AB, Halpern A. Calcium intake and metabolic bone disease after eight years of Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008;18(4):386–90. doi:[10.1007/s11695-007-9393-7](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9393-7).
261. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(4):444–9. doi:[10.1016/j.soard.2008.08.004](https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.08.004).
262. Schafer AL, Weaver CM, Black DM, Wheeler AL, Chang H, Szefc G V., et al. Intestinal Calcium Absorption Decreases Dramatically after Gastric Bypass Surgery Despite Optimization of Vitamin D Status. *J Bone Miner Res*. 2015;30(8):1377–85. doi:[10.1002/jbmr.2467](https://doi.org/10.1002/jbmr.2467).

263. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes Surg.* 2005;15(2):145–54. doi:[10.1381/0960892053268264](https://doi.org/10.1381/0960892053268264).
264. Newbury L, Dolan K, Hatzifotis M, Low N, Fielding G. Calcium and Vitamin D Depletion and Elevated Parathyroid Hormone following Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg.* 2003;13(6):893–5. doi:[10.1381/096089203322618722](https://doi.org/10.1381/096089203322618722).
265. Vilarrasa García N, López Urdiales R. Complicaciones metabólicas y nutricionales de la cirugía bariátrica. En: Cano-Rodríguez I, Salvador J, Jódar Gimeno E, Corcoy E, Mauricio D, Ballesteros Pmar MD, et al., editores. *Manual de Endocrinología y Nutrición*. España: Elsevier; 2015.
266. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric . *Obesity* (Silver Spring). 2009;17(Suppl 1):S1-70. doi:[10.1038/oby.2009.28](https://doi.org/10.1038/oby.2009.28).
267. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, Thompson J, Taylor K, Larson L, et al. Finding the optimal dose of vitamin d following roux-en-y gastric bypass: A prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg.* 2009;19(2):173–9. doi:[10.1007/s11695-008-9680-y](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9680-y).
268. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):626–32. doi:[10.1001/archinternmed.2008.604](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.604).
269. Marceau P, Biron S, Marceau S, Hould FS, Lebel S, Lescelleur O, et al. Long-Term Metabolic Outcomes 5 to 20 Years After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg.* 2015;25(9):1584–93. doi:[10.1007/s11695-015-1599-5](https://doi.org/10.1007/s11695-015-1599-5).
270. Olmos JM, Vázquez LA, Amado JA, Hernández JL, González Macías J. Mineral metabolism in obese patients following vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2008;18(2):197–203. doi:[10.1007/s11695-007-9307-8](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9307-8).
271. Nakamura KM, Haglund EGC, Clowes JA, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Melton LJ, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):151–8. doi:[10.1007/s00198-013-2463-x](https://doi.org/10.1007/s00198-013-2463-x).
272. Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, Cooper A, van Staa T-P, Cooper C, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ.* 2012;345(1):e5085–e5085. doi:[10.1136/bmj.e5085](https://doi.org/10.1136/bmj.e5085).
273. Marceau P, Biron S, Lebel S, Marceau S, Hould FS, Simard S, et al. Does bone change after biliopancreatic diversion? *J Gastrointest Surg.* 2002;6(5):690–8. doi:[10.1016/s1091-255x\(01\)00086-5](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)00086-5).
274. Axelsson KF, Werling M, Eliasson B. Fracture risk after gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(12):2122-31. doi:[10.1002/jbmr.3553](https://doi.org/10.1002/jbmr.3553).
275. Rousseau C, Jean S, Gamache P, Lebel S, Mac-Way F, Biertho L, et al. *BMJ.* 2016;27(354):i3794. doi:[10.1136/bmj.i3794](https://doi.org/10.1136/bmj.i3794).
276. Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obes*

- Surg. 2003 Apr;13(2):159-60. doi:[10.1381/096089203764467117](https://doi.org/10.1381/096089203764467117).
277. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153–8. doi:[10.1210/jc.2011-2601](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2601).
278. OMS. Datos y cifras sobre obesidad [Internet]. 2018 [citado 2-ago-2019]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
279. Higa K, Himpens J, Welbourn R, Dixon J, Kinsman R. The IFSO Global Registry Third IFSO Global Registry Report The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders Third IFSO Global Registry Report. 2017.
280. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(2):159–91. doi:[10.1016/j.soard.2012.12.010](https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.12.010).
281. Zhang Q, Chen Y, Li J, Chen D, Cheng Z, Xu S, et al. A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk. *Obes Rev.* 2018;19(5):728-36. doi:[10.1111/obr.12665](https://doi.org/10.1111/obr.12665).
282. Lalmohamed A, De Vries F, Bazelier MT, Cooper A, van Staa T-P, Cooper C, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ Br Md* 2012;345:e5085. doi:[10.1136/bmj.e5085](https://doi.org/10.1136/bmj.e5085).
283. Alejo Ramos M, Cano Rodriguez IM, Urioste Fondo AM, Pintor de la Maza B, Barajas Galindo DE, Fernandez Martinez P, et al. Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Biliopancreatic Diversion After 10 Years of Follow-up, and Relationship with Vitamin D and Serum Calcium. *Obes Surg.* 2019;29 (3): 999-1006. doi:[10.1007/s11695-018-03624-3](https://doi.org/10.1007/s11695-018-03624-3).
284. Baltasar A, Bou R, Bengochea M, Serra C, Perez N. [One thousand bariatric interventions]. *Cir Esp.* 2006;79(6):349–55. doi:[10.1016/s0009-739x\(06\)70889-2](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(06)70889-2)
285. Scopinaro N, Camerini G, Papadia F, Andraghetti G, Cordera R, Adami GF. Long-term clinical and functional impact of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes in morbidly and non-morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4):822–7. doi:[10.1016/j.soard.2015.12.011](https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.011).
286. Mitchell JE, Christian NJ, Flum DR, Pomp A, Pories WJ, Wolfe BM, et al. Postoperative Behavioral Variables and Weight Change 3 Years After Bariatric Surgery. *JAMA Surg.* 2016;151(8):752–7. doi:[10.1001/jamasurg.2016.0395](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.0395).
287. Puzziferri N, Roshek TB 3rd, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(9):934–42. doi:[10.1001/jama.2014.10706](https://doi.org/10.1001/jama.2014.10706).
288. Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, Ciocchi R, Scalercio V, Noya G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. *Surg Obes Relat Dis.*

- 2013;9(5):816–29. doi:[10.1016/j.soard.2013.05.007](https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.05.007).
289. Hoogerboord M, Wiebe S, Klassen D, Ransom T, Lawlor D, Ellsmere J. Laparoscopic sleeve gastrectomy: perioperative outcomes, weight loss and impact on type 2 diabetes mellitus over 2 years. *Can J Surg*. 2014 ;57(2):101–5. doi:[10.1503/cjs.024212](https://doi.org/10.1503/cjs.024212).
290. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini G. Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: technique and preliminary results. *Obes Surg*. 2002;12(2):241–4. doi:[10.1381/096089202762552692](https://doi.org/10.1381/096089202762552692).
291. Topart P, Becouarn G, Delarue J. Weight Loss and Nutritional Outcomes 10 Years after Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. *Obes Surg*. 2017;27(7):1645–50. doi:[10.1007/s11695-016-2537-x](https://doi.org/10.1007/s11695-016-2537-x).
292. Sethi M, Chau E, Youn A, Jiang Y, Fielding G, Ren-Fielding C. Long-term outcomes after biliopancreatic diversion with and without duodenal switch: 2-, 5-, and 10-year data. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(9):1697–705. doi:[10.1016/j.soard.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.03.006).
293. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*. 1998;8(3):291–7. doi:[10.1007/s001980050067](https://doi.org/10.1007/s001980050067).
294. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1)3–44. doi:[10.1007/s00198-018-4704-5](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5).
295. Ablett AD, Boyle BR, Avenell A. Fractures in Adults After Weight Loss from Bariatric Surgery and Weight Management Programs for Obesity: Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2019;29(4)1327–42. doi:[10.1007/s11695-018-03685-4](https://doi.org/10.1007/s11695-018-03685-4).
296. Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR plus*. 2018;2(3):121–33. doi:[10.1002/jbm4.10048](https://doi.org/10.1002/jbm4.10048).
297. Liu C, Wu D, Zhang J-F, Xu D, Xu W-F, Chen Y, et al. Changes in Bone Metabolism in Morbidly Obese Patients After Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2016;26(1):91–7. doi:[10.1007/s11695-015-1724-5](https://doi.org/10.1007/s11695-015-1724-5).
298. Shaker JL, Norton AJ, Woods MF, Fallon MD, Findling JW. Secondary hyperparathyroidism and osteopenia in women following gastric exclusion surgery for obesity. *Osteoporos Int*. 1991;1(3):177–81. doi:[10.1007/bf01625450](https://doi.org/10.1007/bf01625450).
299. Dewey M, Heuberger R. Vitamin D and calcium status and appropriate recommendations in bariatric surgery patients. *Gastroenterol Nurs*. 2011;34(5):367–74. Ddoi:[10.1097/SGA.0b013e318229bcd0](https://doi.org/10.1097/SGA.0b013e318229bcd0).
300. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):727–41. doi:[10.1016/j.soard.2016.12.018](https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.12.018).
301. Shapses SA, Sukumar D. Bone Metabolism in Obesity and Weight Loss. *Annu Rev Nutr*. 2012;21(32):287–309. doi:[10.1146/annurev.nutr.012809.104655](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104655).
302. Tardio V, Blais J-P, Julien A-S, Douville P, Lebel S, Biertho L, et al. Serum

- Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Before and After Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg.* 2018;28(7):1886-94. doi:[10.1007/s11695-017-3101-z](https://doi.org/10.1007/s11695-017-3101-z).
303. Hewitt S, Aasheim ET, Søvik TT, Jahnsen J, Kristinsson J, Eriksen EF, et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D, ionized calcium and parathyroid hormone after obesity surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;88(3):372-9. doi:[10.1111/cen.13531](https://doi.org/10.1111/cen.13531).
 304. Hewitt S, Søvik TT, Aasheim ET, Kristinsson J, Jahnsen J, Birketvedt GS, et al. Secondary hyperparathyroidism, vitamin D sufficiency, and serum calcium 5 years after gastric bypass and duodenal switch. *Obes Surg.* 2013;23(3):384–90. doi:[10.1007/s11695-012-0772-3](https://doi.org/10.1007/s11695-012-0772-3).
 305. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition.* 2009;25(11-12):1150–6. doi:[10.1016/j.nut.2009.03.012](https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.03.012).
 306. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Orlik B, Wylelol M, Dulawa J. Nutrition management of the post-bariatric surgery patient. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(3):383-92. doi:[10.1177/0884533614564995](https://doi.org/10.1177/0884533614564995).
 307. Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, Goldenshluger A, Brodie R, Mintz Y, et al. Bone health following bariatric surgery: Implications for management strategies to attenuate bone loss. *Adv Nutr.* 2018;9(2):114-27. doi:[10.1093/advances/nmx024](https://doi.org/10.1093/advances/nmx024).
 308. Rodríguez-Carmona Y, López-Alavez FJ, González-Garay AG, Solís-Galicia C, Meléndez G, Serralde-Zúñiga AE. Bone mineral density after bariatric surgery: A systematic review. *Int J Surg.* 2014;12(9):976-82. doi:[10.1016/j.ijso.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.08.002).
 309. Giusti V, Gasteyger C, Suter M, Heraief E, Gaillard RC, Burckhardt P. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: Potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes.* 2005;29(12):1429-35. doi:[10.1038/sj.ijo.0803040](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803040).
 310. Pluskiewicz W, Bužga M, Holéczy P, Bortlík L, Šmajstrla V, Adamczyk P. Bone mineral changes in spine and proximal femur in individual obese women after laparoscopic sleeve gastrectomy: A short-term study. *Obes Surg.* 2012;22(7):1068-76. doi:[10.1007/s11695-012-0654-8](https://doi.org/10.1007/s11695-012-0654-8).
 311. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4823–43. doi:[10.1210/jc.2009-2128](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2128).
 312. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1807–10. doi:[10.1097/00003246-199811000-00019](https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00019).
 313. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341–9. doi:[10.1111/obr.12239](https://doi.org/10.1111/obr.12239).
 314. Gehrler S, Kern B, Peters T, Christofiel-Courtin C, Peterli R. Fewer nutrient Deficiencies after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) than after Laparoscopic Roux-Y-gastric bypass (LRYGB)-a prospective study. *Obes Surg.*

- 2010;20(4):447-53. doi:[10.1007/s11695-009-0068-4](https://doi.org/10.1007/s11695-009-0068-4).
315. Sinha N, Shieh A, Stein EM, Strain G, Schulman A, Pomp A, et al. Increased PTH and 1.25(OH)(2)D levels associated with increased markers of bone turnover following bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(12):2388–93. DOI:[10.1038/oby.2011.133](https://doi.org/10.1038/oby.2011.133).
316. Díaz-Guerra CSC, Jiménez AL, García IR, Esteban BM. Resultados a 5 años de la derivación biliopancreática de Larrad en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Cir Esp*. 2001;70(3):133-41. doi:[10.1016/S0009-739X\(01\)71863-5](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(01)71863-5).
317. Kalfarentzos F, Papadoulas S, Skroubis G, Kehagias I, Loukidi A, Mead N. Prospective evaluation of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass in the super obese. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(4):479–88. doi:[10.1016/j.gassur.2003.11.022](https://doi.org/10.1016/j.gassur.2003.11.022).
318. Nogués X, Goday A, Peña MJ, Benaiges D, de Ramón M, Crous X, et al. Pérdida de masa ósea tras gastrectomía tubular: Estudio prospectivo comparativo con el bypass gástrico. *Cir Esp*. 2010;88(2):103-9. doi:[10.1016/j.ciresp.2010.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.04.008).
319. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Zendeli A, Pirker T, Geiger C, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):672–82. doi:[10.1002/jbmr.2707](https://doi.org/10.1002/jbmr.2707).
320. Bruno C, Fulford AD, Potts JR, McClintock R, Jones RM, Cacucci BM, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: Correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):159-66. doi:[10.1210/jc.2009-0265](https://doi.org/10.1210/jc.2009-0265).
321. Tsiftsis DDA, Mylonas P, Mead N, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Bone mass decreases in morbidly obese women after long limb-biliopancreatic diversion and marked weight loss without secondary hyperparathyroidism. A physiological adaptation to weight loss? *Obes Surg*. 2009;19(11):1497–503. doi:[10.1007/s11695-009-9938-z](https://doi.org/10.1007/s11695-009-9938-z).
322. Luger M, Kruschitz R, Winzer E, Schindler K, Grabovac I, Kainberger F, et al. Changes in Bone Mineral Density Following Weight Loss Induced by One-Anastomosis Gastric Bypass in Patients with Vitamin D Supplementation. *Obes Surg*. 2018;28(11):3454-65. doi:[10.1007/s11695-018-3353-2](https://doi.org/10.1007/s11695-018-3353-2).
323. Larrad-Jiménez Á, Sánchez-Cabezudo Díaz-Guerra C, De Cuadros Borrajo P, Bretón Lesmes I, Moreno Esteban B. Short-, mid- and long-term results of Larrad biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2007;17(2):202-10. doi:[10.1007/s11695-007-9035-0](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9035-0).
324. Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Schultes B. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. *Obes Surg*. 2009;19(1):66-73. doi:[10.1007/s11695-008-9545-4](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9545-4).
325. Moizé V, Deulofeu R, Torres F, De Osaba JM, Vidal J. Nutritional intake and prevalence of nutritional deficiencies prior to surgery in a spanish morbidly obese population. *Obes Surg*. 2011;21(9):1382-8. doi:[10.1007/s11695-011-0360-y](https://doi.org/10.1007/s11695-011-0360-y).
326. Lozano O, García-Díaz JD, Cancer E, Arribas I, Rubio JL, González-García I, et al. Phosphocalcic metabolism after biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2007;17(5):642-8. Ddoi:[10.1007/s11695-007-9108-0](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9108-0).

327. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(3):248-54. doi:[10.1056/NEJMcp1009570](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1009570).
328. Moreiro J, Ruiz O, Perez G, Salinas R, Urgeles JR, Riesco M, et al. Parathyroid hormone and bone marker levels in patients with morbid obesity before and after biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2007;17(3):348–54. doi:[10.1007/s11695-007-9063-9](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9063-9).
329. Herranz Antolin S, Garcia Martinez M del C, Alvarez De Frutos V. [Vitamin D deficiency in morbidly obese patients. A case-control study]. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(6):256–61. doi:[10.1016/j.endonu.2010.04.003](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.04.003).
330. Schollenberger AE, Heinze JM, Meile T, Peter A, Königsrainer A, Bischoff SC. Markers of Bone Metabolism in Obese Individuals Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2015;25(8):1439-45. doi:[10.1007/s11695-014-1509-2](https://doi.org/10.1007/s11695-014-1509-2).
331. Lancha A, Moncada R, Valentí V, Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, et al. Comparative effects of gastric bypass and sleeve gastrectomy on plasma osteopontin concentrations in humans. *Surg Endosc*. 2014;28(8):2412-20. doi:[10.1007/s00464-014-3490-1](https://doi.org/10.1007/s00464-014-3490-1).
332. Cole AJ, Beckman LM, Earthman CP. Vitamin D status following bariatric surgery: Implications and recommendations. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(6):751-8. doi:[10.1177/0884533614546888](https://doi.org/10.1177/0884533614546888).
333. DiGiorgi M, Daud A, Inabnet WB, Schrope B, Urban-Skuro M, Restuccia N, et al. Markers of bone and calcium metabolism following gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2008;18(9):1144-8. doi:[10.1007/s11695-007-9408-4](https://doi.org/10.1007/s11695-007-9408-4).
334. Beckman LM, Earthman CP, Thomas W, Compher CW, Muniz J, Horst RL, et al. Serum 25(OH) Vitamin D Concentration Changes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity*. 2013;21(12):599-606. doi:[10.1002/oby.20464](https://doi.org/10.1002/oby.20464).
335. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*. 2004;8(1)45-55. doi:[10.1016/j.gassur.2003.09.020](https://doi.org/10.1016/j.gassur.2003.09.020).
336. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT, Engström M, Hanvold SE, Mala T, et al. Vitamin status after bariatric surgery: A randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1)15-22. doi:[10.3945/ajcn.2009.27583](https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27583).
337. Khandalavala BN, Hibma PP, Fang X. Prevalence and persistence of vitamin D deficiency in biliopancreatic diversion patients: A retrospective study. *Obes Surg*. 2010;20(7)881-4. doi:[10.1007/s11695-010-0185-0](https://doi.org/10.1007/s11695-010-0185-0).
338. Ruiz-Tovar J, Oller I, Tomas A, Llaveró C, Arroyo A, Calero A, et al. Midterm impact of sleeve gastrectomy, calibrated with a 50-Fr bougie, on weight loss, glucose homeostasis, lipid profiles, and comorbidities in morbidly obese patients. *Am Surg*. 2012;78(9):969–74.
339. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Peromingo R, Caballero C, Muñoz-Malo T, Villafruela JJ, et al. Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight

- loss. Relation with bone mineral density. *Obes Surg.* 2010;20(4):468-73. doi:[10.1007/s11695-009-0028-z](https://doi.org/10.1007/s11695-009-0028-z).
340. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:36-45. doi:[10.1016/j.mce.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.04.008).
341. Chapin BL, Lemar HJ, Knodel DH, Carter PL. Secondary Hyperparathyroidism Following Biliopancreatic Diversion. *Arch Surg.* 1996;131(10):1048–52. doi:[10.1001/archsurg.1996.01430220042009](https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430220042009).
342. Ceriani V, Cetta F, Pinna F, Pontiroli AE. Abnormal calcium, 25(OH)Vitamin D, and parathyroid hormone after biliopancreatic diversion; Correction through elongation of the common tract and reduction of the gastric pouch. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4):805–12. doi:[10.1016/j.soard.2015.11.018](https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.11.018).
343. Mingrone G, Bornstein S, Le Roux CW. Optimisation of follow-up after metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):487-99. doi:[10.1016/S2213-8587\(17\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30434-5).
344. Guglielmi V, Bellia A, Gentileschi P, Lombardo M, D'Adamo M, Lauro D, et al. Parathyroid hormone in surgery-induced weight loss: no glucometabolic effects but potential adaptive response to skeletal loading. *Endocrine.* 2018;59(2):288–95. doi:[10.1007/s12020-017-1477-0](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1477-0).
345. Ruiz-Esquide V, Peris P, Gifre L, Guanabens N. [Abnormalities of bone metabolism in bariatric surgery]. *Med Clin (Barc).* 2011;136(5):215–21. doi:[10.1016/j.medcli.2009.12.020](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.12.020).
346. Granado-Lorenzo F, Simal-Anton A, Salazar-Mosteiro J, Herrero-Barbudo C, Donoso-Navarro E, Blanco-Navarro I, et al. Time-course changes in bone turnover markers and fat-soluble vitamins after obesity surgery. *Obes Surg.* 2010;20(11):1524–9. doi:[10.1007/s11695-010-0257-1](https://doi.org/10.1007/s11695-010-0257-1).
347. Turcotte AF, Grenier-Larouche T, Ung RV, Simonyan D, Carreau AM, Carpentier AC, et al. Effects of Biliopancreatic Diversion on Bone Turnover Markers and Association with Hormonal Factors in Patients with Severe Obesity. *Obes Surg.* 2019;29(3):990-8. doi:[10.1007/s11695-018-3617-x](https://doi.org/10.1007/s11695-018-3617-x).
348. Huiskes R, Ruimerman R, van Lenthe GH, Janssen JD. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature.* 2000;405(6787):704–6. doi:[10.1038/35015116](https://doi.org/10.1038/35015116).
349. Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: Examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. *Diabetes Obes Metabo.* 2014;16(12):1204-13. doi:[10.1111/dom.12363](https://doi.org/10.1111/dom.12363).
350. Yu EW, Bouxsein ML, Roy AE, Baldwin C, Cange A, Neer RM, et al. Bone loss after bariatric surgery: Discordant results between DXA and QCT bone density. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):542-50. doi:[10.1002/jbmr.2063](https://doi.org/10.1002/jbmr.2063).
351. Ivaska KK, Huovinen V, Soinio M, Hannukainen JC, Saunavaara V, Salminen P, et al. Changes in bone metabolism after bariatric surgery by gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Bone.* 2017;95:47-54. doi:[10.1016/j.bone.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.001).
352. Bredella MA, Greenblatt LB, Eajazi A, Torriani M, Yu EW. Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. *Bone.* 2017;95:85-90. doi:[10.1016/j.bone.2016.11.014](https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.014).

353. Ruiz-Tovar J, Oller I, Priego P, Arroyo A, Calero A, Diez M, et al. Short- and mid-term changes in bone mineral density after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2013;23(7):861-6. doi:[10.1007/s11695-013-0866-6](https://doi.org/10.1007/s11695-013-0866-6).
354. Abbasi AA, Amin M, Smiertka JK, Grunberger G, MacPherson B, Hares M, et al. Abnormalities of vitamin D and calcium metabolism after surgical treatment of morbid obesity: A study of 136 patients. *Endocr Pract.* 2007;13(2):131-6. doi:[10.4158/EP.13.2.131](https://doi.org/10.4158/EP.13.2.131)
355. Tothill P, Laskey MA, Orphanidou CI, Van Wijk M. Anomalies in dual energy X-ray absorptiometry measurements of total-body bone mineral during weight change using Lunar, Hologic and Norland instruments. *Br J Radiol.* 1999;72(859):661-9. doi:[10.1259/bjr.72.859.10624323](https://doi.org/10.1259/bjr.72.859.10624323).

X. ANEXOS

ANEXO 1. Cuestionario básico de recogida de datos

DATOS DEMOGRAFICOS

NHC

IDPAC

SEXO: F M

EDAD

ANTECEDENTES PERSONALES (prequirúrgicos)

Antecedentes	SI	NO	Años de evolución
Diabetes tipo 2			
Hipertensión arterial			
Osteoartritis			
Artritis reumatoide			
Osteoporosis			
	Tipo:		
Fracturas óseas			
	Lugar		

EXPLORACION FISICA (prequirúrgicos)

Peso actual	Peso máximo	Altura	IMC	Peso ideal	Exceso peso	Circunferencia abdominal

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS PREQUIRURGICAS

Fecha de realización:

DMO	T-score	%	Densidad
L2-L4			
Cuello			
Ward			
Total			

Determinaciones analíticas:

Calcio		Fosfatasa alcalina		Albumina	
Fosforo		B-Crosslaps		PTH	
Magnesio		Osteocalcina		25(OH)D	

TECNICA QUIRURGICA UTILIZADA

Fecha de realización:

1. Derivación biliopancreática
2. Bypass gástrico en Y de Roux
3. Gastrectomía vertical
4. Banda gástrica

DMO POST CIRUGIA BARIATRICA (Hasta 10 años de evolución)

DO	1 AÑO			2 AÑOS		
	Z-score/%	T-score/%	densidad	Z-score/%	T-score/%	densidad
L1-L4						
Cuello						
Ward						
Total						

DO	3 AÑOS			4 AÑOS		
	Z-score/%	T-score/%	densidad	Z-score/%	T-score/%	densidad
L1-L4						
Cuello						
Ward						
Total						

DO	5 AÑOS			6 AÑOS		
	Z-score/%	T-score/%	densidad	Z-score/%	T-score/%	densidad
L1-L4						
Cuello						
Ward						
Total						

METABOLISMO ÓSEO TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

DO	7 AÑOS			8 AÑOS		
	Z-score/%	T-score/%	densidad	Z-score/%	T-score/%	densidad
L1-L4						
Cuello						
Ward						
Total						

DO	9 AÑOS			10 AÑOS		
	Z-score/%	T-score/%	densidad	Z-score/%	T-score/%	densidad
L1-L4						
Cuello						
Ward						
Total						

DETERMINACIONES ANALÍTICAS: (MESES)

Meses	F. alcalina	calcio	fosforo	magnesio	albumina	βCrosslaps	Osteocalcina	PTH	Vitamina D
6									
12									
18									
24									
36									
48									
60									
72									
84									
96									
108									
120									
132									
144									
156									

EVOLUCION DEL PESO (postquirúrgico, meses)

	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Peso(kg)															
IMC															
PSP (%)															
CA															

FRAX®

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: Spain Name/ID: [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
 Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 Select BMD:

QFracture®-2013 risk calculator: <http://qfracture.org>

About you

Age (30-99):

Sex: Male Female

Ethnicity:

Clinical information

Smoking status:

Alcohol status:

diabetes:

Do either of your parents have osteoporosis/hip fracture?

Do you live in a nursing or care home?

Have you had a wrist spine hip or shoulder fracture?

History of falls?

Dementia?

Cancer?

Asthma or COPD?

Heart attack, angina, stroke or TIA

Chronic liver disease?

Chronic kidney disease?

Parkinson's disease?

Rheumatoid arthritis or SLE?

Malabsorption eg Crohn's disease, ulcerative colitis, coeliac disease, steatorrhea or blind loop syndrome?

Endocrine problems eg thyrotoxicosis, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome?

Epilepsy or taking anticonvulsants?

Taking antidepressants?

Taking steroid tablets regularly?

Taking oestrogen only HRT?

Leave blank if unknown

Body mass index

Height (cm):

Weight (kg):

Calculate risk over years.

ANEXO 2. Cuestionario de recogida de datos para riesgo de fracturas

DATOS DEMOGRÁFICOS

NHC	
SEXO	
EDAD	

ANTECEDENTES PERSONALES GINECOLÓGICOS

Edad Menarquia (1ra regla):

Hijos: SI / NO

Cuantos:

Edad de partos:

Menopausia: SI / NO

fecha o edad:

ANTECEDENTES FAMILIARES CARDIOMETABÓLICOS

DM-2: SI / NO HTA: SI / NO DISLIPEMIA:SI / NO

Combinación de datos para la realización del Frax y QFracture®-2013 risk calculator:

<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>; <http://qfracture.org>

Fumador (a)	SI / NO
Toma alcohol(3 o más/día)	SI / NO
Diabetes	SI / NO
Padres con fracturas u osteoporosis	SI / NO
Independiente ABVD	SI / NO
Demencia	SI / NO
Cáncer	SI / NO
Asma o EPOC	SI / NO
Infarto cardiaco	SI / NO
Angina	SI / NO
ICTUS	SI / NO
Enfermedad hepática	SI / NO
Enfermedad Renal	SI / NO

Enfermedad de Parkinson	SI / NO
Artritis Reumatoide	SI / NO
Crohn, Colitis ulcerosa o Celiaquía	SI / NO
Tirotoxicosis, Hiperparatiroidismo, Cushing	SI / NO
Epilepsia o tratamiento con anticonvulsivante	SI / NO
Toma antidepresivos	SI / NO
Toma corticoides	SI / NO
Toma estrógenos	SI / NO

Ha tenido alguna fractura SI / NO. Secundaria: **ACCIDENTE, CAIDA O ESPONTANEA**

Especifique lugar de fractura y año_____

Columna_____

Fémur_____

Otros. _____

TRATAMIENTO ACTUAL

Peso actual_____

Talla_____

ANEXO 3. Aprobación comité de ética



C/ Altos de Nava, s/n - 24071 León
Tel.: 987 23 74 00 · Fax 987 23 33 22 / gerent@hleo.sacyl.es



Dr. Armando Pérez de Prado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de León,

CERTIFICA:

Que en la reunión del Comité Ético de fecha 24-02-2015 se analizó Proyecto de Investigación "Cambios en el metabolismo óseo en el paciente con obesidad mórbida tras cirugía bariátrica". Investigador Principal: Mirian Alejo Ramos, R2 de Endocrinología y Nutrición. Que se acordó por unanimidad, al considerar correctos los aspectos metodológicos y éticos del Estudio, la aprobación de dicho Proyecto.

Y para que conste se expide el presente Certificado en León, a veincuatro de febrero de dos mil quince.

Fdo./Dr. Armando Pérez de Prado



C/ Altos de Nava, s/n - 24080 León
Tel.: 987 24 60 74 - Fax 987 22 62 64 / jculebras@hieo.sacyl.es



Mirian Alejo Ramos
MIR Endocrinología y Nutrición.

Estimada compañera:

Adjunto se acompaña certificado relativo al Proyecto de Investigación "Cambios en el metabolismo óseo en el paciente con obesidad mórbida tras cirugía bariátrica".

Recibe un saludo,

EL PRESIDENTE DEL COMITÉ



Fdo./Dr. Armando Pérez de Prado

León, 3 de Marzo de 2015

 Junta de
Castilla y León
Consejería de Sanidad