

SEMINARIO EN EL MARCO DEL PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN DE LA CARRERA DE FARMACIA



Deficiencias de micronutrientes: causas y consecuencias

Disertantes:

Dra. Farm. Ana María Menéndez

Prof. Farmacia Hospitalaria y Clínica, Universidad de Belgrano

Dra. María Luz Pita Martín de Portela

Académica de Universidad de Buenos Aires

**Miércoles, 8 de mayo a las 8 hs
Piso 8 aula 1, Torre Universitaria
Zabala 1837, CABA**

Dirigido a alumnos y profesores de la Universidad de Belgrano

Entrada libre y gratuita,
se otorgarán créditos a los alumnos



**SEMINARIO EN EL MARCO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
EVALUACIÓN CLÍNICA DE DEFICIENCIAS NUTRICIONALES EN PACIENTES CON
OBESIDAD**

Título: **DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES: CAUSAS Y CONSECUENCIAS**

Temas y Disertantes:

8:15 – 10:00 hs **Causas y consecuencias de la deficiencia de microminerales**
Dra. Farm. Ana María Menéndez

10:30 – 12:00 hs **Causas, consecuencias de la deficiencia de vitaminas**
Dra. Farm. y Bioquímica María Luz Pita Martín de Portela

Asistentes: Participaron 106 alumnos y profesores de las carreras de Farmacia y de Nutrición de 3er, 4to y 5to año de la Universidad de Belgrano.

Objetivo del Seminario: Exponer y difundir en el ámbito académico y estudiantil de la UBE las características y alcance del Proyecto de Investigación en ejecución, brindando conocimientos nutricionales sobre microminerales y vitaminas que pueden presentar deficiencia en pacientes con obesidad mórbida.

TEMA: CAUSAS Y CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE MICROMINERALES

INTRODUCCIÓN:

Se explicaron los objetivos y alcances del Proyecto de Investigación “**Evaluación clínica de deficiencias nutricionales en pacientes con obesidad**” aprobado por la Universidad de Belgrano, por Resolución. El Proyecto se lleva a cabo durante el período 2023-2024, en forma conjunta con médicos especialistas en nutrición del Hospital de Clínicas José de San Martín, de la Universidad de Buenos Aires, Farmacéuticos, profesores de la asignatura de Farmacia Hospitalaria y Clínica de la Carrera de Farmacia y un alumno de la carrera de Farmacia de la Universidad de Belgrano. Integran el equipo un médico especialista en Nutrición del Sanatorio Mater Dei y una Dra en Farmacia y Bioquímica, ex profesora de la Cátedra de Nutrición de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

La disertación, acompañada por la proyección de diapositivas con los aspectos más ilustrativos de la clase, abarcó las características generales de los micronutrientes, sus funciones en el organismo, los sitios de absorción, los requerimientos de adultos, niños y neonatos, la evaluación del estado nutricional y las consecuencias de la deficiencia.

TEMARIO: DEFICIENCIAS NUTRICIONALES y MALNUTRICIÓN OCULTA EN PACIENTES CON OBESIDAD

La transición demográfica conlleva alteraciones nutricionales y de estilo de vida que repercuten en la salud, entre los cuales las deficiencias de micronutrientes constituyen la llamada “**malnutrición oculta**” de elevada prevalencia, cuya prevención es recomendada por **la Food Agricultural Organization (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)** (Martinez H et al. 2017),

La obesidad es una enfermedad caracterizada por exceso de grasa corporal, que se clasifica según el grado de Índice de masa corporal [IMC = $\text{Peso(Kg)}/\text{Altura (m}^2\text{)}$], causada por elevada ingesta energética, asociada a desequilibrios nutricionales que conducen a distintos grados de malnutrición oculta. Es una patología altamente prevalente a nivel mundial, asociada a resistencia periférica a la insulina, síndrome metabólico y un estado inflamatorio de distinto grado. Esos factores incrementan la morbimortalidad, constituyen un problema epidemiológico y conllevan elevado riesgo de mortalidad cardiovascular.

Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad por exceso de consumo energético, suele estar asociada a distintos grados de malnutrición oculta, por deficiencias de micronutrientes, que deben ser identificadas mediante indicadores bioquímicos, antes que se manifiesten clínicamente. El tejido adiposo se considera un órgano endocrino activo, que sintetiza y secreta moléculas proinflamatorias, que enmascaran la malnutrición oculta por deficiencia de micronutrientes, fundamentalmente algunos elementos minerales esenciales (hierro, zinc, cobre) y algunas vitaminas (ácido fólico, vitaminas B₁, B₁₂, D y A), que juegan importantes roles en el metabolismo.

Los oligoelementos esenciales son hierro, zinc, cobre, cromo, selenio, molibdeno, manganeso, yodo y fluor. Se detallaron los microminerales cuya deficiencia adquiere mayor relevancia en pacientes que padecen obesidad mórbida: zinc, cobre, hierro y selenio. En todos los casos de deficiencia se ilustraron con la presentación de casos clínicos publicados.

HIERRO: Se encuentra en todas las células. Es constituyente esencial de la hemoglobina (Hb), proteína transportadora de O₂, participa en la fosforilación oxidativa, es necesario para los mecanismos de defensa del organismo, metabolismo de neurotransmisores y síntesis de DNA y RNA, entre otras funciones.

La deficiencia de Fe se manifiesta por astenia, anorexia, fatiga, deterioro del rendimiento físico, aumento de infecciones, alteración de la respuesta inmune y de las funciones neurológicas. La anemia microcítica hipocrómica se manifiesta cuando se agota el Fe de las reservas o no puede movilizarse debido al proceso inflamatorio. La anemia, en obesidad, altera la ferritina como indicador bioquímico de depósito de Fe. En el obeso, la anemia se asocia al déficit de transferrina por malnutrición proteico-calórica.

Además, la anemia ferropénica, microcítica hipocrómica, puede ser resistente a la terapia férrica, debido a deficiencia de otros micronutrientes esenciales como zinc o cobre, y, entre las vitaminas: A, C (ácido ascórbico), B₆ (piridoxina), vitamina C, vitamina A o proteínas pese a ingestas de Fe aparentemente adecuadas. Por consiguiente, el diagnóstico y seguimiento debe realizarse mediante indicadores bioquímicos.

El **ZINC** es esencial para el funcionamiento de todas las células como cofactor de más de 150 metaloenzimas que participan en el metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos,

protección oxidativa, defensas inmunes del huésped. Regula la transcripción, uniéndose a proteínas nucleares. Interviene en la movilización de la vitamina A del hígado.

La deficiencia severa de Zn se manifiesta con signos clínicos comprobados: retardo del crecimiento infantil, anergia cutánea, lesiones en piel, depresión mental/apatía, intolerancia a la glucosa, ceguera nocturna, retraso en cicatrización de heridas, alopecia, diarrea, trastornos gastrointestinales, alteración de los sistemas nervioso central, inmune, esquelético y de la reproducción. Concomitantemente, puede presentarse anemia ferropénica.

Hay medicamentos que pueden producir deficiencia de **Zn**: anfotericina, cisplatino, diuréticos tiacídicos y penicilamina, entre otros.

Por otra parte, el **exceso de Zn** puede producir síntomas clínicos asociados con los siguientes efectos adversos: dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, alteración inmunológica, **deficiencia de Fe, deficiencia de Cu**. Este aspecto es fundamental cuando se administran suplementos de Zn ya que pueden provocar anemia ferropénica o exacerbar la preexistente.

El **COBRE** es componente de diversas enzimas: citocromo oxidasa, superóxido dismutasa, lisil oxidasa y monoaminooxidasa. Es esencial para la eritropoyesis, formación de tejido conectivo, neurotransmisores, mantenimiento de la estructura y el funcionamiento del SNC. La mayor cantidad de cobre circulante es transportado por la ceruloplasmina, α -2-glicoproteína de fase aguda sintetizada en el hígado, que puede aumentar en los pacientes críticos durante la respuesta inflamatoria sistémica. Una pequeña parte del Cu absorbido se une a la albúmina y a otros aminoácidos para ser transportado al hígado. La excreción ocurre fundamentalmente por vía biliar, siendo fundamental regular la ingesta cuando hay colestasis.

La deficiencia produce alteraciones hematológicas, neuropatía, cabello despigmentado y quebradizo, por la deficiencia de las metalo-enzimas cobre-dependientes y de cuproproteínas (cupreínas) como metalotioneína. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con las deficiencias de Fe o vitamina B₁₂.

El exceso de Zn o de Fe disminuyen la absorción de Cu, por un mecanismo competitivo, produciendo hipocupremia y manifestaciones de deficiencia de Cu.

El exceso de Cu produce **efectos adversos**: alteraciones gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea), daño hepático, deterioro del estado nutricional con respecto al Zn y al Fe y disminución de la actividad fagocítica de los polimorfo-nucleares. Las manifestaciones más severas incluyen: oliguria, necrosis hepática, colapso vascular, coma y muerte. Se ha observado toxicidad crónica en pacientes con diálisis y en trabajadores de viñedos que utilizan pesticidas con compuestos de Cu. Se deben cuidar particularmente los excesos de Cu en el caso de pacientes con nutrición parenteral que presenten colestasis o compromiso hepático, con anemia hemolítica y necrosis hepática, con resultado fatal. El cobre está contraindicado en pacientes con enfermedad de Wilson, obstrucción biliar externa o colestasis intra-hepática, en la cirrosis India de la infancia y en la toxicosis idiopática (ICT).

El **SELENIO** es componente de la Glutacion peroxidasa (GPx), que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos orgánicos. Se absorbe en duodeno y yeyuno

proximal. La deficiencia incrementa el riesgo de enfermedades crónicas e infecciosas. Se asocia a enfermedades como cáncer, tiroideas, inflamación, inmunodeficiencia, y alteraciones cardiovasculares y neurovegetativas. La deficiencia o el exceso son difíciles de evaluar por la dificultad de su determinación.

OTROS MICRONUTRIENTES RELACIONADOS CON LA MALNUTRICIÓN OCULTA

Las vitaminas son micronutrientes de naturaleza orgánica, que no pueden ser sintetizados por el organismo. Son esenciales para el mantenimiento de las funciones vitales y para el crecimiento normal. No suministran materia ni energía, pero intervienen en la utilización de la energía y en la síntesis y mantenimiento de diversos tejidos.

Las **vitaminas hidrosolubles**, en su mayoría, no se depositan en el organismo, y los excesos ingeridos o sus metabolitos se excretan por orina. Las vitaminas **B₁**, **B₂**, **niacina (vitamina B₃)** y **vitamina B₆ (piridoxina)** intervienen en reacciones enzimáticas relacionadas con los metabolismos energético y proteico. Las vitaminas **B₆** y **B₂ (riboflavina)** pueden condicionar la eritropoiesis por su intervención en las reacciones necesarias para el transporte, utilización o depósito del Fe. La **Vitamina C** se depleciona en estrés y presencia de infecciones.

En el paciente obeso con restricción energética severa es importante tener en cuenta la deficiencia de vitamina B₁, debido a las alteraciones en el metabolismo energético, que pueden llevar a daño irreversible y a la muerte.

La Vitamina B₉ es el ácido fólico, pteroilglutámico, folacina ó Factor antianémico. Actúa como aceptor y dador de unidades de un carbono para la síntesis de ácidos nucleicos. Su deficiencia conduce a anemia megaloblástica. La deficiencia se asocia con dietas de bajo consumo de vegetales verdes.

La **vitamina B₁₂** es la última vitamina caracterizada químicamente. Es una cobalamina, con un átomo de cobalto central, aportada exclusivamente por alimentos de origen animal. Es la más potente de todas las vitaminas, por la pequeñísima cantidad para cubrir las necesidades del hombre (del orden de 2 microgramos/día). Su deficiencia es característica de dietas vegetarianas.

La **vitamina B₁₂** de los alimentos de origen animal, se une, en saliva a proteínas R (cobalofilinas) y en el estómago forma un compuesto macromolecular con el "factor intrínseco", secretado por el fundus estomacal, que la protegen del pH del jugo gástrico y de las enzimas proteolíticas del duodeno. La absorción se realiza en el íleon mediante receptores específicos, que limitan la absorción a 1,5-3,5 µg/día. La transcobalamina II transporta a los tejidos hematopoyéticos hasta el 20% de la vitamina B₁₂ total y el resto se une a la haptocorrina, responsable de su almacenamiento hepático o excreción por vía biliar y, en parte, reabsorbida (circulación enterohepática).

Las funciones de la vitamina B₁₂ se relacionan con el metabolismo y utilización del ácido fólico, necesario para la formación de purinas y pirimidinas. Su deficiencia afecta al sistema eritropoyético produciendo anemia megaloblástica, similar a la producida por deficiencia de ácido fólico. Además, es esencial para la isomerización del metil-malónico,

proveniente del metabolismo de diversos aminoácidos y de la cadena lateral del colesterol, por lo cual su deficiencia produce desmielinización de los nervios periféricos, médula espinal y cerebro. y manifestaciones neurológicas (parestesia, debilidad generalizada, ataxia simétrica, espasticidad, paraplejia, apatía, somnolencia, irritabilidad, pérdida de memoria, demencia y psicosis), que se confunden con otras causas.

La vitamina B₁₂ se encuentra solamente en alimentos de origen animal (carne, aves, huevos, lácteos). Su determinación requiere tener en cuenta la presencia de corrinoides sin actividad vitamínica que están presentes en algunas algas.

Las dificultades metodológicas para la determinación de la vitamina B₁₂ han sido causa de la lentitud en el avance de los conocimientos para aplicar indicadores bioquímicos de estado nutricional. La identificación mediante la observación de hipersegmentación de neutrófilos se ha sustituido por indicadores bioquímicos precoces: transcobalamina II, niveles de B₁₂ sérica o eritrocitaria, excreción de metil malónico y aumento de homocisteína.

En el intestino delgado puede absorberse en forma pasiva una mínima proporción (1%) de las megadosis de productos farmacéuticos. La deficiencia se agrava en pacientes crónicos que reciben inhibidores de la bomba de protones y anticonvulsivantes. Además, otros medicamentos como neomicina, metformina, colchicina exacerban el riesgo de deficiencia.

Vitaminas liposolubles

La **vitamina D** es un **nutriente esencial atípico**. El colecalciferol es considerado una pre-hormona que puede biosintetizarse, en la capa de Malpighi de la epidermis, por reacción de fotólisis de los rayos UVB sobre el 7-dehidrocolesterol. Su descubrimiento surgió en el siglo XVII, por asociación con el raquitismo, en los niños, por falta de exposición al Sol. La denominación histórica de **vitamina D** identifica a los esteroides con actividad biológica del colecalciferol, que en el hígado se hidroxila a 25-hidroxivitamina D (25OHD₃) o calcidiol, pro-hormona fundamental para el metabolismo fosfocálcico. Esas funciones clásicas de la vitamina D se regulan por un mecanismo de "feed-back" a través de la hormona paratiroidea (PTH) que, en la hipocalcemia, activa la 1-alfa-hidroxilasa renal, originando 1-25-di-OH-D o calcitriol, estrictamente regulada y activa a nivel intestinal, óseo y renal con objeto de mantener en plasma los niveles fisiológicos de calcio y fósforo. La **vitamina D**₃ se encuentra presente, en muy pequeñas cantidades (microgramos ó nanogramos), en la parte lipídica de ciertos productos de origen animal: huevo y grasa láctea. Los aceites de hígado de peces constituyen una fuente importante, si bien no son considerados estrictamente alimentos. Algunos hongos y levaduras contienen ergocalciferol (**vitamina D**₂), que posee acciones similares a la D₃.

En las últimas décadas, se han evidenciado acciones extra esqueléticas de la vitamina D dependientes de la síntesis intracelular del metabolito activo 1,25 diOHD, por regulación de la actividad de la 25OHD-1 α -hidroxilasa, postulando que la adecuación respecto de Vitamina D es importante no sólo para la salud ósea, sino para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos, que sintetizan calcitriol endógenamente, responsable de

las acciones extra óseas de la vitamina D, relacionadas con su participación en múltiples funciones reguladoras de la diferenciación celular, sistema inmunitario y prevención de infecciones respiratorias, entre otras. En consecuencia, se ha propuesto la administración de vitamina D en diversas patologías generando una gran controversia sobre las recomendaciones de ingesta, dosis de suplementos y niveles plasmáticos aconsejables de 25OHD.

Vitamina A: la denominación se aplica los compuestos que poseen cualitativamente la actividad biológica del trans-retinol y se denominan "provitaminas A" los carotenoides, que tienen la capacidad de originar en el intestino retinol.

La vitamina A es necesaria para el crecimiento normal, mantenimiento de la integridad de los epitelios, la reproducción, el desarrollo fetal y la respuesta inmune. La mayoría de estas funciones dependen, directa o indirectamente, de la diferenciación celular a través del ácido retinoico, metabolito generado en las células efectoras, uniéndose a receptores nucleares que controlan la transcripción de genes reguladores de la diferenciación celular. En consecuencia, su deficiencia causa anorexia, pérdida de peso, disminución de las secreciones, de la resistencia a las infecciones, queratinización de los tejidos epiteliales, disminución del crecimiento, de la fagocitosis, aumento de la susceptibilidad a las infecciones y anemia ferropénica resistente a la terapia con hierro.

Otro mecanismo mejor conocido bioquímicamente es una función fisiológica fundamental en el ciclo visual. La deficiencia de vitamina A produce xeroftalmia y falta de adaptación a la luz de baja intensidad. Son trastornos, pero, de prolongarse la deficiencia, se producen lesiones en la córnea (manchas de Bitot) y la conjuntiva, que conducen rápida e irreversiblemente a ceguera total. Si la deficiencia persiste se llega a la muerte.

La vitamina A merece una mención especial ya que se ha comprobado que es necesaria para la liberación del Fe de los depósitos y correcta eritropoiesis. Su deficiencia puede causar anemia ferropénica, resistente a la terapia con Fe pero su mecanismo de acción es bastante discutido.

CONCLUSIONES

Las deficiencias nutricionales de varios micronutrientes constituyen la malnutrición oculta y, en consecuencia, deberán ser tenidas en cuenta ante la falta de respuesta al tratamiento de la obesidad, para evitar la administración indiscriminada de fármacos que pueden llevar a un riesgo de sobredosis con consecuencias desfavorables para la salud.

Las deficiencias vitamínicas marginales pueden adquirir cronicidad, sin sintomatología clínica, pero deben ser evaluadas bioquímicamente para evitar lesiones bioquímicas.

Por otra parte, la automedicación, la creencia que el exceso de vitaminas es inocuo y la utilización farmacológica para prevenir o aliviar algunas enfermedades, puede conducir a la administración de megadosis, que, sobre todo en el caso de las vitaminas liposolubles, pueden desembocar en cuadros de hipervitaminosis de difícil diagnóstico clínico por su confusa sintomatología.