

Original

## Estado nutricional preoperatorio y riesgo quirúrgico. Identificación de marcadores bioquímicos promisorios

L. Zago<sup>1</sup>, H. Dupraz<sup>2</sup>, F. Torino<sup>3</sup> y M. E. Río<sup>4</sup>

<sup>1,2,4</sup>Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía General del Hospital Churrua de Buenos Aires. Argentina.

### Resumen

**Introducción:** Existe una acumulación de evidencias de que niveles de nutrición deficientes o aún marginales pueden contribuir al aumento de morbilidad y mortalidad en el paciente quirúrgico. La utilidad de marcadores de vitaminas y minerales ha sido poco explorada.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de indicadores de vitaminas y minerales como marcadores de riesgo quirúrgico.

**Métodos:** Se estudió la asociación entre marcadores de vitamina A (retinol plasmático), carotenos (carotenos plasmáticos), vitamina C (vitamina C plasmática), hierro (hematocrito, hemoglobina, hierro sérico, saturación de transferrina y protoporfirina eritrocitaria), calcio (calcio/creatinina en orina basal) y zinc (zinc/creatinina en orina basal), realizados dentro de las 24 horas previas a la cirugía, y la aparición de complicaciones postoperatorias en 100 pacientes adultos sometidos a intervenciones por hernia (n = 41) o litiasis vesicular (n = 59), dos intervenciones muy frecuentes en los servicios de cirugía general.

**Resultados:** Los pacientes se dividieron en aquellos que presentaron complicaciones postoperatorias (C; n = 26) y aquellos que evolucionaron sin complicaciones (NC; n = 74). Dos de los marcadores estudiados fueron los que presentaron las mayores diferencias entre ambos grupos: retinol plasmático y protoporfirina eritrocitaria. El retinol plasmático del grupo C fue significativamente menor al del grupo NC:  $33,2 \pm 13,5 \mu\text{g/dl}$  vs  $40,2 \pm 16,3 \mu\text{g/dl}$ ;  $P = 0,0495$  y se halló asociación significativa entre valores inferiores a  $30 \mu\text{g/dl}$  y aparición de complicaciones (53,8% en C vs 30,1% en NC;  $P = 0,0360$ ). La protoporfirina eritrocitaria del grupo C fue significativamente mayor a la del grupo NC:  $52,0 \pm 34,0$  vs  $36,8 \pm 17,5 \mu\text{g/dl g.r.}$ ;  $P = 0,0453$  y la asociación entre valores superiores a  $70 \mu\text{g/dl g.r.}$  y presencia de complicaciones fue altamente significativa (25,0% vs 4,2%;  $P = 0,0069$ ).

**Conclusiones:** Dos indicadores de micronutrientes: retinol plasmático y protoporfirina eritrocitaria, resultaron marcadores promisorios de riesgo quirúrgico por haber permitido identificar pacientes en riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias.

(Nutr Hosp. 2010;25:91-98)

DOI:10.3305/nh.2010.25.1.4212

Palabras clave: Evaluación nutricional. Riesgo quirúrgico. Vitamina A. Hierro. Retinol plasmático. Protoporfirina eritrocitaria.

**Correspondencia:** Liliana Zago.

Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA).  
Junín 956. 2do. piso. 1113 Buenos Aires (Argentina).  
E-mail: lzago@ffyb.uba.ar

Recibido: 16-I-2009.

Aceptado: 9-II-2009.

### PREOPERATIVE NUTRITIONAL STATUS AND SURGICAL RISK. IDENTIFICATION OF PROMISSORY BIOCHEMICAL MARKERS

#### Abstract

**Background:** The fact that deficient or even marginal nutritional levels may contribute to increase morbidity and mortality in the surgical patient is well accepted. The usefulness of vitamin and mineral markers has not been much explored.

**Objective:** To evaluate the usefulness of vitamin and mineral indicators as nutritional markers of surgical risk.

**Methods:** Biomarkers of vitamin A (plasma retinol), carotenos (plasma carotenos), vitamin C (plasma vitamin C), iron (hematocrit, hemoglobin, serum iron, transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin), calcium (calcium/creatinine in basal urine) and zinc (zinc/creatinine in basal urine), were performed 24 hours before surgery. Appearance of complications was evaluated in 100 adult patients from programmed surgical procedures of hernia (n = 41) or gallbladder lithiasis (n = 59), two of the most frequent interventions in general surgery services.

**Results:** Patients were grouped in those that presented postoperative complications (C; n = 26) and those who did not (NC; n=74). Two of the studied markers presented significant differences between both groups: plasma retinol and erythrocyte protoporphyrin. Plasma retinol of C was significantly lower than that obtained in NC:  $33,2 \pm 13,5 \mu\text{g/dl}$  vs.  $40,2 \pm 16,3 \mu\text{g/dl}$ ;  $P = 0,0495$  and an association between values below  $30 \mu\text{g/dl}$  and postoperative complications was founded (53.8% in C vs. 30.1% in NC;  $P = 0.0360$ ). Erythrocyte protoporphyrin of C was significantly higher to that obtained in NC:  $52.0 \pm 34.0 \mu\text{g/dl RBC}$  vs.  $36.8 \pm 17.5 \mu\text{g/dl RBC}$ ;  $P = 0.0453$  and the association between values higher than  $70 \mu\text{g/dl RBC}$  and presence of complications were highly significant (25.0% vs. 4.2%;  $P = 0.0069$ ).

**Conclusions:** On the basis of the obtained results is concluded that plasma retinol and erythrocyte protoporphyrin would provide useful tools in evaluating surgical risk since they had been allowed to identify patients who were at risk of suffering postoperative complications.

(Nutr Hosp. 2010;25:91-98)

DOI:10.3305/nh.2010.25.1.4212

Key words: Nutritional assessment. Surgical risk. Vitamin A. Iron. Plasma retinol. Erythrocyte protoporphyrin.

## Introducción

Una intervención quirúrgica representa una injuria que puede comprometer seriamente la evolución del paciente; desde mediados del siglo XX se reconoce que la situación es más grave cuando existe un problema nutricional de base causado tanto por la patología que motiva la intervención cuanto por otras enfermedades concurrentes, hábitos alimentarios o causas sociales<sup>1,2</sup>. Los cambios en la alimentación, habituales en las etapas pre y posquirúrgicas, pueden llevar al paciente tanto a cuadros de malnutrición generalizada cuanto a estados de deficiencia relativa de nutrientes específicos. Esta situación alcanza no sólo a los pacientes que serán sometidos a cirugías programadas sino, como un problema general, a todo paciente hospitalizado<sup>3-7</sup>. Sobre el particular, existen estudios que dan cuenta de que los pacientes hospitalizados aparentemente bien nutridos, pueden acumular un considerable número de deficiencias de nutrientes específicos<sup>8,9</sup>.

Varios aspectos dan lugar al presente trabajo. Por una parte, existe aún gran indefinición respecto de la mejor metodología para evaluar el estado nutricional del paciente quirúrgico. Pese a que hace más de 70 años que se documentó por primera vez la relación existente entre la pérdida de peso y el incremento de la mortalidad postoperatoria<sup>10</sup>, el tema no alcanzó su apogeo sino hacia la década del 80 en la que comenzaron a desarrollarse numerosos sistemas que permitieran detectar al paciente de riesgo<sup>11-16</sup>. Sin embargo, y pese a la gran cantidad de estudios realizados sobre el particular, no se reconoce aún un estándar de oro. Por otra parte, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento acerca de la influencia del estado nutricional sobre la evolución quirúrgica se han orientado hacia la detección de la malnutrición clínicamente relevante. Sin embargo, la visión actual de la nutrición no se enfoca solamente en la malnutrición clínicamente relevante, sino también en deficiencias marginales que pueden entorpecer la normal evolución del paciente. La depleción moderada de algunos nutrientes puede tener consecuencias funcionales que son anteriores al desarrollo de una deficiencia severa, tardía, clínicamente evidente y, por ende, fácil de diagnosticar. Al respecto, existe una acumulación de evidencias de que niveles de nutrición marginales pueden contribuir al aumento de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, por predisponerlos a complicaciones tales como infección y problemas de cicatrización de heridas<sup>17,18</sup>. En este sentido, hay datos convincentes sobre la prolongación de la hospitalización en tales situaciones<sup>17,19</sup>. En tercer término, los trabajos realizados han concentrado su atención en pacientes provenientes de patologías de alto riesgo. La patología de bajo riesgo ha recibido poca atención, probablemente por no comprometer en términos de prevalencia la vida del paciente y rara vez se evalúa el estado nutricional de individuos que a juzgar por su peso corporal, son aparentemente bien nutridos. La mayor parte de los

estudios se han centrado en la evaluación energético-proteica y han resultado excluidos otros nutrientes que pueden también ser decisivos durante la evolución.

Este trabajo se inserta en el marco de un proyecto que tiene por objeto seleccionar marcadores nutricionales de riesgo quirúrgico, esto es, aquellos que permitan identificar al paciente cuyo estado nutricional lo coloca en situación de riesgo de sufrir complicaciones quirúrgicas. En este estudio se evaluó la influencia del estado nutricional sobre la aparición de complicaciones postoperatorias en pacientes sin aparente compromiso nutricional, sometidos a intervenciones de bajo riesgo. Con anterioridad se ha evaluado la utilidad de indicadores de estado nutricional proteico<sup>20,21</sup>. En esta oportunidad se analiza la utilidad de marcadores respecto de vitaminas y minerales cuya presencia puede ser marginal en individuos o grupos poblacionales y cuya deficiencia puede comprometer la evolución del paciente: vitamina A y carotenos, vitamina C, hierro, calcio y zinc. Para evaluar dichos nutrientes se seleccionaron determinaciones que, por costo y equipamiento, puedan estar al alcance de laboratorios de mediana complejidad, y por consiguiente, ser efectivamente incluidos en una rutina preoperatoria. En cuanto a las patologías seleccionadas, se estudiaron pacientes a ser sometidos a cirugías programadas de hernia y de litiasis vesicular, dos de las patologías de bajo riesgo más frecuentes en los servicios de cirugía general.

## Materiales y métodos

### *Pacientes estudiados*

Se estudió una población total de 100 pacientes previo a ser sometidos a cirugías programadas en el Servicio de Cirugía General del Hospital Churrucá de Buenos Aires. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del mencionado hospital. El grupo estudiado estuvo formado por 49 hombres y 51 mujeres entre 18 y 83 años de edad, 41 casos a ser sometidos a cirugía de hernia y 59 casos de litiasis vesicular simple; las primeras correspondieron a hernias de pared abdominal que no presentaban complicaciones propias de esa enfermedad tales como atascamiento o estrangulamiento visceral. Los pacientes con diagnóstico de litiasis vesicular simple no presentaban al inicio signos o síntomas de infección en curso o ictericia, como signo de complicación de su enfermedad. Las intervenciones se realizaron por métodos convencionales, no laparoscópicos. Por las características de las patologías estudiadas ningún paciente requirió internación preoperatoria prolongada ni hidratación previa a la cirugía.

Para cada paciente se elaboró una ficha que incluyó información sobre datos personales, antecedentes de patologías previas, medicación, elementos de juicio clínico, datos antropométricos, datos generales de laboratorio, diagnóstico preoperatorio, procedimiento quirúrgico realizado, duración de la intervención, tipo

de anestesia utilizada, tiempo de internación. Durante el seguimiento postoperatorio se consignaron datos sobre medicación, alimentación y aparición de complicaciones.

#### *Indicadores nutricionales utilizados y métodos empleados*

La adecuación energética de los pacientes se estableció sobre la base del IMC (Índice de Masa Corporal o Body Mass Index), que representa la relación peso/talla<sup>2</sup>. Los rangos utilizados para la interpretación de este indicador, en kg/m<sup>2</sup>, fueron: desnutrido < 18,5; normal 18,5-24,9; sobrepeso 25,0-29,9; obeso ≥ 30,0<sup>22</sup>.

El estado nutricional de vitamina A se evaluó mediante los niveles de retinol plasmático, para cuya interpretación se tomaron los valores establecidos por el ICNND (Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense, del National Institutes of Health), que clasifica a los pacientes en: deficientes: < 10 mg/dl; bajos: 10-19 µg/dl; aceptables: 20-49 µg/dl y altos: ≥ 50 µg/dl y el propuesto por Underwood, que considera óptimos los valores superiores a 30 µg/dl<sup>23,24</sup>. También se determinaron los niveles de carotenos totales plasmáticos, considerando valores aceptables aquellos comprendidos en el rango 40-150 µg/dl<sup>25</sup>. La determinación de retinol se realizó por HPLC utilizando el método de Bieri<sup>26</sup> y los carotenos totales por lectura espectrofotométrica a 450 nm luego de su extracción con éter de petróleo previa desproteinización con etanol.

El estado nutricional de vitamina C se evaluó a través de la vitamina C plasmática. Para su interpretación los valores se clasificaron en: alto riesgo: < 0,20 mg/dl; riesgo moderado: 0,20-0,40 mg/dl y bajo riesgo: > 0,40 mg/dl<sup>27</sup>. Las determinaciones fueron realizadas por el método de Roe, que utiliza 2,4-dinitrofenilhidrazina.

El hierro se evaluó a partir de una batería de indicadores que incluyó: hematocrito, hemoglobina, hierro sérico, saturación de transferrina y protoporfirina eritrocitaria. Los puntos de corte utilizados para reflejar inadecuación nutricional para hombres y mujeres fueron los recomendados por el International Nutritional Anaemia Consultative Group (INACG): hematocrito (%): < 40 para varones y < 36 para mujeres; hemoglobina (g/dl): < 13 para varones y < 12 para mujeres; hierro sérico: < 0,6 µg/ml; saturación de transferrina < 16% y protoporfirina eritrocitaria > 70 µg/dl g.r. para ambos sexos<sup>23</sup>. Para las determinaciones de hemoglobina, hierro sérico y saturación de transferrina se emplearon kits comerciales de Wiener Argentina, y para la protoporfirina eritrocitaria se utilizó el método fluorométrico de Piomelli<sup>28</sup>.

El estado nutricional del calcio se evaluó mediante la relación calcio/creatinina en orina basal y se tomó el rango de 0,07-0,15 g Ca/g creatinina como referencia<sup>29,30</sup>. El estado nutricional del zinc se evaluó a través de la relación zinc/creatinina en orina basal y se tomó el

valor de 0,4 mg Zn/g creatinina como punto de corte por debajo del cual existe inadecuación nutricional<sup>31</sup>. Las determinaciones de calcio y zinc se realizaron por espectrofotometría de absorción atómica, utilizando cloruro de lantano como supresor de interferencias.

#### *Muestras*

Las muestras para la realización de los indicadores descriptos fueron obtenidas dentro de las 24 h previas a la intervención quirúrgica. Se trabajó sobre muestras de sangre entera, plasma, suero y orina basal. Las muestras de plasma y suero fueron protegidas de la luz para evitar su deterioro. Para la determinación de vitamina C, inmediatamente después de la obtención del plasma, se tomó una alícuota, la que se estabilizó mediante el agregado de ácido tricloroacético 5% para su posterior análisis<sup>23</sup>. Las muestras de orina basal se obtuvieron luego de descartar la primera micción de la mañana manteniendo el individuo ayuno de líquidos y sólidos hasta su recolección. Todas las muestras fueron recolectadas en tubos o frascos libres de minerales.

#### *Análisis estadístico*

El diseño utilizado correspondió al tipo de estudio prospectivo. Para la comparación de medias o medianas muestrales se utilizó el test de Student para muestras no pareadas, o el test no paramétrico de Mann-Whitney. El análisis del grado de asociación entre los valores compatibles con deficiencia (test +) y la presencia de complicaciones postoperatorias, se realizó mediante el Test Exacto de Fisher, utilizando el programa GraphPad InStat, versión 3.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Para ello, se construyó una tabla de contingencia para cada marcador en la que los pacientes se dividieron en cuatro categorías según estuvieran expuestos (con valores compatibles con deficiencia; test +) o no expuestos (valores no compatibles con deficiencia; test -) y según presentarían complicaciones postoperatorias o no. En este diseño los pacientes que no presentaron complicaciones postoperatorias representaron los controles, que habiendo sido sometidos a los mismos procedimientos quirúrgicos, evolucionaron en forma óptima. Para caracterizar el valor pronóstico de los marcadores, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo total, positivo, y negativo, riesgo relativo y odds ratio. En todos los casos para considerar las diferencias estadísticamente significativas se fijó un nivel de  $p < 0,05$ .

#### *Complicaciones postoperatorias*

Las complicaciones postoperatorias se clasificaron en complicaciones generales y complicaciones de cica-

trización de la herida, las que fueron establecidas por el equipo médico interviniente. Para la identificación de las complicaciones postoperatorias se consideraron aquellos eventos que de acuerdo a la experiencia del equipo médico interviniente no correspondían a la normal evolución del paciente. Eventos habituales, tales como vómitos o íleo paralítico, fueron considerados únicamente cuando superaron el tiempo razonable durante el cual pudieran ser atribuidos a los efectos de la anestesia o de la manipulación durante la cirugía.

## Resultados

### IMC

La población reveló una franca tendencia al sobrepeso y a la obesidad. El cálculo del IMC permitió clasificar sólo al 29% de los pacientes como normales, mientras que el 56% de los pacientes fueron clasificados como sobrepeso y el 15% como obesos por el mismo indicador. Ningún paciente presentó bajo peso.

### Complicaciones postoperatorias

Durante la evolución postoperatoria se registraron complicaciones en 26 pacientes. Ningún paciente murió. Las complicaciones registradas fueron:

- *Complicaciones generales:* fiebre (5), vómitos (6), íleo paralítico (4), ictericia (1), infección de vías aéreas superiores (1) y hemoperitoneo (1).
- *Complicaciones de la herida:* congestión (9), hematoma (5), supuración (5), flogosis (1) y bilirragia (1).

### Marcadores de estado nutricional y complicaciones postoperatorias

El BMI medio de los pacientes con complicaciones fue de  $28,1 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> y el de los pacientes sin complicaciones de  $26,5 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,0789$ ). La tendencia al sobrepeso y a la obesidad, que es una característica descrita en las patologías estudiadas, se acentúa en el grupo de pacientes que sufrieron complicaciones postoperatorias, aunque las diferencias no fueron significativas; las complicaciones postoperatorias aparecieron en el 17,2% de los pacientes de peso normal, en el 28,6% de los pacientes con sobrepeso y en el 33,3% de los obesos ( $p = 0,4131$ ).

En la tabla I se muestra comparativamente la media de los marcadores bioquímicos estudiados en los pacientes agrupados según presencia o ausencia de complicaciones postoperatorias y en la tabla II se muestra el porcentaje de pacientes con valores compatibles con deficiencia identificados en cada grupo, utilizando para ello los puntos de corte que se describió anteriormente. Como puede observarse, el retinol plasmático fue significativamente más bajo en los pacientes con complicaciones, hecho que se pone en evidencia tanto en la comparación de medias ( $33,2$  µg/dl vs  $40,2$  µg/dl;  $p = 0,0495$ ) como en el porcentaje de pacientes con valores inferiores a  $30$  µg/dl, ( $53,8\%$  vs  $30,1\%$ ;  $p = 0,0360$ ). En cuanto a los carotenos, la vitamina C plasmática y la relación calcio/creatinina en orina basal, no se observaron diferencias ni en los valores medios ni en el porcentaje de pacientes con valores bajos. La relación Zn/C fue menor en el grupo con complicaciones, aunque la diferencia entre las medias no fue significativa y los valores inferiores a  $0,4$  mg/g fueron similares en ambos grupos. Con respecto a los marcadores de hierro, se observaron diferencias significativas entre las

**Tabla I**

Valores medios de marcadores de vitaminas y minerales previo a intervenciones quirúrgicas de hernia o litiasis vesicular en los pacientes agrupados según presentaron o no complicaciones postoperatorias

Marcador	Con complicaciones X ± DS	Sin complicaciones X ± DS
Retinol plasmático (µg/dl)	33,2 ± 13,5	40,2 ± 16,3*
Carotenos plasmáticos (µg/dl)	92,6 ± 40,9	99,5 ± 42,0
Vitamina C plasmática (mg/dl)	0,55 ± 0,27	0,60 ± 0,29
Calcio/creatinina (g/g)	0,086 ± 0,052	0,080 ± 0,051
Zinc/creatinina (mg/g)	0,69 ± 0,36	0,84 ± 0,60
Hematocrito (%)	43,1 ± 4,9	41,8 ± 4,2
Hemoglobina (g/dl)	14,3 ± 2,2	14,3 ± 1,7
Hierro sérico (µg/ml)	0,96 ± 0,34	0,98 ± 0,36
Saturación de transferrina (%)	29,9 ± 14,0	33,2 ± 14,0
Protoporfirina eritrocitaria (µg/dl g.r.)	52,0 ± 34,0	36,8 ± 17,5#

\*P = 0,0495; #P = 0,0453.

**Tabla II**

*Pacientes con valores compatibles con deficiencia según diferentes marcadores de vitaminas y minerales, agrupados según presencia o ausencia de complicaciones postoperatorias. Los valores están expresados como porcentaje respecto del total de su grupo*

<i>Marcador</i>	<i>Con complicaciones (% valores deficientes)</i>	<i>Sin complicaciones (% valores deficientes)</i>
Retinol plasmático < 30 µg/dl	53,8	30,1*
Carotenos plasmáticos < 40 µg/dl	3,8	4,1
Vitamina C plasmática < 0,40 mg/dl	29,2	27,4
Calcio/creatinina < 0,07 g/g	42,3	46,6
Zinc/creatinina < 0,4 mg/g	28,0	26,2
Hematocrito < 36 % (F); < 40 % (M)	7,7	6,8
Hemoglobina (g/dl) < 12 (F); < 13 (M)	7,7	10,8
Hierro sérico < 0,60 µg/ml	24,0	9,7
Saturación de transferrina < 16 %	12,0	8,3
Protoporfirina eritrocitaria >70 µg/dl g.r	25,0	4,2 <sup>#</sup>

\*P = 0,0360; <sup>#</sup>P = 0,0069.

medias en la protoporfirina eritrocitaria ( $52,0 \pm 34,0$  µg/dl g.r. vs  $36,8 \pm 17,5$  µg/dl g.r;  $p = 0,0453$ ) y un mayor número de pacientes con valores compatibles con deficiencia en dos de los marcadores: la protoporfirina eritrocitaria (25,0% vs 4,2%;  $p = 0,0069$ ) y el hierro sérico (24,0% vs 9,7%; no significativa). El resto de los marcadores fue similar en ambos grupos.

## Discusión

En la introducción se ha hecho referencia al reconocimiento de la influencia del estado nutricional sobre la evolución quirúrgica por parte de la comunidad científica. La malnutrición energético-proteica ha sido reiteradamente asociada con una mayor incidencia de infecciones, complicaciones y muerte, problemas de cicatrización de heridas, mayor duración de la hospitalización e incremento de los costos hospitalarios<sup>1-4,11,17</sup>. Actualmente, para detectar a los pacientes en situación de riesgo se utilizan habitualmente protocolos derivados de la Evaluación Global Subjetiva<sup>16</sup>, la que ha evolucionado hacia la elaboración de una variedad de protocolos para su aplicación en grupos específicos<sup>32-34</sup>. Por el contrario, la aplicación de la evaluación bioquímico-nutricional para la selección de pacientes en riesgo no ha evolucionado de igual forma y cuando se aplica es a partir de algún marcador proteico. En este trabajo hemos explorado la posible influencia de otras deficiencias nutricionales sobre la aparición de complicaciones postoperatorias en ausencia de desnutrición evidente, y por ende, la posible utilidad de otros marcadores nutricionales que detecten situaciones no evaluables por los métodos habitualmente utilizados.

Los resultados obtenidos en este estudio han revelado algunas diferencias en el perfil bioquímico nutricional de los pacientes que a posteriori sufrieron complicaciones respecto de aquellos que no las sufrieron, y que por ello constituyen el grupo control. La aparición de complicaciones postoperatorias ha sido precedida por un mayor número de alteraciones de ciertos indicadores de estado nutricional, mientras que en otros no se observaron cambios.

Dos marcadores nutricionales fueron los que presentaron las mayores diferencias entre ambos grupos: el retinol plasmático y la protoporfirina eritrocitaria.

La disminución del retinol plasmático es consecuencia de la ingestión de dietas con bajo contenido de vitamina A durante un lapso lo suficientemente prolongado como para que los depósitos hepáticos se hayan deplecionado. Para su interpretación se considera que los valores superiores a 30 µg/dl reflejan depósitos adecuados, mientras los inferiores a él pueden reflejar depósitos limitados o en proceso de depleción; los valores inferiores a 20 µg/dl implican deficiencia subclínica y los inferiores a 10 µg/dl indican deficiencia severa, muchas veces acompañada de síntomas clínicos de deficiencia<sup>23-24</sup>. En este estudio, el grupo con complicaciones presentó valores significativamente más bajos que el grupo sin complicaciones, lo que se tradujo en la diferencia entre las medias (tabla I) y en la asociación significativa entre pacientes con valores inferiores a 30 µg/dl y presencia de complicaciones postoperatorias (tabla II). La asociación de la vitamina A con las complicaciones postoperatorias presentes en este estudio, mayormente de la herida, era de esperarse dada la participación de esta vitamina en los mecanismos de diferenciación celular y de síntesis de glicoproteínas, necesarios para el mantenimiento de los epitelios y la cicatrización.

En cuanto a la protoporfirina eritrocitaria, se recordará que la deficiencia de hierro ocurre a través de tres etapas sucesivas: una primera de disminución de los depósitos, una segunda de disminución progresiva de la provisión de hierro circulante para las células eritropoyéticas y una tercera fase de manifestación de la anemia, producida por la disminución de la hemoglobina y otras proteínas dependientes de hierro<sup>23</sup>. Los diferentes marcadores se ubican a lo largo de esa secuencia de eventos, detectando la deficiencia en forma más temprana o menos temprana, según el indicador que se utilice para su detección. De los marcadores utilizados en este estudio, la protoporfirina eritrocitaria es el más precoz, aumentando hacia el final de la etapa I y durante la etapa II. Se recordará que la disminución de los depósitos de hierro limita la síntesis de hemoglobina, lo que resulta en un aumento de este marcador. También se ubican en la fase II el hierro sérico, cuya disminución obedece al agotamiento de los depósitos de hierro, y el porcentaje de saturación de transferrina, cuya disminución es consecuencia de la combinación de efectos producidos por la disminución del hierro sérico y el aumento de la síntesis de transferrina, a fin de incrementar la captación de hierro. Por último, la hemoglobina y el hematocrito, característicos de la fase III, representan los indicadores utilizados más tardíos. Tal como era de esperarse, en este estudio los resultados obtenidos mostraron un número variable de pacientes con deficiencia dependiendo del indicador analizado. Como se ha mencionado, el hematocrito y la hemoglobina no presentaron ningún grado de asociación con la aparición de complicaciones postoperatorias; en tres casos la disminución de estos marcadores no fue acompañada por la alteración de ningún otro parámetro de deficiencia de hierro, hecho ya descrito en estudios sobre datos proporcionados por las encuestas NHANES<sup>35</sup>, revisado más recientemente por Solomons<sup>36</sup> y que coincide con resultados hallados en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de Argentina<sup>37</sup>, en la que la mitad de los valores bajos de hemoglobina no fue acompañada por la disminución de ferritina, lo cual sería incongruente si la deficiencia fuera de hierro. En cuanto al hierro sérico, los valores inferiores a 0,60 µg/ml fueron más frecuentes en los pacientes con complicaciones, pese a lo cual la asociación no llegó a ser estadísticamente significativa ( $P = 0,0910$ ), aunque la tendencia es clara. Los resultados del porcentaje de saturación de transferrina mostraron una pequeña diferencia que no implicó asociación significativa con la aparición de complicaciones postoperatorias. A diferencia de lo hallado con los indicadores analizados anteriormente, sí se observó una estrecha asociación entre los valores altos de protoporfirina eritrocitaria y la aparición de complicaciones postoperatorias. Cuando se clasificaron como positivos los pacientes con valores superiores a 70 µg/dl de g.r., punto de corte habitualmente utilizado para indicar inadecuación de hierro, la asociación hallada fue altamente significativa, obteniéndose un  $P = 0,0069$ . Por

último, cuando se analizó la asociación entre el número de pacientes que presentaron por lo menos dos indicadores con valores compatibles con deficiencia —tal como establece la norma para diagnosticar deficiencia de hierro— y la aparición de complicaciones postoperatorias, la asociación hallada fue estadísticamente significativa ( $P = 0,0476$ ) cuando se descartaron aquellos pacientes que presentaron disminución sólo de hemoglobina y hematocrito. Se recordará que el hierro, más allá de la provisión de oxígeno a los tejidos, es un elemento necesario para la actividad de las enzimas responsables de la hidroxilación de prolina y lisina durante la formación del colágeno, por lo que se lo reconoce como un elemento esencial para los procesos de reparación de tejidos<sup>38</sup>.

En cuanto al resto de los marcadores utilizado, ninguno mostró asociación con la aparición de complicaciones postoperatorias en este tipo de paciente. Al respecto, caben algunos comentarios. De los que se esperaba una buena correlación entre deficiencia y complicaciones postoperatorias surgen dos muy claramente: vitamina C y Zn, dada la participación de estos nutrientes en los procesos de cicatrización. En cuanto a la vitamina C plasmática, sus concentraciones tienen una relación lineal con la ingesta hasta aproximadamente los 140 mg/día<sup>39</sup>. En el hombre, una concentración plasmática inferior a 0,4 mg/dl es en general considerada compatible con una deficiencia marginal<sup>27</sup>, aunque otros autores u organismos internacionales establecen otras cifras, tales como 0,2 mg/dl, ó 0,3 mg/dl<sup>23</sup>. Aunque la deficiencia severa es raramente observada en los países industrializados, es común encontrar niveles de vitamina C plasmática compatibles con deficiencias marginales<sup>40</sup>. En este trabajo, los resultados obtenidos mostraron una absoluta falta de asociación entre los pacientes con deficiencia severa o con deficiencia marginal y aparición de complicaciones ( $P = 1,0000$  en ambos casos). Una posible explicación podría estar relacionada con el turnover de esta vitamina, cuyos niveles plasmáticos reflejan la ingesta reciente pero no informan sobre el grado de saturación de los tejidos. Por consiguiente, es posible que los cambios dietarios habituales en el preoperatorio hayan producido una disminución de los niveles de la vitamina en plasma sin que aún se hubieran visto afectados los tejidos. Los trabajos realizados en voluntarios adultos sometidos a privación de vitamina C han revelado una estrecha asociación entre deficiencia y problemas de cicatrización de heridas, pero en ellos los tiempos de privación fueron lo suficientemente largos como para alcanzar niveles plasmáticos prácticamente no detectables<sup>41</sup>. De cualquier forma, ello no puede responderse con los elementos con los que se cuenta.

Algo similar podría haber ocurrido con el zinc. En este caso, el marcador utilizado fue la relación zinc/creatinina determinada en orina basal, un marcador relativamente poco estudiado, por lo que su capacidad para reflejar el estado nutricional no está aún bien definida. Sin embargo, se considera que la disminución

**Tabla III**  
Capacidad predictiva sobre la aparición de complicaciones postoperatorias de los marcadores seleccionados

	S	E	VP	VPP	VPN	RR	OR	p
Retinol plasmático < 30 µg/dl	54	70	66	39	81	2,0	2,7	0,0360
Protoporfirina eritrocitaria > 70 µg/dl g.r.	25	96	78	67	79	3,2	7,7	0,0069

(S) Sensibilidad, (E) Especificidad, (VP) Valor Predictivo, (VPP) Valor Predictivo Positivo, (VPN) Valor Predictivo Negativo, (RR) Riesgo Relativo y (OR) Odds Ratio.

de la excreción urinaria es uno de los primeros mecanismos de adaptación a la baja ingesta, que permite durante un cierto tiempo mantener el nivel de zinc tisular<sup>42</sup>. Un nivel de zinc/creatinina en orina basal de 0,40 mg/g ha sido sugerido por Portela y col. como el punto de inflexión relacionado a la cobertura de los requerimientos en individuos normales<sup>31</sup>. En este estudio, los resultados obtenidos indicaron una cierta tendencia hacia valores más bajos en los pacientes con complicaciones, que no se tradujo en diferencias significativas. Debido a su participación en la cicatrización de heridas se le asigna al zinc una gran importancia en la evolución posquirúrgica, por lo que se esperaba una mayor asociación. No obstante, se debe tener en cuenta que la excreción urinaria disminuye mucho antes de que disminuya el contenido de zinc en la piel, por lo que los valores bajos de zinc/creatinina pueden no ser indicativos de bajos niveles de zinc en la zona adyacente a la herida. En este sentido, de 6 pacientes que presentaron valores más bajos, < 0,30 mg/g, la mitad presentó complicaciones postoperatorias, pero el número de casos es muy reducido para sacar conclusiones.

La falta de asociación hallada para vitamina C y Zn en este estudio no descarta que puedan ser de utilidad otros marcadores o en pacientes con otros grados de severidad, máxime cuando los datos de ingesta obtenidos en la ENNyS han revelado una alta proporción de ingestas bajas para ambos nutrientes<sup>37</sup>.

En conclusión, en este estudio dos marcadores de diagnóstico nutricional: el retinol plasmático y la protoporfirina eritrocitaria, mostraron además valor como marcadores de pronóstico. La tabla III sintetiza los parámetros que definen el valor pronóstico de ambos marcadores: sensibilidad (S; proporción de individuos con complicaciones correctamente identificados por el indicador como de alto riesgo), especificidad (E; proporción de individuos sin complicaciones correctamente identificados por el indicador como de bajo riesgo), valor predictivo total (VP; total de aciertos del total de predicciones), valor predictivo positivo (VPP; proporción de verdaderos positivos del total de positivos), valor predictivo negativo (VPN; proporción de verdaderos negativos del total de negativos), riesgo relativo (RR; incidencia de complicaciones en los pacientes con test positivo respecto de la incidencia de complicaciones en los pacientes con test negativo) y odds ratio (OR; posibilidad de complicaciones en un paciente con test positivo respecto de la posibilidad de complicaciones en uno con test negativo). Es de

destacar que la oportunidad de complicaciones postoperatorias fue 2.7 veces superior en aquellos pacientes con retinol plasmático inferior a 30 µg/dl y 7,7 veces superior en aquellos con protoporfirina eritrocitaria superior a 70 µg/dl g.r., respecto de la los pacientes con los parámetros normales. Pese a que obviamente estos resultados deberán ser avalados por un mayor número de estudios en este tipo de pacientes y en otros tipos de pacientes, los resultados hallados son sumamente promisorios.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Universidad de Buenos Aires, UBACyT B077 de la Programación 2004-2007 y B090 de la Programación 2008-2010.

Se agradece la colaboración de los médicos cirujanos Fernando Gasali y Carlos Dirube, pertenecientes al equipo de Cirugía General del Hospital Churrucá, bajo la dirección del Dr. Francisco Torino.

### Referencias

- Mullen JI, Gertner MH, Buzby GP, Goodhart GL, Rosato EF. Implications of malnutrition in the surgical patient. *Arch Surg* 1979; 114: 121-125.
- Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: The joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007; 26: 698-709.
- Bistran BR, Blackburn GL, Hallowell E, Heddle R. Protein status of general surgical patients. *JAMA* 1974; 230: 858-860.
- Naber THJ, Schermer TRJ, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, Bakkeren J, Van Heereveld H, Katan M. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1232-1239.
- Wyszynski DF, Perman M, Crivelli A. Prevalence of hospital malnutrition in Argentina: preliminary results of a population-based study. *Nutrition* 2003; 19: 115-119.
- Correia MI, Campos AC. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutrition* 2003; 19: 823-825.
- Vidal A, Iglesias MJ, Pertega S, Ayúcar A, Vidal O. Prevalencia de malnutrición en los servicios médicos y quirúrgicos de un hospital universitario. *Nutr Hosp* 2008; 23: 263-267.
- Tucker HN, Miguel SG. Cost containment through nutrition intervention. *Nutr Rev* 1996; 54: 111-121.
- Zago LB, Weisstaub A, Dupraz H, Godoy MF, Gasali F, Dirube C, Slobodianik NH, Portela ML, Torino F, Río ME. Estado nutricional de pacientes quirúrgicos sin aparente compromiso nutricional. *Arch Latinoamer Nutr* 1999; 49: 1-7.

10. Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 1936; 106: 458-460.
11. Mullen JJ, Buzby GP, Waldman MT, Gertner MH, Hobbs CL, Rosato EF. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surg Forum* 1979; 30: 80-82.
12. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980; 139: 160-167.
13. Harvey KB, Moldawer LL, Bistrain BR, Blackburn GL. Biological measures for the formulation of a hospital prognostic index. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2013-2022.
14. Detsky AS, Baker JP, Mendelson R A, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN* 1984; 8: 153-159.
15. Ingenbleek Y, Carpentier. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Internat J Vit Nutr Res* 1985; 55: 91-101.
16. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson R A, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN* 11: 8-13: 1987.
17. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22: 235-239.
18. Pronio A, Di Filippo A, Aguzzi D, Laviano A, Narilli P, Piroli S y cols. Treatment of mild malnutrition and reduction of morbidity in major abdominal surgery: randomized trial on 153 patients. *Clin Ter* 2008; 159: 13-18.
19. Reilly JJ, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S. Economic impact of malnutrition: A model system for hospitalized patients. *JPEN* 1988; 12: 371-376.
20. Zago LB, Dupraz H, Weisstaub A, Godoy F, Slobodianik NH, Gasali F, Dirube C, Torino F, Río ME. Indices of protein status as predictors of complications in low risk surgical patients of hernias and lithiasis. *Nutrition Research* 2000; 20: 203-213.
21. Zago LB, Slobodianik NH, Gasali F, Torino F, Río ME. Apolipoproteins A-I and B as predictors of complications in gallbladder lithiasis surgical patients. *Nutrition* 2003; 19: 250-252.
22. Expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight in adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive Summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899-917.
23. Sauberlich HE. Laboratory Test for the Assessment of Nutritional Status, 2° edición, I.Wolinsky, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, 1999.
24. Underwood B. Methods for assessment of vitamin A status. *J Nutr* 1990; 120: 1459-1463.
25. Bendich A, Olson JA. Biological actions of carotenoids. *FASEB J* 1989; 3: 1927-1932.
26. Bieri JG, Tolliver TJ, Catignani GL. Simultaneous determination of a-tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2143-2149.
27. Jacob RA. Assessment of human vitamin C status. *J Nutr* 1990; 120: 1480-1485.
28. Piomelli S, Young P, Gay G. A micromethod for free erythrocyte porphyrins: the FEP test. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 932-940.
29. Portela ML, Río ME, Zeni S. Utilización de la relación calcio/creatinina urinaria como indicador del estado nutricional con respecto al calcio. *Arch Latinoam Nutr* 1983; 33: 633-641.
30. Portela ML, Calandri C, Zeni S, Río ME. Valores normales de la relación calcio/creatinina en mujeres adultas. *Medicina* 1985; 45: 379-380.
31. Portela ML, Weisstaub AR. Basal urinary zinc/creatinine ratio as an indicator of dietary zinc intake in healthy adult women. *J Am Col Nutr* 2000; 19: 413-417.
32. Beck AM, Ovesen L, Osler M. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and the Determine your nutritional health checklist (NSIChecklist) as predictor of morbidity and mortality in an elderly Danish population. *Br J Nutr* 1999; 81: 31-36.
33. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for nutritional screening 2002.
34. Schneider SM, Hebuterne X. Use of nutritional scores to predict clinical outcomes in chronic diseases. *Nutr Rev* 2000; 58: 31-38.
35. Yip R & Dallman PR. The roles of inflammation and iron deficiency as causes of anemia. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1295-1300.
36. Solomons N. All that glitters is not iron (deficiency): Revisiting the questions of why individuals are anemic. *Nutr Rev* 2002; 60: 91-96.
37. ENNYS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados. Ministerio de Salud (Argentina); 2006.
38. Orgill D, Demling RH. Current concepts and approaches to wound healing. *Crit Care Med* 1988; 16: 899-908.
39. Jacob RA, Skala JH, Omaye ST. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 818-826.
40. Carpenter KJ. Vitamin deficiencies in North America in the 20<sup>th</sup> Century. *Nutrition Today* 1999; 34: 223-228.
41. McLaren D. Scurvy. En: Encyclopedia of Human Nutrition, pp. 144-155. MJ Sadler, JJ Strain & B Caballero Ed. Academic Press, 1999.
42. Johnson PE, Hunt CD, Milne DB, Mullen LK. Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 557-565.