

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana

EXCRECIÓN URINARIA DE NITRÓGENO UREICO ESTIMADA DEL ÍNDICE UREA-CREATININA AJUSTADO SEGÚN EL PESO CORPORAL

Lauren García Arévalo¹, Sergio Santana Porbén².

RESUMEN

Justificación: La excreción del nitrógeno ureico urinario (NUU) puede ser estimada del índice Urea-Creatinina (IUC) calculado para una muestra matutina de orina después de ajustado según la Talla del sujeto. El peso corporal podría ser también empleado como normalizador del IUC. **Objetivo:** Evaluar la utilidad analítica y diagnóstica del peso corporal como normalizador de la ecuación predictiva de la excreción del NUU. **Material y método:** El IUC se calculó con las concentraciones de urea y creatinina presentes en una muestra matutina de orina obtenida de 154 enfermos (*Hombres: 37.7%; Edades ≥ 60 años: 31.1%*) atendidos en el Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (La Habana, Cuba) entre Octubre del 2013 a Octubre del 2014. La excreción de NUU se predijo del IUC mediante una ecuación matemática que incorpora el peso corporal como normalizador antropométrico. La exactitud de la determinación del NUU en las muestras matutinas de orina se comparó con la de los valores obtenidos con colecciones de 24 horas. **Resultados:** El NUU predicho del IUC fue comparable con el observado en las colecciones de 24 horas: *Predicho: 8.53 ± 4.70 g.24 horas⁻¹ vs. Observado: 8.52 ± 4.65 g.24 horas⁻¹ ($t = -0.022$; $p > 0.05$; test para medias apareadas).* La frecuencia de valores de NUU > 5 g.24 horas⁻¹ fue independiente del método empleado de determinación del NUU: *Predicho: 78.6% vs. Observado: 76.6% ($p > 0.05$; test de McNemar para observaciones apareadas).* **Conclusiones:** La determinación de la excreción de NUU a partir del IUC ajustado según el peso corporal es una opción válida para la evaluación del metabolismo nitrogenado en el sujeto hospitalizado. **García Arévalo L, Santana Porbén S. Excreción urinaria de nitrógeno ureico estimada del índice urea-creatinina ajustado según el peso corporal. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(1):84-92. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: Orina / Nitrógeno ureico urinario / Peso corporal / Metabolismo nitrogenado.

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado de Laboratorio Clínico. ² Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Asistente. Máster en Nutrición en Salud Pública.

Recibido: 13 de Febrero del 2016. Aceptado: 24 de Febrero del 2016.

Lauren García Arévalo. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Militar Central "Carlos Juan Finlay". Avenida 31 y Calle 114. Marianao. La Habana

Correo electrónico: lgarevalo@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

En un trabajo anterior se presentó una ecuación predictiva del nitrógeno ureico urinario (NUU) a partir del índice Urea-Creatinina (IUC) tal y como se determina en una muestra de orina tomada en cualquier momento del día,¹ extendiendo así los modelos desarrollados en las edades pediátricas para otros analitos de interés clínico y asistencial.² En concordancia con el sustento filosófico de tales modelos, el IUC se ajustó según la talla del sujeto, aprovechando para ello la dependencia que ha sido documentada de la excreción urinaria de creatinina respecto de este indicador antropométrico en los adultos cubanos.³

A diferencia de los niños y adolescentes, la capacidad de generación endógena de creatinina de un sujeto adulto que ha alcanzado una talla definitiva pudiera ser predicha del peso corporal. Un adulto puede excretar 1 gramo de creatinina por cada 17 – 20 Kg de peso.⁴⁻⁶ En un sujeto de referencia, la masa muscular esquelética representa cerca del 30% del peso corporal, diferencias según el sexo aparte.⁷ Luego, el peso corporal del sujeto podría emplearse como normalizador del IUC en la predicción de la excreción del NUU. Se tendría así otra ecuación alternativa para la predicción del NUU. Es de esperar que ambas ecuaciones converjan en el mismo resultado.

Cockcroft y Gault popularizaron una ecuación predictiva del aclaramiento de creatinina a partir del peso corporal del sujeto.⁸ Esta ecuación puede ser tratada convenientemente para que el ICU se haga dependiente del peso corporal del sujeto. En consecuencia con lo anterior, este trabajo muestra la utilidad analítica y diagnóstica de una ecuación predictiva del NUU a partir del IUC que tiene como variable normalizadora el peso corporal del sujeto.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Retrospectivo, analítico.

Serie de estudio: La serie de estudio ha sido descrita previamente.¹ Brevemente, se recuperaron los valores de urea (mmol.L^{-1}) y creatinina ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) obtenidos tanto en muestras matutinas de orina como colecciones de 24 horas de orina de 154 pacientes (*Hombres:* 37.7%; *Edades* ≥ 60 años: 31.1%) atendidos en el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba) entre Octubre del 2013 a Octubre del 2014. La creatinina urinaria se determinó mediante una versión cinética de la reacción de Jaffé,⁹ instalada en un autoanalizador HITACHI COBAS 501 (Boehringer-Manheim, Alemania). El contenido de urea en las muestras de orina se ensayó mediante un método cinético que comprende la escisión enzimática de la urea acoplada a la conversión del ácido α -cetoglutarico en ácido glutámico mediante la incorporación del grupo amonio escindido.¹⁰

El nitrógeno ureico urinario (NUU) excretado en 24 horas se estimó en dos pasos de la urea presente en la colección de orina:

$$\text{Urea, mg.24 horas}^{-1} = \text{Urea, mmol.L}^{-1} * 60.06 * \text{Volumen, mL} * 0.001 \quad (1)$$

$$\text{NUU, g.24 horas}^{-1} = \text{Urea, mg.24 horas}^{-1} * 0.47 * 0.001 \quad (2)$$

Construcción del índice urea-creatinina y ulterior conversión en unidades excretadas de NUU: Las unidades de sustancia de la creatinina (OCre) y urea presentes en las muestras matutinas de orina se convirtieron en unidades de masa mediante las ecuaciones 3 – 4:

$$\frac{\text{OCre, g.L}^{-1}}{\text{OCre, } \mu\text{mol.L}^{-1} * 0.113 * 0.001} \quad (3)$$

$$\frac{\text{Urea, g.L}^{-1}}{\text{Urea, mmol.L}^{-1} * 60.06 * 0.001} \quad (4)$$

El índice IUC se construyó como se muestra en la ecuación 5:

$$\text{IUC} = \frac{\frac{\text{g}}{\text{g}}}{\frac{\text{g}}{\text{g}}} = \frac{[\text{OCre, g.L}^{-1}]}{[\text{Urea, g.L}^{-1}]} \quad (5)$$

El Índice IUC se convirtió en las unidades excretadas de urea mediante la ecuación 6:

$$\frac{\text{Urea, g.24 horas}^{-1}}{\text{Peso, Kg} * K_{\text{sexo}} * Q} = \text{IUC} * (140 - \text{Edad}) * \quad (6)$$

En la ecuación anterior: Q: constante de escalamiento métrico. $Q = 2 * 10^{-4}$.

Finalmente, la urea excretada en 24 horas se transformó en NUU mediante la ecuación 2 presentada más arriba.

Establecimiento de la hipercatabolia:

La hipercatabolia se estableció ante los valores del NUU:¹¹ *Hipercatabolismo presente:* $> 5 \text{ g.24 horas}^{-1}$ vs. *Hipercatabolismo ausente:* $\leq 5 \text{ g.24 horas}^{-1}$.

Presentación de un modelo matemático para la predicción de la excreción urinaria de NUU a partir del índice IUC ajustado según el peso corporal del sujeto

Cockcroft y Gault* (1976) propusieron la que es quizás la expresión más

* Cronberg *et al.* (1992) avanzaron una expresión similar para la predicción del aclaramiento de

popularizada para la predicción del aclaramiento *CreCl* de creatinina, y por extensión, del filtrado glomerular:⁸

$$\frac{\text{CreCl, mL.minuto}^{-1}}{72 * \text{SCre, mg.dL}^{-1}} = \frac{(140 - \text{Edad}) * \text{Peso, Kg} * K_{\text{sexo}}}{\quad} \quad (7)$$

$$\frac{\text{CreCl, mL.minuto}^{-1}}{\text{SCre, mg.dL}^{-1}} = \frac{(140 - \text{Edad}) * \text{Peso, Kg} * K_{\text{sexo}} * 0.0139}{\quad} \quad (8)$$

En las ecuaciones 7 – 8, K_{sexo} es una constante dependiente del sexo del sujeto[†]: *Hombres:* $K_{\text{sexo}} = 1.00$ vs. *Mujeres:* $K_{\text{sexo}} = 0.85$.

Como quiera que:

$$\frac{\text{CreCl, mL.minuto}^{-1}}{\text{SCre, mg.dL}^{-1}} * 1400 * \text{L}^{-1} = \frac{\text{OCre, mg.dL}^{-1}}{\text{SCre, mg.dL}^{-1}} \quad (9)$$

Entonces:

$$\frac{\frac{\text{OCre, mg.dL}^{-1}}{\text{SCre, mg.dL}^{-1}} * 1400 * \text{L}^{-1}}{\text{SCre, mg.dL}^{-1}} = \frac{(140 - \text{Edad}) * \text{Peso, Kg} * K_{\text{sexo}} * 0.0139}{\quad} \quad (10)$$

creatinina. Para más detalles: Consulte la referencia [12].

[†] Siempre de acuerdo con Cockcroft y Gault (1976), los valores del aclaramiento de creatinina son un 15% menores en la mujer.

Reagrupando términos semejantes, y simplificando en ambos miembros de la ecuación, se obtendría la excreción de creatinina esperada para 24 horas:

$$\text{OCre, g.24 horas}^{-1} = (140 - \text{Edad}) * \text{Peso, Kg} * K_{\text{sexo}} * 2 \times 10^{-4} \quad (11)$$

Por consiguiente:

$$\text{ExMet, g.24 horas}^{-1} = \frac{\text{Índice } C_{\text{sust}}/\text{OCre} * (140 - \text{Edad}) * \text{Peso, Kg} * K_{\text{sexo}} * 2 \times 10^{-4}}{\text{OCre, g.L}^{-1}} \quad (12)$$

$$\text{ExMet, g.24 horas}^{-1} = \frac{C_{\text{sust, g.L}^{-1}}}{\text{OCre, g.L}^{-1}} * (140 - \text{Edad}) * \text{Peso, Kg} * K_{\text{sexo}} * 2 \times 10^{-4} \quad (13)$$

La ecuación [13] permite entonces la predicción de la cantidad *ExMet* de una sustancia *sust* a partir del índice $C_{\text{sust}}/\text{OCre}$ propio de la sustancia, ajustado para el sexo, la edad, y el peso corporal del sujeto.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: La existencia de diferencias entre el valor observado de NUU en una colección de 24 horas de orina y el predicho del índice IUC se evaluó mediante el test de comparaciones apareadas basado en la distribución t de Student.¹³ La comparabilidad entre los valores observados y estimados de NUU se evaluó mediante la correspondiente recta mínimo-cuadráticos de comparación de métodos.¹³ Se evaluó si la pendiente de la recta fue o no equivalente a la unidad.¹³

Finalmente, la exactitud diagnóstica de la ecuación predictiva del NUU se evaluó mediante el test de McNemar para

observaciones apareadas.¹³ Para ello, los valores de NUU se dicotomizaron como se expuso más arriba. En todo momento se recurrió a una probabilidad del 5% para denotar como significativa la ocurrencia del evento de interés.¹³

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los valores de las variables antropométricas de los sujetos estudiados, junto con los resultados de las determinaciones hechas en las colecciones de 24 horas de orina. El IMC promedio de la serie de estudio fue de $25.8 \pm 55 \text{ Kg.m}^{-2}$.

El volumen promedio de la colección de 24 horas de orina fue de $1,772.2 \pm 817.9 \text{ mL}$. La excreción urinaria promedio de creatinina, ajustada según el peso corporal del sujeto, fue de $16.1 \pm 8.1 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$. Se obtuvieron 78 colecciones adecuadas de orina, que representaron el 50.6% de las aportadas por los pacientes.

El NUU promedio excretado fue de $8.5 \pm 4.7 \text{ g.24 horas}^{-1}$. El 76.6% de los valores excretados de NUU era $> 5 \text{ g.24 horas}^{-1}$.

La Tabla 2 muestra los resultados de las determinaciones hechas en las muestras matutinas de orina. El índice IUC promedio fue de $15.9 \pm 7.2 \text{ g/g}$. Los valores predichos del NUU a partir del índice urea/creatinina fueron equivalentes a los obtenidos con colecciones de 24 horas: *Predichos del índice urea/creatinina:* 8.53 ± 4.71 vs. *Colección de 24 horas:* 8.52 ± 4.65 ($t = -0.022$; $p > 0.05$; test de comparación de medias apareadas).

La Tabla 3 muestra la comparabilidad de la ecuación predictiva del NUU con las determinaciones hechas con las colecciones de 24 horas después de segregar los valores del NUU según el punto de corte empleado en la definición de la hipercatabolia. No se comprobaron diferencias entre las frecuencias de valores patológicos del NUU:

Tabla 1. Datos antropométricos de los pacientes examinados (expresados como media \pm s), junto con los resultados del ensayo de las colecciones de 24 horas de orina.

Talla, cm	164.7 \pm 9.9
Peso, Kg	70.2 \pm 17.4
IMC, Kg.m ⁻²	25.7 \pm 5.5
Volumen de orina, mililitros	1,772.2 \pm 817.9
Creatinina urinaria, mg.24 horas ⁻¹	1,114.6 \pm 611.5
Creatinina 24 horas corregidas para el peso, mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	16.1 \pm 8.1
Calidad de la colección [¶]	<ul style="list-style-type: none"> • Adecuadas: 78 [50.6] • Inadecuadas: 76 [49.4]
Urea 24 horas, g/24 horas	18.1 \pm 9.9
Nitrógeno de 24 horas, g/24 horas	8.52 \pm 4.65
NUU > 5 g/24 horas	76.6%

[¶] Determinada según Walser (1987). Para más detalles: Consulte la referencia [14].

Tamaño de la serie de estudio: 154.

Fuente: Referencia [1].

Determinados en muestras matutinas de orina: 78.6% vs. Determinado en colecciones de 24 horas: 76.6% ($\Delta = +2.0\%$; $p > 0.05$). La exactitud inter-método fue del 72.7% ($\chi^2 = 0.09$; $p > 0.05$; test de McNemar para observaciones apareadas).

Finalmente, la Figura 1 muestra el diagrama de comparación entre los valores observados y predichos del NUU. Los estimados de los parámetros de la recta de comparación de métodos fueron como sigue: *Intercepto: 7.16; Pendiente: 0.16 ($b \neq 1$; $p < 0$; test de significación de la pendiente); $r^2 = 0.019$; Error estándar de la regresión: 4.67.* Por el contrario, la diferencia entre los valores observados y predichos del NUU fue indistinta de cero, según muestra el gráfico Bland-Altman ($\Delta = 0.02$; $p > 0.05$; test de comparación de medias apareadas). La calidad de la colección de 24 horas de orina no influyó en la exactitud del valor predicho de NUU (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

Este trabajo expande otro anterior orientado a evaluar la utilidad diagnóstica y clínica del índice de excreción urea/creatinina en la predicción del NUU como una alternativa a la colección de orinas de 24 horas, esta vez empleando el peso corporal del sujeto como normalizador antropométrico. Se pudo demostrar que los valores obtenidos por ambos métodos fueron equivalentes entre sí, y que la proporción de casos correctamente diagnosticados fue mucho mayor que la de los mal diagnosticados.

El comportamiento de la recta de comparación de métodos no fue todo lo satisfactorio que se esperaba, ya que no devolvió los valores que se anticipaban, pero ello se puede explicarse debido al estrecho rango de las observaciones hechas, y la influencia de las recogidas inadecuadas de orinas de 24 horas. Sin embargo, el gráfico de Bland y Altman reveló que la diferencia entre ambos métodos fue constante, y no diferente de cero en todo el rango de

observaciones. Estos resultados confirman entonces la utilidad tanto analítica como diagnóstica del índice urea/creatinina en la predicción del NUU después de ajustado según el peso corporal del sujeto.

El uso del índice urea/creatinina puede ser ventajoso para la predicción del NUU excretado durante 24 horas porque puede ofrecer información casi en tiempo real del estado del metabolismo corporal y de la utilización del nitrógeno corporal. Se obvian las dificultades en la obtención de las orinas de 24 horas, y se acorta también el tiempo de latencia entre la orden del análisis y la satisfacción de la misma. Se espera entonces que el uso del IUC en la predicción del NUU traiga consigo un incremento de la tasa de utilización del nitrógeno ureico en los ejercicios hospitalarios de evaluación nutricional y la conducción de estudios metabólicos.

Tabla 2. Resultados del ensayo de las muestras matutinas de orina. Los resultados se expresan en la media \pm desviación estándar de las determinaciones. Se presenta, además, el porcentaje de valores del NUU > 5 g.24 horas⁻¹.

Creatinina, $\mu\text{mol.L}^{-1}$	9,992.8 \pm 8,458.9
Urea, mmol/L	247.7 \pm 157.9
Índice de excreción	15.9 \pm 7.2
Urea/Creatinina	
Urea, g.24 horas ⁻¹	18.2 \pm 10.0
NUU, g.24 horas ⁻¹	8.53 \pm 4.70
NUU > 5 g.24 horas ⁻¹	78.6%

Tamaño de la serie de estudio: 154.

Fuente: Referencia [1].

El índice de excreción urea/creatinina se ha corregido para el peso corporal del paciente, incorporando para ello una ecuación derivada con sujetos anglosajones. Se debe recordar que la prevalencia del exceso de peso es elevada en el país, y esta condición afecta a más de la tercera parte de la población cubana.¹⁵ Ello podría traer consigo valores “sobrestimados” del NUU

en pacientes obesos. Sin embargo, el uso de la talla como normalizador antropométrico también resultó en estimados del NUU concordantes con los obtenidos con las colecciones de 24 horas.¹ No obstante, y para superar el sesgo que pudieran introducir en el valor predicho del NUU, se pudieran desarrollar ecuaciones predictivas alternativas que fueran independientes de una u otra variable antropométrica, y que descansaran en el conocimiento de las variables demográficas del paciente como la edad y el sexo.

Tabla 3. Exactitud diagnóstica de los valores predichos del nitrógeno ureico urinario a partir del índice urea-creatinina.

NUU, estimado	NUU, observado		Totales
	> 5	≤ 5	
> 5	99	22	121
≤ 5	20	13	33
Totales	119	35	154

$$\text{Exactitud} = (a + b)/(a + b + c + d)$$

$$\text{Exactitud} = 112/154 = 72.7\%$$

$$\chi^2 = (b - c)^2/(b + c) = (22 - 20)^2/(22 + 20)$$

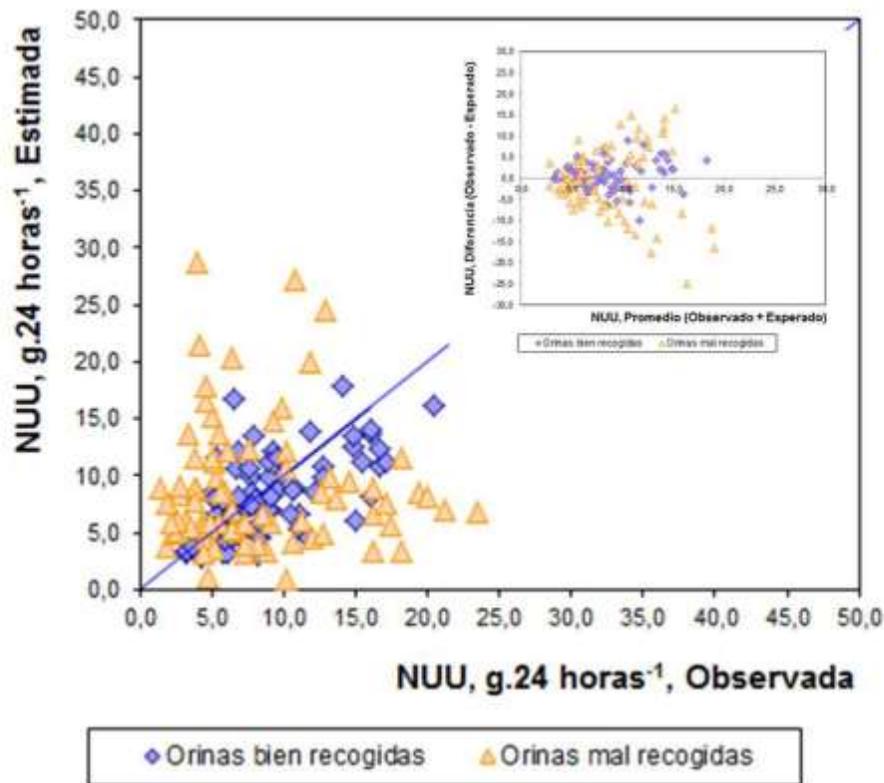
$$\chi^2 = 4/42 = 0.09 \text{ (p} > 0.05\text{)}$$

Tamaño de la serie de estudio: 154.

Fuente: Referencia [1].

Este estudio ha examinado transversalmente el comportamiento de los valores estimados de NUU en una población atendida en un hospital verticalizado en la atención de adultos. La validez clínica del índice urea/creatinina se debería evaluar también dentro de estudios longitudinales, para registrar cómo cambia el NUU en el tiempo de acuerdo a la situación clínica y quirúrgica del paciente. Se ha informado que pérdidas persistentemente elevadas de NUU pueden señalar a los pacientes en riesgo de fallecer.¹⁶

Figura 1. Diagrama de dispersión de los valores observados y predichos del nitrógeno ureico urinario. *Recuadro*: Diagrama Bland-Altman para la diferencia entre los valores observados y predichos del nitrógeno ureico urinario.



CONCLUSIONES

Al igual que la talla, el peso corporal fue válido como normalizador antropométrico de la ecuación predictiva de la excreción del NUU. Los valores predichos del NUU fueron comparables con los obtenidos en las colecciones de 24 horas. Se tiene así un segundo juego de ecuaciones predictivas del NUU que puede servir para viabilizar el tránsito de la organización hacia un universo libre de las colecciones de 24 horas.

ADDENDUM

Una calculadora que ofrece los cálculos descritos en este trabajo está disponible *on-line* en: <http://nefrocalc.sarhugo.com>. También se ofrece al lector interesado una aplicación para dispositivos móviles: <http://nefrotoolbox.sarhugo.com/>.

SUMMARY

Rationale: Excretion of urine urea nitrogen (UUN) might be estimated from the Urea-Creatinine index (UCI) as calculated from a morning urine sample after adjusting for subject's height. Body weight could also be used as the normalizer of the UCI. **Objective:** To assess the analytical and diagnostic usefulness of body weight as normalizer of the UCI in the UUN predictive equation. **Material and method:** UCI was calculated with urea and creatinine concentrations as present in a morning urine sample obtained from 154 patients (Males: 37.7%; Ages ≥ 60 years: 31.1%) assisted at the "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Hospital (Havana City, Cuba) between October 2013 and October 2014. UUN excretion was predicted from UCI by means of a mathematical equation incorporating body weight as anthropometric normalizer. Accuracy of UUN measurement in morning urine samples was compared with that of the values obtained with 24 hours collections. **Results:** UUN predicted from UCI was equivalent with that observed in 24 hours collections: Predicted: $8.53 \pm 4.70 \text{ g.24 hours}^{-1}$ vs. Observed: $8.52 \pm 4.65 \text{ g.24 hours}^{-1}$ ($t = -0.022$; $p > 0.05$; test for paired means). Frequency of UUN values $> 5 \text{ g.24 hours}^{-1}$ was independent from the method used for measuring UUN: Predicted: 78.6% vs. Observed: 76.6% ($p > 0.05$; McNemar's test for paired observations). **Conclusions:** Measurement of UUN excretion from UCI adjusted by body weight is a valid option for assessing nitrogen metabolism in the hospitalized subject. **García Arévalo L, Santana Porbén S.** Urine excretion of urea nitrogen estimated from urea-creatinine index adjusted for body weight. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26(1):84-92. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Urine / Urine urea nitrogen / Body weight / Nitrogen metabolism.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Arévalo L, Santana Porbén S. Excreción urinaria de nitrógeno ureico estimada del índice urea-creatinina como se determina en muestras únicas de orina. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015; 25:314-26.
2. Salabarría González JR, Santana Porbén S, Liriano Ricabal MR. Excreción urinaria de una sustancia predicha del índice de excreción. *Rev Latinoam Patol Clín Med Lab* 2015;62:120-7.
3. Santana Porbén S. Valores locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina: Una actualización. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24: 220-30.
4. Myers VC, Fine MI. The creatine content of muscle under normal conditions: Its relation to the urinary creatinine. *J Biol Chem* 1913;14:9-26.
5. Burger M. The meaning of creatinine coefficient for the quantitative measurement of muscle mass and body composition. Creatine and creatinine excretion: Relationship to muscle mass. *Z Gesamte Exp Med* 1919;9:361-99.
6. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1359-66.
7. Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 1998;85: 115-22.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
9. Bartels H, Cikes M. Ueber Chromogene der Kreatininbestimmung nach Jaffé [Chromogens in the creatinine determination of Jaffé]. *Clin Chim Acta* 1969;26:1-10 [Article originally published in German].

10. Gutmann I, Bergmeyer HU. Determination of urea with glutamate dehydrogenase as indicator enzyme. En: Methods of enzymatic analysis [Editor: Bergmeyer HU]. Volume 4. Academic Press. New York: 1974. pp 1794-1798.
11. Santana Porbén S. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. Nutrición Clínica [México] 2003;6:293-311.
12. Cronberg S, Nordstrom L, Ringberg H. Prediction of creatinine clearance by several methods in patients with severe infections. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42(2):193-5.
13. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de procedimientos bioestadísticos. EAE Editorial Académica Española. Segunda edición. Madrid: 2012. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625.
14. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987;11(Suppl):73S-85S.
15. Acosta Jiménez SM, Rodríguez Suárez A, Díaz Sánchez ME. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23: 297-308.
16. Martinuzzi ALN, Alcántara S, Corbal A, Di Leo ME, Guillot A, Palaoro A; *et al.* Nitrógeno ureico urinario como indicador del metabolismo proteico en el paciente crítico. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2011;21:224-35.