

Laboratorio de Estudios de la Función Renal. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana.

INTERVALOS LOCALES DE REFERENCIA PARA LA EXCRECIÓN URINARIA DE CREATININA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CUBANOS

Yamilet Monteagudo Rodríguez¹, Sergio Santana Porbén², José Reynaldo Salabarría González³.

RESUMEN

Justificación: La identificación, corrección y (en última instancia) prevención de los trastornos del crecimiento y desarrollo en las edades pediátricas obliga a la definición de los indicadores requeridos en los ejercicios de reconstrucción corporal y evaluación nutricional. La creatinina urinaria ha sido reconocida históricamente como un correlato del tamaño de los tejidos magros corporales y la masa muscular esquelética. La incorporación de la excreción urinaria de creatinina dentro de los antes mencionados ejercicios complementaría la información que ofrecen los indicadores antropométricos de la acreción tisular, como la tasa de crecimiento lineal y la velocidad de crecimiento. Hasta el momento en que se redacta este trabajo, no se ha documentado cómo cambia la excreción urinaria de creatinina a medida que el niño crece. Igualmente, no se cuentan con intervalos de referencia (si no poblacionales, al menos locales) para los valores esperados de este indicador. **Objetivos:** Describir el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos atendidos en un hospital pediátrico de la ciudad de La Habana, y proveer intervalos de referencia para este indicador que sean localmente válidos y representativos. **Locación del estudio:** Laboratorio de Estudios de la Función Renal, Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, La Habana (Cuba). **Diseño del estudio:** Retrospectivo, analítico. **Serie de estudio:** Se emplearon los registros de 1,140 niños y adolescentes (Varones: 45.9%) atendidos en el laboratorio entre 2000 – 2014. Estos niños y adolescentes representaron el 11.1% de los registros custodiados en el laboratorio. **Material y método:** Los registros del laboratorio fueron escrutados para retirar los datos demográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos de los niños y adolescentes que se presentaron en el laboratorio con valores de la talla y el Índice de Masa Corporal (IMC) dentro de los percentiles 10 – 90 de las tablas cubanas para el sexo y la edad, función renal preservada (ante valores de la creatinina sérica < percentil 97 para el sexo y la edad), y colecciones adecuadas de orina de 24 horas. Los valores de concentración molar de creatinina urinaria se convirtieron en las correspondientes cantidades de masa excretadas diariamente, y se segregaron según la instancia de la edad, para cada sexo. En cada instancia de la edad se

¹ Médico, Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. ² Médico, Especialista de Segundo grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor de Bioquímica. ³ Médico, Especialista de Segundo grado en Laboratorio Clínico. Profesor Auxiliar.

calculó la mediana de los valores excretados de creatinina urinaria, a fin de amortiguar el efecto de los valores aberrantes. Adicionalmente, la excreción urinaria de creatinina normalizada indistintamente para el valor corriente del peso corporal o la superficie corporal (SC) fue tratada de la misma manera. Los valores esperados de la excreción urinaria de creatinina según el sexo y la edad del niño | adolescente se obtuvieron de la ecuación de regresión *Excreción_urinaria_Creatinina*, $\text{mg.24 horas}^{-1} = f(\text{Edad}; \theta)$. El vector θ de parámetros de la ecuación de regresión se estimó como una solución mínimo-cuadrática. Los intervalos de referencia locales para los valores esperados de la excreción urinaria de creatinina se obtuvieron de los intervalos de predicción al $100(1-\alpha)$ asociados a la ecuación de regresión ajustada. **Resultados:** En cada sexo, la excreción urinaria de creatinina se incrementó geométricamente con cada cambio en la edad del niño. Se observó un rápido aumento de los valores esperados de excreción de creatinina entre los 11 – 14 años de edad, coincidiendo con el momento del “estirón” puberal. Los valores esperados de excreción urinaria de creatinina fueron mayores en los varones. La excreción urinaria de creatinina normalizada según el peso corporal o la SC fue esencialmente constante en el rango de edades examinadas. **Conclusiones:** Se han documentado los valores esperados de la excreción urinaria de creatinina para los niños y los adolescentes cubanos atendidos en un hospital pediátrico de la ciudad de La Habana, junto con los correspondientes intervalos de referencia. La excreción urinaria de creatinina se puede predecir con una exactitud del $100(1-\alpha)$ para el sexo, la edad, el peso corporal y la SC del niño | adolescente. El comportamiento de la excreción urinaria de creatinina refleja la rápida acreción tisular que ocurre durante la adolescencia. Se espera que la inclusión de los valores esperados de la excreción urinaria de creatinina (tal y como se han derivado en este trabajo) en los ejercicios de reconstrucción corporal y evaluación nutricional contribuyan a un mejor seguimiento del crecimiento y desarrollo del niño | adolescente atendido en los diferentes escenarios de la atención pediátrica. **Monteagudo Rodríguez Y, Santana Porbén S, Salabarría González JR. Intervalos locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(1 Supl 1):S59-S90. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Excreción urinaria de creatinina / Niñez / Adolescencia / Composición corporal / Evaluación nutricional / Músculo esquelético.*

INTRODUCCIÓN

La niñez y la adolescencia representan etapas vitales del ser humano dominadas por el crecimiento lineal y la acreción tisular.¹⁻³ En los primeros 20 años de vida extrauterina, el niño crece desde los 50 centímetros de longitud supina hasta una talla de 170 centímetros (diferencias aparte según el sexo).⁴⁻⁵ Durante este mismo tiempo, el peso corporal del sujeto aumenta desde los 3.5 kilogramos en el momento del nacimiento hasta los 50 – 60 kilogramos propios del adulto joven.⁴ La ganancia de peso ocurre a expensas de una sostenida acreción tisular, y es particularmente intensa durante la adolescencia.⁵ A medida que ocurre la acreción tisular, disminuye el contenido corporal de agua, y se incrementa el *pool* tisular de potasio.⁶

El músculo esquelético expresa e integra los cambios corporales expuestos previamente. En el adulto joven, el músculo esquelético puede llegar a constituir el 30% del peso corporal.⁷ El 75% del tejido muscular se concentra en las extremidades.⁸ El músculo esquelético es uno de los

determinantes metabólicos del organismo, y solo es superado en esta condición por el cerebro.⁹ Igualmente, el músculo esquelético es uno de los principales reservorios corporales del potasio: el principal catión intracelular de la economía.¹⁰⁻¹¹ Por consiguiente, el interés es permanente en el estudio de la composición bioquímica del músculo esquelético, y la tasa de acreción y deposición del mismo.¹²

Las variaciones en el tamaño del músculo esquelético se han trazado hasta situaciones clínico-quirúrgicas. La depleción del músculo esquelético es significativa en los estados de marasmo nutricional, y comporta un pronóstico ominoso para la futura evolución del niño si no se interviene oportunamente.¹³⁻¹⁵ Un tamaño disminuido del músculo esquelético se puede asociar con falla ventilatoria e incapacidad para el destete del ventilador.¹⁶⁻¹⁸ Lo contrario también es cierto: la repleción muscular tras la intervención nutricional mejora el pronóstico de la evolución del niño y la respuesta al tratamiento médico-quirúrgico.¹⁶⁻¹⁸ Una masa muscular esquelética aumentada puede anticipar el destete exitoso del ventilador.¹⁹ Se justifican entonces los esfuerzos para la búsqueda y evaluación de las características operacionales de indicadores que reflejen fielmente el tamaño del músculo esquelético.

El tamaño del músculo esquelético puede ser estimado de la circunferencia de los segmentos corporales como el brazo, el muslo y la pantorrilla.²⁰⁻²¹ Se han descrito fórmulas matemáticas que permiten predecir el tamaño del músculo esquelético a partir de la suma de las circunferencias de los 3 segmentos corporales antes descritos, después de eliminada la distorsión introducida por la bicapa piel + tejido adiposo subcutáneo mediante recursos trigonométricos.²²⁻²⁴

La información obtenida mediante técnicas antropométricas se puede complementar con el conocimiento de la tasa de excreción urinaria de creatinina. La creatinina es un producto de desecho del metabolismo energético muscular.²⁴ La creatina: la molécula precursora, se sintetiza en el hígado y el páncreas, y se exporta hacia casi todos los órganos de la economía, en particular el músculo esquelético, donde se convierte en un reservorio de fosfato de alta energía.²⁵ Más del 98% de toda la creatinina existente en el cuerpo humano se localiza en el músculo esquelético.²⁶

Cada día cerca del 2.0% de la creatina del organismo se deshidrata para formar creatinina.²⁴⁻²⁶ La creatinina resultante se filtra libremente por el riñón a medida que se genera para aparecer en la orina.²⁴⁻²⁶ Se ha de reconocer que puede ocurrir secreción de cantidades pequeñas pero significativas de creatinina a nivel del túbulo proximal de la nefrona.²⁷ Asimismo, no toda la creatinina generada aparece en la orina.²⁸

Las propiedades de la creatinina la hacen ideal como indicador del estado nutricional y del componente muscular esquelético en el ser humano. La creatinina de origen urinario se correlaciona estrechamente con el tamaño de la masa muscular del ser humano.²⁹⁻³⁰ Se estima que 1 gramo de creatinina que aparece en la orina de 24 horas equivale a 17 – 20 kg de masa muscular esquelética en un adulto maduro y saludable.³⁰⁻³¹ Valores bajos de excreción urinaria de creatinina se asocian con disminución del tamaño de la masa muscular.³²⁻³³ Es por ello que la excreción urinaria de creatinina puede tener valor diagnóstico y pronóstico en situaciones clínico-quirúrgicas, como el destete del ventilador y el apoyo nutricional peri-operatorio entre otros. Se han registrado los valores poblacionales de la excreción urinaria de creatinina para distintos subpoblaciones de adultos.³⁴⁻³⁷ En el mundo pediátrico se destacan los esfuerzos de Daniels y Hejinian,³⁸ Stuart y Stevenson,³⁹ Stearns *et al.*,⁴⁰ y Remer *et al.*⁴¹

Se ha comprobado que la creatinina excretada en la orina refleja estrechamente la acreción de tejidos magros que ocurre en las etapas de crecimiento y desarrollo intensivos, como la adolescencia.⁴² Adicionalmente, la creatinina presente en una colección de orina se puede ensayar mediante reacción con el ácido pícrico en un medio alcalino: una reacción descrita hace 150 años, y al alcance de cualquier laboratorio.⁴³⁻⁴⁴

Por todo lo anterior, es inmediato que la excreción urinaria de creatinina debe ocupar su lugar en los ejercicios de reconstrucción corporal y evaluación nutricional junto a las técnicas antropométricas. Sin embargo, no se cuentan con valores de la excreción urinaria de creatinina propios para niños y adolescentes cubanos, lo que ciertamente afecta la calidad de los juicios diagnósticos del estado nutricional y la composición corporal en estas edades.

La ausencia de valores autóctonos de referencia para el comportamiento de este indicador pudiera ser suplida mediante la importación de los derivados de poblaciones anglosajonas, pero se hace difícil justificar que el valor observado de excreción urinaria de creatinina en un niño cubano sea trazable hasta el documentado para infantes fenotípicamente diferentes*. Luego, la asimilación acrítica de tales valores de excreción urinaria de creatinina como de referencia en los ejercicios de reconstrucción corporal y evaluación nutricional que se conduzcan con niños y adolescentes cubanos puede conducir a errores importantes de diagnóstico.

Las poblaciones humanas pueden diferir entre sí respecto de la composición corporal, el tamaño de la masa muscular esquelética, y los estilos de vida y alimentación, todos los cuales se reflejan forzosamente en los valores observados de excreción urinaria de creatinina. En ningún otro ciclo vital lo anteriormente dicho es más relevante que para las edades pediátricas. La infancia y la adolescencia son momentos de rápido crecimiento y desarrollo en la vida del ser humano. Por lo tanto, disponer de indicadores efectivos del estado de salud y del estado nutricional del niño y el adolescente cubanos es perentorio para el seguimiento y la intervención ante las desviaciones que puedan ocurrir en el proceso natural de crecimiento, desarrollo y maduración. Se hace imprescindible entonces contar con valores de referencia que describan el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en las poblaciones pediátricas cubanas.

Es por ello que se ha emprendido este trabajo para proveer a los grupos básicos de trabajo en los distintos niveles del Sistema Nacional de Salud con intervalos locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos. Interesó, además, evaluar la influencia de variables demográficas (como el sexo y la edad) y antropométricas (como la talla y el peso) sobre la excreción urinaria de creatinina.

La creatinina urinaria como indicador del tamaño del músculo esquelético en las edades pediátricas

Los primeros 20 años de vida extrauterina son trascendentales para la salud del ser humano.¹⁻⁶ En estas dos décadas las dimensiones humanas y la composición molecular y bioquímica de los tejidos y órganos de la economía sufren cambios tan profundos como para que el recién nacido se convierta en un ser apto para la reproducción y la procreación, asegurando así la supervivencia de la especie.

Los aspectos destacados del denominado por todos “proceso de crecimiento y desarrollo” han merecido la atención de los investigadores desde siempre. Se han puesto a punto herramientas, métodos, y modelos de pensamiento y actuación para comprender las intimidades del crecimiento y desarrollo humanos. Como resultado de todo ello, se cuenta con un enorme caudal de conocimientos que han servido para el diseño de mejores políticas de salud, por un lado, y de alimentación y nutrición, por el otro.^{1,45-47}

* Se recuerda que los seres humanos comparten el 99.99% de los genes reconocidos en el genoma humano. Las diferencias fenotípicas que se observan de región a región se deben a los polimorfismos originados por cambios en nucleótidos únicos [47-48].

Un recién nacido muestra, en su primer día de vida, una longitud de 50 centímetros, un peso corporal de 3.5 kilogramos, y un perímetro cefálico de 35 centímetros.^{1-4,50} De este peso corporal, el 80% está representado por el agua.¹⁻⁴ Ello explicaría la exquisita sensibilidad del recién nacido a la deshidratación aguda no importa la causa.⁵¹⁻⁵² La grasa corporal representa entre el 10 – 13% del peso corporal del recién nacido, y se localiza en su mayor parte debajo de la piel.⁵³ Por su parte, el músculo esquelético ocupa el 25% del peso del infante en el momento del nacimiento.⁵⁴

En vista de que el recién nacido permanece acostado gran parte del día, el desarrollo muscular no es una característica distintiva del crecimiento y desarrollo, al menos durante los primeros 6 meses de vida extrauterina. Sin embargo, la primera evidencia clínica de la actividad muscular del recién nacido es su capacidad para levantar y sostener la cabeza cumplidos los primeros 3 meses de vida extrauterina.⁵⁵⁻⁵⁶

El desarrollo muscular propiamente dicho comienza cuando el niño empieza a, primero sentarse, después pararse desde sus pies, adoptar y sostener la posición erguida, y por último caminar; habilidades que logra cumplido el primer año de vida extrauterina.⁵⁷⁻⁵⁸ Se hace evidente entonces que cualquier trastorno de la acreción muscular durante el primer año de vida del niño puede repercutir desproporcionadamente sobre los otros dominios del estado de salud, y afectar consecuentemente el proceso de crecimiento y desarrollo.⁵⁹

El desarrollo muscular del ser humano recibe otro impulso importante (tal vez determinante) cuando el niño arriba a la adolescencia. Bajo la influencia de las hormonas sexuales que las gónadas empiezan a producir en cantidades cada vez mayores, el tejido muscular esquelético crece en volumen, y dota al adolescente del aspecto y la fuerza que tendrá de adulto joven.⁶⁰ La testosterona: la principal hormona sexual masculina, tiene un efecto superior como promotora de la acreción muscular, y por esta razón, el desarrollo muscular será mayor en el varón antes que la hembra.⁶¹⁻⁶³

El desarrollo muscular del niño | adolescente puede ser estimado, mediante técnicas antropométricas descritas en la literatura especializada, después de la medición de la circunferencia de los segmentos corporales como el brazo, el muslo y la pantorrilla, por cuanto gran parte del tejido muscular esquelético se localiza en las extremidades.^{8,64} De estos segmentos, el brazo y el muslo son los preferidos por cuanto concentran la mayor cantidad de músculo esquelético, y la participación de otras estructuras diferentes del tejido muscular (como el hueso, la piel, y la grasa corporal subcutánea) puede ser minimizada de forma tal que no afecte los resultados obtenidos.^{22-24,64}

El tamaño de la masa muscular esquelética en la niñez | adolescencia se ha estudiado también mediante técnicas de disección de cadáveres seguida de cremación de los restos y ensayo del contenido de potasio en las cenizas.⁶⁵⁻⁶⁶ Se han diseñado técnicas imagenológicas basadas en los rayos X (TAC | DEXA), la respuesta de los átomos de hidrógeno presentes en el miocito a la cercanía de poderosos campos magnéticos (RMN),⁶⁷⁻⁶⁹ y ondas de choque de ultrasonido⁷⁰ con iguales propósitos. Igualmente, el conteo del ⁴⁰K: un isótopo natural del potasio, también se ha empleado en la cuantificación del tamaño del músculo esquelético en las edades pediátricas.⁷¹⁻⁷²

La creatinina excretada diariamente en la orina ha sido propuesta como indicador de la acreción muscular y el desarrollo tisular.³⁰⁻³¹ Como quiera que el músculo esquelético reúne más del 98% de la creatinina corporal, es solo natural estimar el tamaño de este compartimiento tisular a partir de la creatinina excretada en la orina colectada a lo largo de un día en la vida del sujeto. Por otro lado, la determinación de la concentración de creatinina en la colección de orina es analíticamente sencilla, y económicamente barata, si se compara con las técnicas apuntadas más arriba. Sin embargo, no abundan en la literatura los trabajos que documenten el

comportamiento de la excreción urinaria de creatinina a lo largo de la niñez y la adolescencia, mucho menos que evalúen cómo la creatinina excretada en la orina se correlaciona con el tamaño del tejido muscular esquelético medido mediante una técnica directa.

Viteri y Alvarado (1970) compilaron los valores de excreción urinaria de creatinina en niños con edades entre 0 – 9 años reportados en varios textos de Pediatría publicados en la primera mitad del pasado siglo XX.³² Graystone (1988) incluyó en un libro dedicado al crecimiento humano una tabla con los valores observados de este indicador en preadolescentes y adolescentes norteamericanos.⁷³ En otro trabajo, culminado en la primera década del nuevo milenio, Remer *et al.* (2003) derivaron los valores de excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes alemanes.⁴⁰ En ninguno de ellos se intentó examinar la correlación que pudiera existir entre el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina y el tamaño del tejido muscular esquelético. Es por ello que se hace necesario destacar el estudio conducido por Forbes *et al.* (1976),⁴¹ quienes reportaron los valores de excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes, y la correlación de los mismos con estimados de la masa magra corporal obtenidos mediante conteo del ⁴⁰K. Asimismo, Heymfield *et al.* (1983) y Wang *et al.* (1996) trazaron las cantidades excretadas de creatinina hasta estimados de la masa muscular esquelética obtenidos en adultos sanos mediante técnicas de tomografía axial computarizada.^{31,74}

De lo apuntado anteriormente se desprende que aún está por establecerse la utilidad diagnóstica de la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes, que la información sobre el comportamiento de este indicador es limitada, y que se requieren estudios adicionales para comprobar si la tasa de excreción diaria de este indicador emula la acreción muscular que ocurre durante las primeras dos décadas de vida extrauterina.

De los estudios conducidos en Cuba sobre el comportamiento de la composición corporal y la excreción urinaria de creatinina en las edades pediátricas

La Primera Encuesta Nacional de Crecimiento y Desarrollo: un esfuerzo multi-, inter- y trans-disciplinario liderado por el Dr. José Jordán Rodríguez[†] entre 1972 – 1974, marca el inicio de las investigaciones contemporáneas sobre composición corporal y nutrición en el país.⁴⁶ Con esta obra, se derivaron los primeros estándares nacionales de composición corporal, y de crecimiento y desarrollo, para los niños y adolescentes cubanos; lo que se tradujo en una mayor efectividad de las políticas públicas de salud[‡]. Por otro lado, Dueñas *et al.* (1990) publicaron los valores de referencia para indicadores antropométricos de crecimiento intrauterino después del análisis retrospectivo de los registros natales del Hospital Gineco-Obstétrico “Ramón González Coro”, La Habana (Cuba).⁴⁹

Sin embargo, y a pesar de tales esfuerzos, se echan de menos estudios de composición corporal que descansen en otras técnicas que no sean las antropométricas. En tal sentido, se destaca el estudio publicado por la Dra. Carmen Santos Hernández sobre los patrones de comportamiento de la densidad mineral ósea y la grasa corporal de adultos de ambos sexos que fueron examinados mediante DEXA.⁷⁵ También se deben mencionar los trabajos conducidos por Veitiez *et al.* para examinar aspectos selectos de la composición corporal de adultos mediante técnicas de tomografía axial computarizada.⁷⁶

[†] La semblanza biográfica del Dr. José Jordán Rodríguez (1920 – 2008) se puede encontrar en: <http://www.nutricionclinica.sld.cu/Patrimonio/JoseJordan.htm>. Fecha de último acceso: 12 de Agosto del 2015.

[‡] Estos estándares fueron revisados en ocasión de la Segunda Encuesta Nacional de Crecimiento y Desarrollo, conducida en los 1980s [].

Hasta donde llega nuestro conocimiento, no se tienen estudios sobre la acreción muscular en niños y adolescentes cubanos más allá de los derivados antropométricamente de la circunferencia del brazo. De hecho, los cambios demográficos ocurridos en Cuba a la conclusión de la Segunda Encuesta Nacional de Crecimiento y Desarrollo en los 1980s, y la creciente expansión de la obesidad infantil, aconsejan (más bien obligarían) a revisar los estándares vigentes. Tampoco se tienen estudios sobre el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos, aparte de trabajos episódicos, y limitados en su naturaleza y objetivos.

El Laboratorio de Estudios de la Función Renal, sito en el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, La Habana (CUBA), ha conducido estudios metabólicos y de la función renal en niños y adolescentes cubanos durante los últimos 20 años.⁷⁷ En los registros del laboratorio se custodian los datos demográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos de +10,000 pacientes atendidos en el tiempo transcurrido. Fue solo entonces natural recurrir a estos registros para establecer el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos con un *status* nutricional adecuado para el sexo y la edad, primero; y proveer valores de referencia (sino poblacionales, al menos locales) para este indicador que puedan ser incluidos en los ejercicios de composición corporal y evaluación nutricional que se conducen en la institución de salud.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Retrospectivo, analítico.

Serie de estudio: Fueron elegibles para ser incluidos en la presente serie de estudio los niños y adolescentes cubanos atendidos en el Laboratorio de Estudios de la Función Renal del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico Universitario “Juan Manuel Márquez”, de la ciudad de La Habana (Cuba) cuyas historias clínicas contuvieran los datos demográficos requeridos (tales como el sexo y la edad), los valores corrientes de la talla y el peso, una colección adecuada de 24 horas de orina, concentraciones séricas de creatinina dentro de los intervalos de referencia prefijados por el propio laboratorio,⁷⁸ función renal preservada (según un valor del filtrado glomerular $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{minuto}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ de la superficie corporal), y el valor correspondiente de creatinina en la colección de orina. La corrección de la colección de 24 horas de orina se aseguró mediante los algoritmos de Ghazali *et al.*⁷⁹⁻⁸⁰

Por consiguiente, fueron excluidos los niños y adolescentes cuyas historias clínicas no cumplieron los criterios expuestos anteriormente. También se excluyeron los niños y adolescentes con una Talla inadecuada (Por exceso/Por defecto) para la Edad, y un Índice de Masa Corporal (IMC) inadecuado para la Edad. Igualmente, se excluyeron los niños con edades entre 0 – 1 año.

La serie de estudio se particionó según el sexo del niño, anticipando diferencias en el valor de la excreción urinaria de creatinina según este indicador demográfico.

Las variables incluidas en el diseño del estudio se describieron mediante estadígrafos de locación (media/mediana) y de dispersión (desviación estándar/rango).

Procedimientos del estudio: Los niños y adolescentes incluidos en la serie de estudio fueron agrupados según el sexo y la edad (cumplidos en años) para generar los distintos estratos de la misma. Para cada estrato de la serie de estudio se recogieron los valores de la colección de 24 horas de orina y la creatinina urinaria.

La creatinina urinaria se transformó en excreción urinaria de creatinina mediante la fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Excreción urinaria de creatinina, mg.24 horas}^{-1} &= \\ &= \text{Creatinina urinaria, } \mu\text{mol.24 horas}^{-1} * 0.113 \end{aligned}$$

Obtenida la excreción urinaria de creatinina, el valor corriente se ajustó indistintamente según el peso corporal (kilogramos) y la superficie corporal (m^2) según las fórmulas:

$$\begin{aligned} \text{Excreción urinaria de creatinina, mg.Kg}^{-1}.\text{24 horas}^{-1} &= \\ &= \text{Creatinina urinaria, mg.24 horas}^{-1} \div \text{Peso corporal, Kg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Excreción urinaria de creatinina, mg.m}^{-2}.\text{24 horas}^{-1} &= \\ &= \text{Creatinina urinaria, mg.24 horas}^{-1} \div \text{Superficie corporal, m}^2 \end{aligned}$$

La mediana de la excreción urinaria de creatinina en cada estrato se hizo corresponder con la edad del niño según los modelos lineales siguientes:

$$\text{Excreción urinaria de creatinina, mg.24 horas}^{-1} = F(\text{Edad}; \theta_1)$$

$$\text{Excreción urinaria de creatinina, mg.Kg}^{-1}.\text{24 horas}^{-1} = F(\text{Edad}; \theta_2)$$

$$\text{Excreción urinaria de creatinina, mg.m}^{-2}.\text{24 horas}^{-1} = F(\text{Edad}; \theta_3)$$

En las expresiones anteriores: θ_1 , θ_2 , θ_3 : vectores respectivos de los parámetros de los modelos ajustados de regresión lineal. Los estimados de los parámetros contenidos en el i -ésimo vector θ_i se obtuvieron mediante el método de los mínimos cuadrados.⁸¹ Los valores de referencia para la excreción urinaria de creatinina se obtuvieron de los correspondientes intervalos de predicción al $100*(1 - \alpha)$.⁸¹

Tabla 1. Características antropométricas de los varones niños y adolescentes cubanos incluidos en la serie de estudio. Los resultados se presentan como la media \pm s.

Años de edad	Tamaño	Talla	Peso	IMC	SC
		centímetros	Kilogramos	Kg.m ⁻²	m ²
1	10	76.5 \pm 3.0	10.9 \pm 1.6	18.5 \pm 2.0	0.5 \pm 0.04
2	17	87.2 \pm 3.9	14.1 \pm 2.7	18.7 \pm 3.9	0.6 \pm 0.05
3	12	94.7 \pm 4.9	16.7 \pm 3.9	18.5 \pm 2.9	0.6 \pm 0.08
4	23	105.4 \pm 3.1	17.3 \pm 1.7	15.6 \pm 1.3	0.7 \pm 0.04
5	24	110.5 \pm 2.9	19.5 \pm 2.9	15.9 \pm 2.4	0.8 \pm 0.05
6	51	117.7 \pm 5.1	22.0 \pm 3.5	15.8 \pm 1.9	0.9 \pm 0.08
7	39	121.8 \pm 4.5	23.5 \pm 3.9	15.8 \pm 2.1	0.9 \pm 0.08
8	60	127.8 \pm 4.5	27.8 \pm 4.2	17.0 \pm 2.1	1.0 \pm 0.08
9	44	134.2 \pm 4.2	30.5 \pm 5.0	16.9 \pm 2.4	1.1 \pm 0.09
10	54	136.6 \pm 5.4	35.4 \pm 5.2	19.0 \pm 2.5	1.1 \pm 0.09
11	36	141.5 \pm 7.2	38.5 \pm 8.7	19.1 \pm 3.2	1.2 \pm 0.15
12	37	148.1 \pm 6.1	41.4 \pm 8.6	18.8 \pm 3.5	1.3 \pm 0.13
13	59	155.1 \pm 7.2	47.2 \pm 9.4	19.6 \pm 3.5	1.4 \pm 0.15
14	46	164.6 \pm 6.1	56.2 \pm 10.2	20.8 \pm 3.9	1.6 \pm 0.13
15	48	164.6 \pm 7.3	52.1 \pm 10.4	19.1 \pm 2.8	1.5 \pm 0.17
16	25	167.4 \pm 7.0	57.9 \pm 9.0	20.7 \pm 2.8	1.7 \pm 0.14
17	15	169.3 \pm 6.0	60.8 \pm 11.8	21.1 \pm 3.0	1.7 \pm 0.17
18	11	169.3 \pm 5.4	57.5 \pm 5.2	20.1 \pm 1.7	1.7 \pm 0.09
19	7	166.1 \pm 7.9	57.4 \pm 8.5	20.8 \pm 2.6	1.6 \pm 0.14

Tamaño de la serie de estudio: 618.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico de los resultados: Los datos recuperados de los niños y adolescentes incluidos en la serie de estudio se ingresaron en un contenedor digital creado con EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos). El paquete de gestión estadística SPSS versión 17.0 (SPSS Inc., Philadelphia, Estados Unidos) se empleó en el análisis de los datos. Los cálculos auxiliares se realizaron mediante la aplicación NEFROCALC para WINDOWS desarrollada por los autores sobre ACCESS para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se recuperaron los registros de 1,141 niños y adolescentes cubanos con edades entre 1 – 19 años que reunieron los criterios de inclusión en la presente serie de estudio. Estos niños | adolescentes representaron el 11.2% de los registros del laboratorio de pertenencia de los autores. Se aseguró que en cada instancia de la edad para cada sexo se contara con (al menos) 5 observaciones.

Tabla 2. Características antropométricas de las hembras niñas y adolescentes cubanas incluidas en la serie de estudio. Los resultados se presentan como la media \pm s.

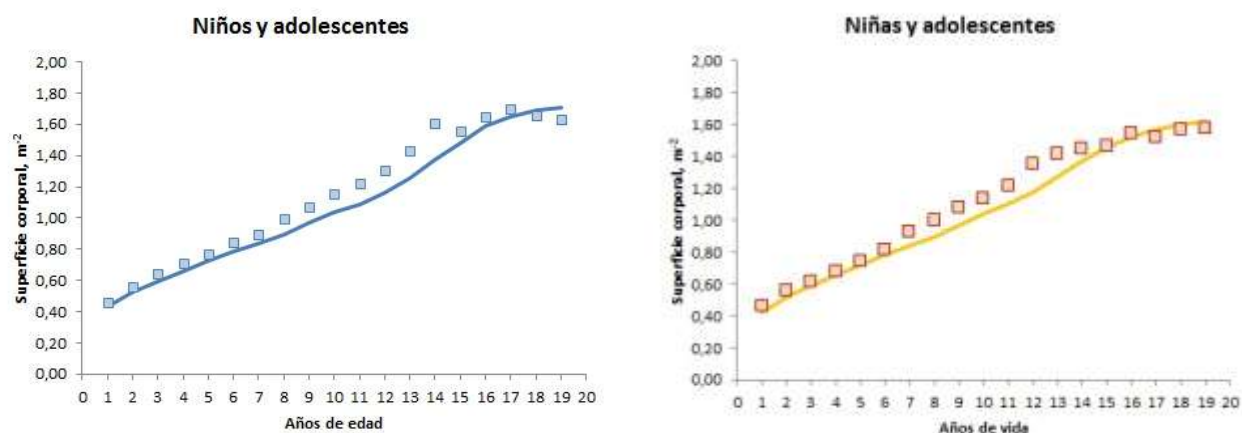
Años de edad	Tamaño	Talla	Peso	IMC	SC
		centímetros	Kilogramos	Kg.m ⁻²	m ²
1	3	78.0 \pm 1.7	10.5 \pm 1.3	17.3 \pm 1.7	0.5 \pm 0.03
2	9	87.2 \pm 4.4	13.7 \pm 2.2	18.0 \pm 2.2	0.6 \pm 0.05
3	10	93.9 \pm 4.5	15.3 \pm 2.3	17.3 \pm 1.6	0.6 \pm 0.06
4	20	102.1 \pm 4.8	16.8 \pm 2.5	16.1 \pm 1.9	0.7 \pm 0.06
5	48	107.6 \pm 5.8	19.1 \pm 3.9	16.4 \pm 2.4	0.7 \pm 0.09
6	29	114.3 \pm 7.0	21.3 \pm 5.0	16.1 \pm 2.3	0.8 \pm 0.11
7	23	122.0 \pm 5.1	25.6 \pm 4.5	17.1 \pm 2.2	0.9 \pm 0.09
8	19	125.8 \pm 4.6	29.2 \pm 4.5	18.5 \pm 2.6	1.0 \pm 0.08
9	30	134.4 \pm 5.5	31.3 \pm 5.8	17.3 \pm 2.4	1.1 \pm 0.11
10	28	137.0 \pm 6.8	34.5 \pm 10.2	18.2 \pm 4.2	1.1 \pm 0.17
11	27	143.4 \pm 6.7	37.3 \pm 8.5	18.0 \pm 3.3	1.2 \pm 0.15
12	40	150.7 \pm 6.1	43.9 \pm 9.4	19.2 \pm 3.3	1.3 \pm 0.15
13	53	154.2 \pm 7.1	46.7 \pm 8.8	19.6 \pm 3.3	1.4 \pm 0.14
14	50	155.9 \pm 5.7	48.2 \pm 8.6	19.8 \pm 3.1	1.5 \pm 0.13
15	40	154.7 \pm 6.5	50.3 \pm 7.4	21.0 \pm 2.8	1.5 \pm 0.12
16	36	160.3 \pm 4.6	53.2 \pm 7.0	20.7 \pm 2.5	1.5 \pm 0.11
17	27	159.3 \pm 4.9	51.9 \pm 6.5	20.5 \pm 2.7	1.5 \pm 0.09
18	22	159.1 \pm 4.3	56.5 \pm 9.2	22.3 \pm 3.2	1.6 \pm 0.13
19	9	158.6 \pm 6.6	57.3 \pm 8.7	22.8 \pm 3.0	1.6 \pm 0.13

Tamaño de la serie de estudio: 523.

Las Tablas 1 – 2 presentan las características antropométricas de los niños y adolescentes de ambos sexos incluidos en la serie de estudio. Satisfaciendo las tasas esperadas de crecimiento y desarrollo, se comprobó, para cada sexo, que la talla se incrementaba con cada año de vida del niño | adolescente. La talla se incrementó desde 76.5 cm (Varones) | 78.0 cm (Hembras) en el primer año de vida, hasta 166.1 cm (Varones) | 158.6 cm (Hembras) a los 19 años de edad; respectivamente (Tasa de cambio acumulado: *Varones*: 117.1% vs. *Hembras*: 103.3%). Consecuentemente, el peso corporal aumentó desde 10.9 Kg (Varones) | 10.5 Kg (Hembras) en el primer año de vida, hasta 57.4 Kg (Varones) | 57.3 Kg (Hembras); respectivamente (Tasa de cambio acumulado: *Varones*: 426.6% vs. *Hembras*: 445.7%). No obstante el comportamiento descrito de la talla y el peso según el sexo y la edad, los valores calculados del IMC oscilaron entre 15.6 – 21.1 Kg.m⁻² (Varones) y 16.1 – 22.8 Kg.m⁻² (Hembras); respectivamente.

La Figura 1 muestra el comportamiento de los valores calculados de la superficie corporal de los niños y adolescentes incluidos en la serie de estudio según los estándares nacionales de crecimiento y desarrollo. El comportamiento de la SC satisfizo el estándar avanzado para el sexo y la edad.

Figura 1. Comportamiento de la superficie corporal de los niños y adolescentes cubanos incluidos en la serie de estudio según la edad y el sexo.



Tamaño de la serie: 1,141.

Las Tablas 3 – 4 muestran las características bioquímicas de los niños y adolescentes de ambos sexos incluidos en la serie de estudio. Justificando la dependencia documentada previamente respecto de las tasas de crecimiento y desarrollo del niño | adolescente,⁷⁷ los valores obtenidos de creatinina sérica se incrementaron en los varones desde 32.7 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ en el primer año de vida hasta 82.7 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ a los 19 años de edad (Tasa de cambio acumulado: 152.9%). En el caso de las niñas, la creatinina sérica fue independiente de la edad: *Primer año de vida*: 65.4 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ vs. *19 años de edad*: 63.5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (Tasa de cambio acumulado: -2.9%). En este punto, se debe hacer notar que la tasa de recuperación de los valores determinados de creatinina sérica fue del 50% para cualquiera de los sexos. La plausibilidad de los datos pudiera explicar, en parte, el comportamiento observado en las hembras niñas y adolescentes. Por su parte, el volumen promedio de la colección de 24 horas de orina representó entre 750 – 1,350 mililitros por cada m² de superficie corporal, diferencias aparte según el sexo.

Las Tablas 5 – 6 muestran el comportamiento de los valores obtenidos de la excreción urinaria de creatinina según el sexo y la edad del niño | adolescente estudiado, expresados éstos como unidades absolutas de masa de la sustancia, o relativas respecto del peso corporal o la superficie corporal. Las cantidades absolutas de masa de creatinina excretadas diariamente se incrementaron desde 155.8 mg.24 horas⁻¹ (Varones) | 198.9 mg.24 horas⁻¹ (Hembras) en el primer año de vida hasta 1,214.3 mg.24 horas⁻¹ (Varones) | 990.2 mg.24 horas⁻¹ (Hembras) a los 19 años de edad, respectivamente (Tasa de cambio acumulado: *Varones*: 679.4% vs. *Hembras*: 397.8%). La excreción urinaria de creatinina fue similar para ambos sexos hasta la llegada de la adolescencia. A partir de los 13 años de edad, los varones se distinguieron por tasas superiores de excreción de creatinina.

Tabla 3. Características bioquímicas de los varones niños y adolescentes cubanos incluidos en la serie de estudio. Los resultados se presentan como la media \pm s.

Años de vida	Tamaño	Creatinina, suero [¶]	Volumen de orina	Volumen de orina
		$\mu\text{mol.L}^{-1}$	mL.24 horas^{-1}	$\text{mL.m}^{-2} \text{ SC}$
1	10	32.7 ± 12.8	597.0 ± 113.8	$1,316.5 \pm 316.2$
2	17	48.9 ± 13.1	705.6 ± 139.3	$1,258.1 \pm 247.7$
3	12	47.9 ± 5.6	650.8 ± 201.6	$1,023.5 \pm 308.4$
4	23	56.8 ± 21.3	615.2 ± 191.5	869.4 ± 254.3
5	24	55.1 ± 23.3	635.0 ± 206.7	831.2 ± 273.1
6	51	55.7 ± 23.1	734.6 ± 242.0	872.5 ± 289.5
7	39	56.4 ± 19.1	$1,092.0 \pm 259.7$	$1,235.0 \pm 316.1$
8	60	59.3 ± 26.4	$1,236.7 \pm 343.0$	$1,250.6 \pm 351.3$
9	44	58.7 ± 16.3	$1,352.1 \pm 442.4$	$1,266.9 \pm 389.5$
10	54	57.7 ± 14.5	$1,399.0 \pm 525.1$	$1,223.2 \pm 473.8$
11	36	55.6 ± 11.1	$1,243.1 \pm 483.1$	$1,028.5 \pm 406.3$
12	37	63.5 ± 26.5	$1,249.7 \pm 358.3$	974.5 ± 322.9
13	59	62.0 ± 14.7	$1,286.9 \pm 373.9$	906.3 ± 256.8
14	46	66.9 ± 15.9	$1,193.5 \pm 434.8$	746.3 ± 272.4
15	48	71.6 ± 11.6	$1,338.5 \pm 385.0$	865.4 ± 250.7
16	25	73.9 ± 17.1	$1,724.8 \pm 905.0$	$1,049.2 \pm 544.1$
17	15	71.4 ± 18.0	$1,732.5 \pm 590.9$	$1,037.9 \pm 393.1$
18	11	84.6 ± 21.7	$1,592.1 \pm 588.9$	971.4 ± 393.2
19	7	82.7 ± 9.9	$1,402.9 \pm 353.4$	869.5 ± 253.8

[¶] Se presentan los valores recuperados en 352 varones. Se aseguró un número ≥ 5 observaciones en cada casilla.

Tamaño de la serie: 618.

Cuando las cantidades de masa de creatinina excretadas diariamente se ajustaron según el sexo del niño | adolescente, los valores observados fueron desde $14.4 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ (Varones) | $14.0 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ (Hembras) en el primer año de vida hasta $21.6 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ (Varones) | $17.1 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ (Hembras) a los 19 años de edad; respectivamente (Tasa de cambio acumulado: *Varones*: 50.0% vs. *Hembras*: 22.1%).

Si las cantidades de masa de creatinina excretadas diariamente se ajustan según la superficie corporal del niño, se observaron valores desde $339.6 \text{ mg.m}^{-2} \text{ SC.24 horas}^{-1}$ (Varones) | $326.2 \text{ mg.m}^{-2} \text{ SC.24 horas}^{-1}$ (Hembras) en el primer año de vida hasta $737.5 \text{ mg.m}^{-2} \text{ SC.24 horas}^{-1}$ (Varones) | $610.5 \text{ mg.m}^{-2} \text{ SC.24 horas}^{-1}$ (Hembras) a los 19 años de edad; respectivamente (Tasa de cambio acumulado: *Varones*: 117.2% vs. *Hembras*: 87.1%).

La Figura 2 muestra gráficamente el comportamiento de la excreción urinaria (absoluta | relativa) de creatinina para cada sexo en cada instancia de la edad. Cuando se expresa como unidades absolutas de masa, la excreción urinaria de creatinina cambió geoméricamente con cada cambio en la edad, con un rápido incremento en los años coincidentes con la adolescencia.

Tabla 4. Características bioquímicas de las hembras niñas y adolescentes cubanas incluidas en la serie de estudio. Los resultados se presentan como la media \pm s.

Años de vida	Tamaño	Creatinina, suero [¶]	Volumen de orina	Volumen de orina
		$\mu\text{mol.L}^{-1}$	mL.24 horas^{-1}	$\text{mL.m}^{-2} \text{ SC}$
1	3	54.5 \pm 10.6	500.0 \pm 274.9	1,085.9 \pm 603.9
2	9	70.5 \pm 13.8	632.2 \pm 213.2	1,130.6 \pm 345.7
3	10	51.2 \pm 2.7	853.0 \pm 133.8	1,391.3 \pm 232.9
4	20	39.4 \pm 14.5	943.0 \pm 236.5	1,398.9 \pm 395.8
5	48	51.5 \pm 21.8	959.5 \pm 299.3	1,287.0 \pm 370.1
6	29	49.5 \pm 11.2	980.7 \pm 380.2	1,212.9 \pm 470.5
7	23	57.5 \pm 21.8	1,234.1 \pm 355.4	1,352.2 \pm 431.0
8	19	42.9 \pm 4.3	1,317.4 \pm 366.7	1,311.2 \pm 330.6
9	30	58.3 \pm 13.1	1,306.6 \pm 325.5	1,215.0 \pm 326.0
10	28	52.3 \pm 12.8	1,326.4 \pm 344.9	1,190.5 \pm 367.4
11	27	61.1 \pm 21.4	1,179.9 \pm 348.9	981.3 \pm 322.7
12	40	58.9 \pm 16.8	1,341.9 \pm 254.3	1,007.5 \pm 238.9
13	53	59.8 \pm 9.4	1393.0 \pm 522.2	982.4 \pm 320.5
14	50	60.3 \pm 12.5	1,303.1 \pm 356.0	904.2 \pm 246.3
15	40	60.1 \pm 9.7	1,261.7 \pm 447.0	873.5 \pm 335.3
16	36	55.6 \pm 11.1	1,402.0 \pm 380.5	910.1 \pm 238.8
17	27	57.9 \pm 9.4	1469.6 \pm 393.3	973.7 \pm 274.3
18	22	67.2 \pm 13.4	1,479.8 \pm 478.6	948.3 \pm 317.9
19	9	63.5 \pm 19.7	1,447.8 \pm 490.0	922.0 \pm 319.9

[¶] Se presentan los valores recuperados en 260 hembras. Se aseguró un número ≥ 5 observaciones en todas (menos dos de) las casillas.

Tamaño de la serie: 523.

El comportamiento de la excreción urinaria (absoluta) de creatinina respecto de la edad del niño | adolescente se ajustó mediante una función logística: *Varones*: $r^2 = 0.945$; $F = 292.3$ vs. *Hembras*: $r^2 = 0.885$; $F = 131.1$. La tasa de cambio en la excreción urinaria de creatinina respecto de la edad fue independiente del sexo: *Varones*: Pendiente = 0.768 vs. *Hembras*: Pendiente = 0.777 ($\Delta = -0.009$; $p > 0.05$). Los valores predichos de excreción urinaria de creatinina en unidades absolutas de masa según el sexo y la edad del niño | adolescente se muestran en los Anexos 1 – 2 de este artículo.

Cuando la excreción urinaria de creatinina se corrigió según el peso corporal del niño | adolescente, las cantidades excretadas de creatinina fueron linealmente dependientes de la edad. Las ecuaciones ajustadas de regresión lineal fueron como sigue: *Varones*: Intercepto $a = 15.0$ ($p < 0.05$); Pendiente $b = 0.40$ ($b < 0.05$); $r^2 = 0.728$; Error típico = 1.36 vs. *Hembras*: Intercepto $a = 16.2$ ($p < 0.05$); Pendiente $b = 0.13$ ($b < 0.05$); $r^2 = 0.207$; Error típico = 1.26; respectivamente.

Finalmente, la corrección de la excreción urinaria de creatinina según la superficie corporal del niño | adolescente también resultó en un comportamiento lineal según la edad. Las rectas de regresión lineal ajustadas fueron como sigue: *Varones*: Intercepto $a = 319.2$ ($p < 0.05$); Pendiente $b = 25.5$ ($b < 0.05$); $r^2 = 0.924$; Error típico = 40.9 vs. *Hembras*: Intercepto $a = 359.2$ ($p < 0.05$); Pendiente $b = 16.4$ ($b < 0.05$); $r^2 = 0.787$; Error típico = 47.7; respectivamente.

Tabla 5. Excreción urinaria de creatinina observada en los varones niños y adolescentes cubanos incluidos en la serie de estudio. Los resultados se presentan como la media \pm s.

Años de edad	Tamaño	Excreción urinaria de creatinina		
		mg.24 horas ⁻¹	mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	mg.m ⁻² SC.24 horas ⁻¹
1	10	155.8 \pm 49.2	14.4 \pm 4.1	339.6 \pm 102.4
2	17	215.5 \pm 70.2	15.5 \pm 5.2	384.8 \pm 131.0
3	12	260.3 \pm 79.4	15.6 \pm 3.7	402.1 \pm 97.7
4	23	302.4 \pm 105.9	17.3 \pm 5.2	425.1 \pm 136.8
5	24	309.9 \pm 83.1	15.8 \pm 2.8	400.9 \pm 86.3
6	51	342.0 \pm 104.4	15.5 \pm 3.8	402.0 \pm 105.6
7	39	487.1 \pm 151.2	20.9 \pm 6.2	545.7 \pm 164.5
8	60	546.1 \pm 178.5	19.7 \pm 5.8	550.0 \pm 173.3
9	44	628.2 \pm 168.0	20.9 \pm 5.9	589.7 \pm 158.7
10	54	621.3 \pm 164.2	17.7 \pm 4.7	538.6 \pm 138.2
11	36	742.3 \pm 284.3	19.3 \pm 5.7	599.5 \pm 189.6
12	37	786.6 \pm 284.1	18.7 \pm 4.2	592.5 \pm 167.2
13	59	985.0 \pm 339.7	20.6 \pm 5.1	680.1 \pm 191.9
14	46	1,198.9 \pm 319.3	21.4 \pm 4.9	742.7 \pm 173.3
15	48	1,074.4 \pm 316.9	20.3 \pm 4.5	684.3 \pm 161.5
16	25	1,155.7 \pm 271.4	20.1 \pm 4.3	699.2 \pm 143.5
17	15	1,394.1 \pm 502.8	22.7 \pm 5.9	812.6 \pm 247.3
18	11	1,304.1 \pm 346.2	22.5 \pm 6.7	775.1 \pm 203.4
19	7	1,214.3 \pm 317.2	21.6 \pm 4.1	737.5 \pm 155.9

Tamaño de la serie: 618.

DISCUSIÓN

Este trabajo presenta los intervalos de referencia para la excreción urinaria de creatinina, si no poblacionales, al menos locales, para los niños y adolescentes cubanos que se atienden en el laboratorio de pertenencia de los autores. Con este trabajo se llena un importante vacío referencial existente en los ejercicios hospitalarios de evaluación nutricional y reconstrucción corporal, así como en el aseguramiento de la calidad de los estudios de fisiología renal y metabolismo corporal que se conducen en la institución donde estos niños y adolescentes son atendidos.

En ausencia de valores referenciales propios para un indicador especificado, pudiera ser una opción natural “importar” los derivados para otras poblaciones, tal y como se recogen en la literatura. Esta práctica debería, no obstante, desaconsejarse, pues presupone que los niños y adolescentes cubanos comparten con aquellas poblaciones las mismas características antropométricas, culturales y alimentarias, lo cual nunca puede justificarse plenamente. En consecuencia, se introducen sesgos significativos en los estimados de la masa muscular esquelética que afectan, en última instancia, la exactitud de los ejercicios de evaluación nutricional y reconstrucción corporal.

Tabla 6. Excreción urinaria de creatinina observada en las hembras niñas y adolescentes cubanas incluidas en la serie de estudio. Los resultados se presentan como la media \pm s.

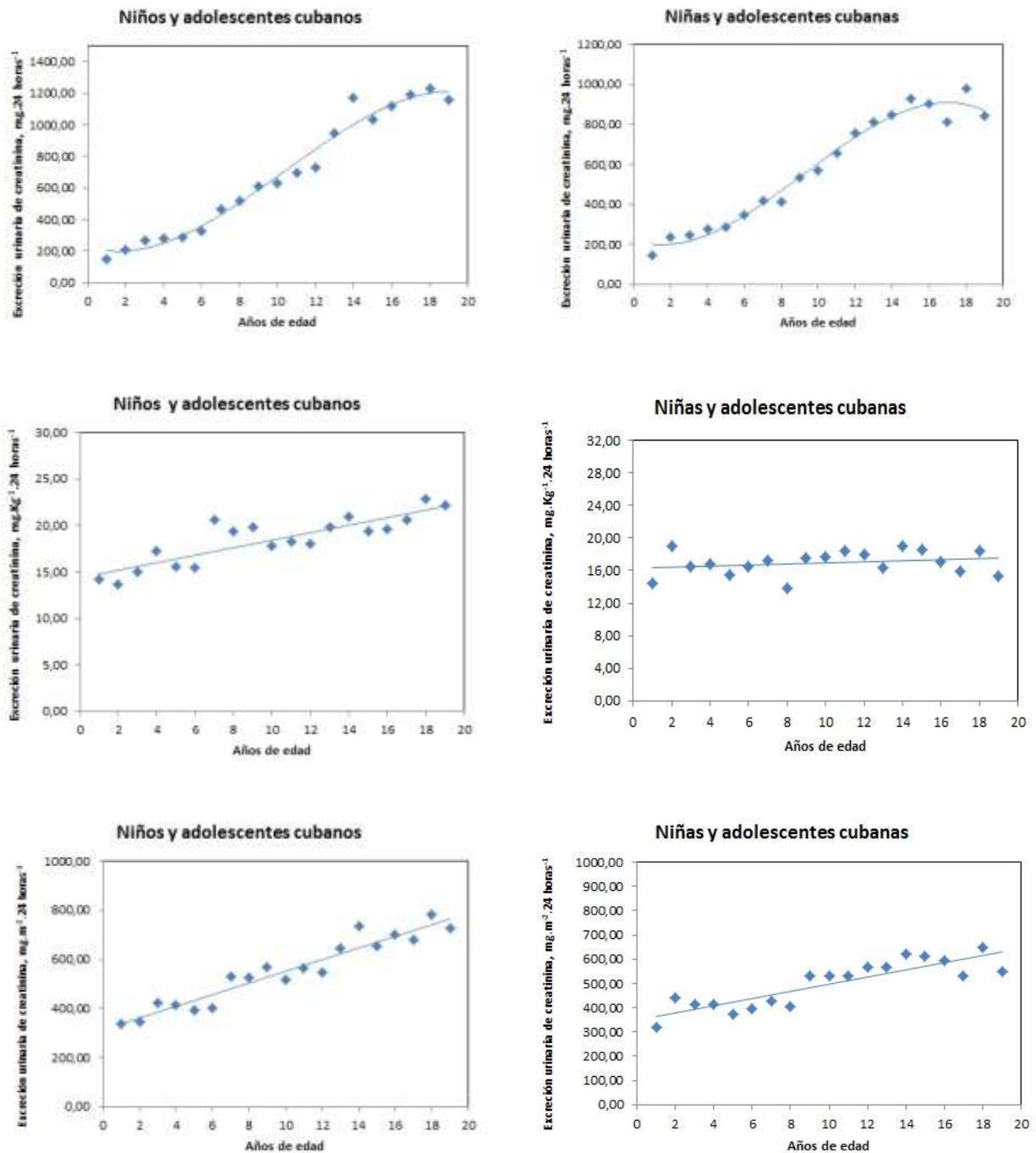
Años de edad	Tamaño	Excreción urinaria de creatinina		
		mg.24 horas ⁻¹	mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	mg.m ⁻² SC.24 horas ⁻¹
1	3	198.9 \pm 32.0	14.0 \pm 2.8	326.2 \pm 75.1
2	9	260.2 \pm 94.8	18.7 \pm 5.9	458.2 \pm 145.9
3	10	251.7 \pm 83.3	16.2 \pm 4.3	400.9 \pm 110.7
4	20	282.4 \pm 84.0	16.8 \pm 4.4	413.0 \pm 112.5
5	48	319.0 \pm 126.9	16.6 \pm 5.3	422.1 \pm 141.5
6	29	367.3 \pm 171.6	16.5 \pm 5.0	433.5 \pm 155.5
7	23	421.5 \pm 86.5	17.1 \pm 4.1	461.0 \pm 93.8
8	19	422.9 \pm 139.2	15.6 \pm 5.0	422.8 \pm 134.1
9	30	577.6 \pm 255.0	18.3 \pm 6.1	577.6 \pm 255.0
10	28	643.2 \pm 303.8	18.4 \pm 5.8	551.3 \pm 204.3
11	27	658.7 \pm 192.1	17.9 \pm 4.4	538.9 \pm 134.4
12	40	832.4 \pm 301.5	18.8 \pm 5.0	606.0 \pm 180.7
13	53	838.4 \pm 330.7	18.0 \pm 6.2	587.2 \pm 207.9
14	50	926.4 \pm 353.9	19.0 \pm 5.8	633.1 \pm 211.3
15	40	944.5 \pm 262.2	19.0 \pm 5.5	645.3 \pm 182.7
16	36	954.8 \pm 337.0	18.0 \pm 5.9	617.1 \pm 202.3
17	27	819.1 \pm 161.9	16.0 \pm 4.0	540.6 \pm 108.4
18	22	1,086.9 \pm 283.1	19.7 \pm 5.4	671.7 \pm 175.9
19	9	990.2 \pm 438.9	17.1 \pm 5.7	610.5 \pm 245.7

Tamaño de la serie: 523.

Hasta donde la memoria alcanza, no se tienen antecedentes de otros esfuerzos que se hayan conducido en el pasado en poblaciones infanto-juveniles cubanas con objetivos y propósitos similares a los de la investigación que se ha reseñado en este artículo. De hecho, no abundan (por no decir no existen) estudios que describan el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en los diferentes estratos etarios de la población cubana. En este punto, se debe hacer la salvedad de un estudio retrospectivo conducido en adultos con edades entre 19 – 58 años que culminó en el establecimiento de los intervalos de alcance local de este indicador para la su empleo en la evaluación nutricional del paciente hospitalizado en un centro terciario.³⁵⁻³⁶

Los intervalos para la excreción urinaria de creatinina que se han presentado en este trabajo fueron derivados después del análisis retrospectivo de los registros del laboratorio donde se desempeñan los autores, y la aplicación consecuente de los filtros apropiados para asegurar la mejor calidad semiótica de los valores incluidos finalmente en la serie de estudio. De resultados de ello, se aseguró que el comportamiento antropométrico de la serie de estudio no fuera diferente de los estándares de crecimiento y desarrollo vigentes localmente, y que la distribución de las cifras de la creatinina sérica no se apartara de la esperada según el sexo y la edad del niño | adolescente estudiado.⁷⁷

Figura 2. Excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos de uno u otro sexo. *Panel superior:* Valores absolutos de masa de creatinina. *Panel central:* Valores relativos respecto del peso corporal. *Panel inferior:* Valores relativos respecto de la superficie corporal.



Tamaño de la serie: 1,141.

Adicionalmente, los valores de referencia para la excreción urinaria de creatinina se obtuvieron tras interpolación de una función de regresión convenientemente seleccionada y que incorporó el conocimiento del sexo y la edad del niño, como una primera aproximación al problema; para después introducir los valores corrientes de la talla y el peso. Luego, los grupos básicos de la institución disponen de herramientas de las que espera sirvan para una mejor evaluación del estado nutricional del niño | adolescente en diferentes escenarios clínico-quirúrgicos, así como de protocolos más efectivos de reconstrucción de la composición corporal de los mismos.

De la validez de los intervalos de referencia desarrollados para los valores localmente observados de la excreción urinaria de creatinina

Expuestos los intervalos de referencia desarrollados en este artículo para la excreción urinaria de creatinina, cabría entonces discutir su validez para los niños y adolescentes cubanos, más allá del ámbito puramente local en que los autores han actuado. Tal y como se han derivado, los intervalos de referencia presentados en este artículo deberían reflejar el comportamiento “real” de la excreción urinaria de creatinina en las edades infanto-juveniles.

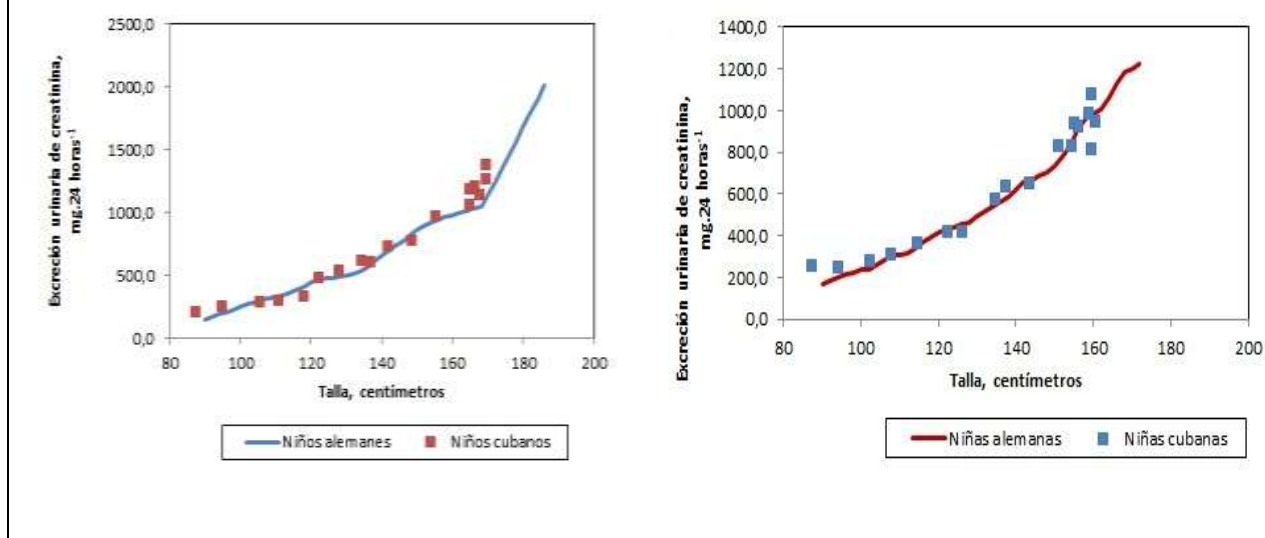
En la selección de los integrantes de la serie de estudio se aseguró que el niño | adolescente exhibiera valores adecuados de la talla y el peso para el sexo y la edad. También se aseguró que el valor obtenido de la creatinina sérica fuera el correspondiente para el sexo y la edad, y por transitividad, que la función renal estuviera preservada.

Una vez aplicados los filtros correspondientes, los valores recuperados de la excreción urinaria de creatinina se distribuyeron según el sexo y la edad, y en cada instancia, se obtuvo la mediana de los mismos para paliar el efecto de valores extremos (léase también aberrantes). El error biológico inherente a todo estudio retrospectivo fue, además, minimizado mediante la selección de una función estadística de regresión seleccionada convenientemente para asegurar el mejor ajuste de la nube de puntos. Fue igualmente satisfactorio comprobar que las cantidades excretadas de creatinina urinaria emularon el cambio que ocurre con la edad en la superficie corporal del niño | adolescente, metámetro éste que se acomoda los valores corrientes de la talla y el peso de forma tal que se obtenga un número entre 0.5 – 2.0.

Habiendo adoptado todas estas precauciones, solo puede concluirse que los valores de la excreción urinaria de creatinina que se han presentado en este artículo son los propios de los niños y adolescentes cubanos que son atendidos en el hospital de pertenencia de los autores, y podrían servir para interpretar los cambios que ocurren en los compartimientos magros de la economía como consecuencia de la deprivación nutricional, la agresión metabólica, e incluso la pérdida de miofibrillas que caracteriza en los estados miodegenerativos.

Desafortunadamente, no se tiene un método independiente para verificar la exactitud de los valores aquí presentados de la excreción urinaria de creatinina. La creatinina urinaria es un indicador doblemente indirecto del tamaño del tejido muscular esquelético que integra numerosas influencias analíticas, culturales y biológicas. Entre las influencias analíticas que pueden afectar la exactitud de la determinación de la creatinina urinaria se encuentran el volumen de la colección de 24 horas de orina, la densidad urinaria, la tasa corriente de filtrado glomerular, y las características operacionales del método analítico empleado para el ensayo de la concentración urinaria de creatinina.

Figura 3. Comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en niños alemanes y cubanos.



Pueden existir importantes diferencias inter-individuales en la tasa de generación endógena de creatinina, y ello pudiera sesgar los estimados recuperados en una población de tamaño especificado de la creatinina urinaria.³¹ Igualmente, la excreción urinaria de creatinina pudiera depender de los estilos de vida del sujeto, en particular los hábitos dietéticos y alimentarios, y la cuantía del consumo de carnes rojas (fuentes dietéticas importantes de creatina) dentro de ellos; si bien la población cubana no se caracteriza por un consumo elevado (o por la misma razón, irrestricto) de ellas.³⁵⁻³⁶

Tampoco se encuentran estudios en la literatura internacional que provean estándares de este indicador para hacer las pertinentes comparaciones de sujetos-a-sujetos y de poblaciones-a-poblaciones. Hasta el momento en que se redacta este artículo, solo se han podido identificar 4 estudios internacionales (Estados Unidos: 2 | Alemania: 1 | India: 1) con valores poblacionales de la excreción urinaria de creatinina en poblaciones infanto-juveniles.

Viteri y Alvarado (1970) compilaron valores de creatinina urinaria observados en niños norteamericanos con edades entre 0 – 9 años y que estaban dispersos en varias fuentes documentales de los 1930s y los 1950s.³² Graystone (1988) también presentó tablas de valores de creatinina urinaria propios de preadolescentes y adolescentes norteamericanos con edades entre 9 – 19 años y valores de la talla entre 130 – 193 centímetros en un texto coincidentemente dedicado al crecimiento y desarrollo infanto-juvenil.⁷² Un estudio completado en 1997 en Nueva Delhi, la ciudad-capital de la India, reportó valores de creatinina urinaria agregados según el sexo y la edad de escolares con edades entre 8 – 15 años, y ajustados según el peso corporal.⁸²

Remer, Neubert y Maser-Gluth (2002) han reportado la que probablemente sea la colección más completa y acuciosa de valores de la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes alemanes.⁴⁰ Los valores de creatinina urinaria, sin embargo, se presentaron como unidades (milimoles) de sustancia antes que (miligramos) de masa, que sería la práctica habitual. Igualmente, la excreción urinaria de creatinina se expresó como una función de la talla del niño | adolescente, en lugar de la edad, como se ha hecho en este artículo. No obstante estas diferencias metodológicas, se comprobó que los valores de excreción urinaria de creatinina anotados en este

trabajo para los niños y adolescentes cubanos fueron comparables con los reportados para sus contrapartes germanos. La similitud del comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en poblaciones diferentes entre sí apunta entonces hacia la validez de los valores de referencia presentados en este trabajo, hasta que se obtengan nuevas evidencias probatorias.

¿Valores absolutos o relativos de excreción urinaria de creatinina?

La excreción urinaria de creatinina se puede expresar como las unidades absolutas de masa de la sustancia que aparecen en la orina. Pero también la excreción urinaria de creatinina se puede ajustar según el peso corporal del sujeto: una propuesta extendida en la literatura especializada que debería ser revisada a la luz de la creciente incidencia de la obesidad infantil.⁸³

En un niño con valores de la talla y el peso apropiados para el sexo y la edad, la excreción urinaria de creatinina ajustada según el peso corporal implica que se mantienen constantes las relaciones entre los tejidos adiposo y muscular esquelético. En forma contraria, en un sujeto obeso esta constancia se rompe debido a la participación desproporcionada de la grasa corporal en el peso. Luego, el ajuste de los valores absolutos de excreción urinaria de creatinina según el peso corporal en un sujeto obeso puede introducir sesgos importantes en los ejercicios de evaluación nutricional y reconstrucción corporal.

En su lugar, este artículo ha estudiado el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina después de corregida para la superficie corporal del sujeto. La excreción urinaria de creatinina ajustada según la superficie corporal se incrementó linealmente con cada cambio en la edad del niño | adolescente, a razón de 25.5 mg.m^{-2} de la SC por cada año de vida en los varones, y 16.4 mg.m^{-2} de la SC por año de vida en el caso de las hembras. Se espera de esta estrategia de representación de la excreción urinaria de creatinina que la influencia que puedan ejercer valores extremos del peso corporal sea compensada según el valor corriente de la talla.

CONCLUSIONES

El crecimiento y desarrollo durante las dos primeras décadas de vida extrauterina puede verse reflejado en una tasa creciente de excreción urinaria de creatinina. La excreción urinaria de creatinina experimenta un incremento exponencial durante la adolescencia: expresión de la rápida acreción de tejidos magros que ocurre durante esta etapa. La excreción urinaria de creatinina ajustada según la superficie corporal puede servir para integrar los cambios que ocurren en la talla y el peso durante la niñez y la adolescencia, y así, describir mejor el estado nutricional y la composición corporal del sujeto, de cara a la epidemia de obesidad que afecta a estos estratos demográficos.

Limitaciones del estudio

Los estudios retrospectivos son una solución atractiva al problema de la construcción de intervalos de referencia para analitos de interés, al proveerle al laboratorista de forma inmediata de cantidades importantes de datos crudos sacados de los registros históricos de las organizaciones verticalizadas en el diagnóstico, lo que de antemano garantizaría el requerido efectivo muestral. Sin embargo, no todos los registros organizacionales están diseñados para lidiar con la heterogeneidad biológica que puede caracterizar a los sujetos asistidos, lo que implicaría la persistencia de factores espurios que pudieran eventualmente afectar la calidad semiótica de los intervalos producidos. La observancia de las buenas prácticas en el diseño y

gestión de los registros de las organizaciones significaría un importante paso en la construcción de mejores indicadores diagnósticos.⁸⁴⁻⁸⁶

Por propia definición, los registros de las organizaciones acumulan datos de diverso tipo obtenidos de los pacientes atendidos en distintos momentos históricos. Puede ocurrir entonces que encima de las naturales diferencias biológicas inter-individuales se superpongan otras dadas por la influencia que ejercen las estaciones naturales sobre el comportamiento del indicador en cuestión, invalidando así la aplicabilidad de los intervalos de referencia construidos mediante estudios retrospectivos. No obstante esta posibilidad, se han tomado todas las precauciones para minimizar estas influencias estacionales, y asegurar que el comportamiento de la excreción urinaria de creatinina en niños y adolescentes cubanos ha permanecido invariante en los últimos 15 años transcurridos como para que los intervalos de referencia presentados en este artículo sean válidos y por consiguiente aplicables a la población que se atiende hoy en el hospital de pertenencia de los autores.

RESUMEN

Rationale: Identification, correction and (ultimately) prevention of the disorders of growth and development in pediatric ages should oblige to the definition of indicators required for exercises of body reconstruction and nutritional assessment. Urinary creatinine has been historically recognized as a surrogate of the size of body lean tissues and skeletal muscle mass. Incorporation of creatinine urinary excretion into the aforementioned exercises would complement information offered by anthropometric indicators of tissue accretion such as linear growth rate and growth velocity. Up to this moment how creatinine urinary excretion changes as the Cuban child grows has not been documented. In addition, there are not (if not population-based, at least locally) reference intervals for the expected values of this indicator. **Objectives:** To describe the behavior of the creatinine urinary excretion in Cuban children and adolescents assisted at a pediatric hospital in the city of Havana (Cuba), and to provide reference intervals for this indicator locally valid and representative. **Study location:** Laboratory for the Study of Renal Function, Clinical Laboratory Service, “Juan Manuel Márquez” Teaching Pediatric Hospital (La Habana, Cuba). **Study design:** Retrospective, analytical. **Study serie:** Records from 1,140 Cuban children and adolescents (Boys: 45.9%) assisted at the laboratory between the years 2000 – 2014 were used. These children represented 11.1% of the records kept at the laboratory. **Material and method:** Laboratory records were queried in order to recover demographical, clinical, anthropometrical and biochemical data of the children and adolescents presented at the laboratory with values of Height and Body Mass Index (BMI) within the 10-90 percentiles of the Cuban tables for sex and age, preserved renal function (given by serum Creatinine values < 97 percentile for sex and age), and adequate 24 hours urine collections. Values of urinary creatinine molar concentrations were converted into the corresponding mass quantities excreted daily, and were segregated according with the age instance for each sex. For each instance of age the median of the urinary creatinine excreted values was calculated, in order to weight the effect of outlying value. In addition, urinary creatinine excretion normalized indistinctively for the current value of body weight or body surface area (BSA) was treated in the same way. Expected values of urinary creatinine excretion for sex and age of the child / adolescent were obtained from the regression equation $\text{Creatinine_urinary_Excretion, mg.24 hours}^{-1} = f(\text{Age}; \theta)$. Parameters θ vector of the regression equation was estimated as a least-squares solution. Local reference intervals for expected values of creatinine urinary excretion were obtained from the $100(1-\alpha)$ prediction intervals associated with the adjusted regression equation. **Results:** For each sex, creatinine urinary excretion incremented geometrically with each change in the child's age. A rapid increase was observed in the expected values of creatinine excretion between the ages of 11 – 14 years, coincidently with the pubertal “spurt” moment. Expected values of urinary creatinine excretion were higher in male children and adolescents. Urinary creatinine

*excretion normalized according with body weight or BSA was essentially constant in the range of examined ages. **Conclusions:** Expected values of urinary creatinine excretion for Cuban children and adolescents assisted at a teaching pediatric hospital in the city of Havana (Cuba), along with the corresponding reference intervals, have been documented. Urinary creatinine excretion can be predicted with a 100(1- α) level of accuracy for sex, age, body weight and BSA of the Cuban child | adolescent. Behavior of the urinary creatinine excretion might reflect the rapid tissue accretion occurring during adolescence. It is hoped that inclusion of the expected values for urinary creatinine excretion (as derived in this work) in the exercises of body reconstruction and nutritional assessment should contribute to a better follow-up of growth and development of the child | adolescent assisted in different scenarios of pediatric care. **Monteagudo Rodríguez Y, Santana Porbén S, Salabarría González JR.** Local reference intervals for urinary creatinine excretion in Cuban children and adolescents. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015;25(1 Supl 1):S59-S90. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Subject headings: Urinary creatinine excretion / Childhood / Adolescence / Body composition / Nutritional assessment / Skeletal muscle.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forbes GB. Human body composition: Growth, aging, nutrition, and activity. Springer. New York: 2012.
2. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1169-75.
3. Guo S, Roche AF, Fomon SJ, Nelson SE, Chumlea WC, Rogers RR; *et al.* Reference data on gains in weight and length during the first two years of life. *J Pediatr* 1991;119:355-62.
4. Fomon SJ, Nelson SE. Body composition of the male and female reference infants. *Ann Rev Nutr* 2002;22:1-17.
5. Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Age- and maturity-related changes in body composition during adolescence into adulthood: The Fels Longitudinal Study. *Appl Radiation Isotopes* 1998;49:581-5.
6. Ellis KJ, Shypailo RJ, Abrams SA, Wong WW. The reference child and adolescent models of body composition: A contemporary comparison. *Ann NY Acad Sci* 2000;904:374-82.
7. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 years. *J Appl Physiol* 2000;89:81-8.
8. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepúlveda D, Baumgartner RN, Pierson RN; *et al.* Appendicular skeletal muscle mass: Effects of age, gender, and ethnicity. *J Applied Physiol* 1997;83:229-39.
9. Zurlo F, Larson K, Bogardus C, Ravussin E. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest* 1990;86:1423-31.
10. Dickerson JWT, Widdowson EM. Chemical changes in skeletal muscle during development. *Biochem J* 1960;74:247-54.
11. Forsberg AM, Nilsson E, Werneman J, Bergstrom J, Hultman E. Muscle composition in relation to age and sex. *Clin Sci [London]* 1991;81:249-56.
12. Costa Moreira O, Patrocínio de Oliveira CE, Candia-Luján R, Romero-Pérez EM, De Paz Fernández JA. Métodos de evaluación de la masa muscular: Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2015;32:977-85.
13. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84:475-82.

14. Evans WJ. Skeletal muscle loss: Cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1123S-1127S.
15. Heymsfield SB, McManus C, Stevens V, Smith J. Muscle mass: Reliable indicator of protein energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1192-9.
16. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982;307:786-97.
17. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol* 1982;52:64-70.
18. Arora NS, Rochester DF. Effect of general nutritional and muscular status on the human diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:84-91.
19. Santana Porbén S. Apoyo nutricional en el destete del ventilador: A propósito de un caso. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20:351-60.
20. Lee RC, Wang Z, Heo M, Ross R, Janssen I, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: Development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72:796-803.
21. Heymsfield SB, Gallagher D, Visser M, Nuñez C, Wang ZM. Measurement of skeletal muscle: Laboratory and epidemiological methods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:23-9.
22. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: Nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *Am J Clin Nutr* 1973;26:912-5.
23. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
24. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: Revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982;36:680-90.
25. Walker JB. Creatine: Biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzymol* 1979;50:177-24.
26. Hahn A, Meyer G. On the mutual transformation of creatine and creatinine. *Ztschr Biol* 1928;78:111-15.
27. Fitch CD, Lucy DD, Bomhofen JH, Dalrymple GV. Creatine metabolism in skeletal muscle: Creatine kinetics in man. *Neurology* 1968;18:32-42.
28. Burgess E, Blair A, Krichman K, Cutler RE. Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Renal Physiol* 1982;5:27-30.
29. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
30. Bleiler RE, Schedl HP. Creatinine excretion: Variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med* 1972;59:945-55.
31. 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.
32. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: Validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478-94.
33. Viteri FE, Alvarado J. The creatinine height index: Its use in the estimation of the degree of protein depletion and repletion in protein calorie malnourished children. *Pediatrics* 1970;46:696-705.
34. Bistrian BR, Blackburn GL, Sherman M, Scrimshaw NS. Therapeutic index of nutrition depletion in hospitalized patients. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:512-6.
35. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(Suppl 5):73S-78S.

36. Barreto Penié J, Santana Porbén S, Consuegra Silveiro D. Intervalos de referencia locales para la excreción urinaria de creatinina en una población adulta. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2003;18:65-75.
37. Santana Porbén S. Valores locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina: Una actualización. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24:220-30.
38. Daniels AL, Hejinian LM. Growth in infants from the standpoint of physical measurements and nitrogen metabolism. I. Creatinine. *Amer J Dis Child* 1929;37:1128-35.
39. Stuart HC, Stevenson SS. Physical growth and development. En: *Textbook of Pediatrics* [Editor: Nelson WE]. Sexta Edición. WB Saunders Co. Philadelphia: 1954. pp. 10-66.
40. Stearns G, Newman KJ, McKinley JB, Jeans PC. The protein requirements of children from one to ten years of age. *Ann NY Acad Sci* 1957-1958;69:857
41. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth G. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 2002;75:561-9.
42. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1359-66.
43. Jaffé M. Uber den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen hrn erzeugt und uber eine neue reaction des kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886;10:391-400 [Artículo aparecido originalmente en alemán].
44. Bartels H, Cikes M. Ueber Chromogene der Kreatininbestimmung nach Jaffé [Chromogens in the creatinine determination of Jaffé]. *Clin Chim Acta* 1969;26:1-10 [Artículo aparecido originalmente en alemán].
45. Onis M. Relationship between physical growth and motor development in the WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatrica* 2006;95(S450):96-101.
46. Prentice A, Schoenmakers I, Laskey AM, de Bono S, Ginty F, Goldberg G. Nutrition and bone growth and development. In: *Proceedings of a Symposium on Nutrition and health in children and adolescents*. *Proc Nutr Soc* 2006;65:348-60.
47. Jordán Rodríguez J. *Desarrollo humano en Cuba*. Editorial Científico-Técnica. La Habana: 1979.
48. Olivier M, Aggarwal A, Allen J, Almendras AA, Bajorek ES, Beasley EM; *et al*. A high-resolution radiation hybrid map of the human genome draft sequence. *Science* 2001;291:1298-1302.
49. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG; *et al*. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
50. Dueñas Gómez E, Sánchez Tuxidó C, Santurio Gil A. *Patrones antropométricos en el recién nacido*. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana: 1990
51. Gómez F, Ramos Galván R, Cravioto K, Frenk S. Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor. *Advances in Pediatrics* 1955;7:131-140
52. Ramos Galván R, Mariscal C, Viniegra A, Pérez Ortiz B. *Desnutrición en el niño*. Edición Revolucionaria. Ciudad Habana: 1970.
53. Schmelzle HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: Validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1096-1100.
54. Modi N, Hutton JL. Urinary creatinine excretion and estimation of muscle mass in infants of 25-34 weeks gestation. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:1156-62.
55. Bell RQ, Darling JF. The prone head reaction in the human neonate: Relation with sex and tactile sensitivity. *Child Development* 1965;36:943-9.

56. Gorga D, Stern FM, Ross G, Nagler W. Neuromotor development of preterm and full-term infants. *Early Human Development* 1988;18:137-49.
57. Okamoto T, Okamoto K, Andrew PD. Electromyographic developmental changes in one individual from newborn stepping to mature walking. *Gait Posture* 2003;17:18-27.
58. Adolph KE, Vereijken B, Shrout PE. What changes in infant walking and why. *Child Development* 2003;74:475-97.
59. Samsom JF, de Groot L, Bezemer PD, Lafeber HN, Fetter WP. Muscle power development during the first year of life predicts neuromotor behaviour at 7 years in preterm born high-risk infants. *Early Human Development* 2002;68:103-18.
60. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *J Adolescent Health* 2002;31:192-200.
61. Bhasin S, Bross R, Storer TW, Casaburi R. Androgens and muscles. En: *Testosterone*. Springer Berlin Heidelberg. Berlin: 1998. pp. 209-227.
62. Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best Practice Research Clin Endocrinol Metabolism* 2007;21:415-30.
63. Forbes GB. Body composition in adolescence. En: *Human growth*. Springer. New York: 1978. pp. 239-272.
64. Martin AD, Spenst LF, Drinkwater DT, Clarys JP. Anthropometric estimation of muscle mass in men. *Med Sci Sports Exercise* 1990;22:729-33.
65. Clarys JP, Martin AD, Drinkwater DT. Gross tissue weights in the human body by cadaver dissection. *Human Biology* 1984;459-73.
66. 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.
67. Fukunaga T, Roy RR, Shellock FG, Hodgson JA, Day MK, Lee PL; *et al*. Physiological cross-sectional area of human leg muscles based on magnetic resonance imaging. *J Orthopaedic Res* 1992;10:926-34.
68. Wang W, Wang Z, Faith MS, Kotler D, Shih R, Heymsfield SB. Regional skeletal muscle measurement: Evaluation of new dual-energy X-ray absorptiometry model. *J Applied Physiol* 1999;87:1163-71.
69. Fuller NJ, Laskey MA, Elia M. Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. *Clin Physiol* 1992;12:253-66.
70. Reimers K, Reimers CD, Wagner S, Paetzke I, Pongratz DE. Skeletal muscle sonography: A correlative study of echogenicity and morphology. *J Ultrasound Med* 1993;12:73-7.
71. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean body weight. *Clin Pharmacokinetics* 2005;44:1051-65.
72. Wang Z, Zhu S, Wang J, Pierson RN, Heymsfield SB. Whole-body skeletal muscle mass: Development and validation of total-body potassium prediction models. *Am J Clinical Nutr* 2003;77:76-82.
73. Graystone JE. Creatinine excretion during growth. En: *Human growth, body composition, cell growth, energy and intelligence* (Editor: Cheek DB). Lea and Febiger. Philadelphia: 1988. Pp 182.
74. Wang ZM, Gallagher D, Nelson ME, Matthews DE, Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: Evaluation of 24-h urinary creatinine excretion by computerized axial tomography. *Am J Clin Nutr* 1996;63:863-9.

75. Santos Hernández CM. Desnutrición, sobrepeso, obesidad y osteoporosis. Criterios para el diagnóstico biofísico de una población adulta. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2008;18(2 Supl 2):S6-S84.
76. Fernández Vieitez JA, Alvarez Cuesta JA, Williams Wilson L. Evaluación por tomografía axial computadorizada de 3 métodos antropométricos para estimar el área muscular del muslo. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2001;15:31-6.
77. Salabarría JS, González M, Costa E, Montoto A, Blanco B. Nueva fórmula matemática para el cálculo de la proteinuria de 24 horas en niños. *Rev Cubana Pediatr* 1996;68(2):99-104.
78. Salabarría JS, Santana S, Martínez H, Benítez LM. Intervalos de predicción como valores de referencia para la creatinina sérica en una población infantil. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54(3):115-23.
79. Ghazali S, Barrat TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 1974;49:97-101.
80. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976;51:875-8.
81. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
82. Sweid HA, Bagga A, Vaswani M, Vasudev V, Ahuja RK, Srivastava N. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in north Indian children. *Pediatr Nephrol* 1997;11:189-92.
83. 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.
84. August DA. Outcomes research, nutrition support, and nutrition care practice. *Topics Clinical Nutrition* 1995;10:1-16.
85. August DA. Creation of a specialized nutrition support outcomes research consortium: If not now, when? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:394-400.
86. August DA, Serrano D. Outcomes research in specialized nutrition support. *Nutr Clin Pract* 2007;22:602-8.

ANEXOS

Anexo 1. Valores de referencia de la excreción urinaria (mg.24 horas⁻¹) de creatinina en niños y adolescentes cubanos. Los valores fueron predichos mediante una función logística.

Edad	Valor predicho	Varones			
		Intervalo de confianza al 95%		Intervalo de confianza al 99%	
		Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior
1	135.88	61.68	279.22	45.46	355.26
2	171.59	80.02	338.86	59.43	423.24
3	214.95	103.24	406.49	77.31	497.87
4	266.68	132.33	481.23	99.99	577.53
5	327.11	168.28	561.46	128.43	659.99
6	395.98	212.01	644.95	163.61	742.68
7	472.31	264.17	729.01	206.42	822.95
8	554.33	325.01	810.88	257.52	898.41
9	639.59	394.17	888.01	317.16	967.22
10	725.21	470.53	958.45	385.01	1028.21
11	808.26	552.24	1020.92	460.03	1080.88
12	886.16	636.80	1074.90	540.45	1125.36
13	956.96	721.39	1120.48	623.89	1162.19
14	1019.48	803.20	1158.22	707.62	1192.17
15	1073.30	879.82	1188.94	788.92	1216.24
16	1118.64	949.44	1213.60	865.41	1235.34
17	1156.12	1011.05	1233.17	935.30	1250.34
18	1186.64	1064.28	1248.56	997.50	1262.02
19	1211.19	1109.37	1260.56	1051.59	1271.07

Anexo 2. Valores de referencia de la excreción urinaria (mg.24 horas⁻¹) de creatinina en niñas y adolescentes cubanas. Los valores fueron predichos mediante una función logística.

Hembras					
Edad	Valor predicho	Intervalo de confianza al 95%		Intervalo de confianza al 99%	
		Límite Inferior	Límite Superior	Límite Inferior	Límite Superior
1	147.94	49.14	368.40	31.81	478.45
2	182.60	63.24	425.00	41.39	536.15
3	223.25	80.93	484.04	53.56	593.44
4	269.96	102.86	543.95	68.91	648.82
5	322.39	129.69	603.03	88.06	700.97
6	379.71	162.02	659.65	111.65	748.84
7	440.59	200.26	712.42	140.28	791.74
8	503.32	244.54	760.33	174.45	829.34
9	565.93	294.61	802.77	214.42	861.65
10	626.52	349.75	839.53	260.15	888.92
11	683.37	408.77	870.76	311.21	911.58
12	735.23	470.06	896.84	366.71	930.15
13	781.32	531.81	918.29	425.36	945.19
14	821.33	592.15	935.71	485.55	957.24
15	855.38	649.42	949.71	545.54	966.82
16	883.85	702.31	960.85	603.66	974.37
17	907.33	749.97	969.66	658.45	980.29
18	926.45	791.98	976.57	708.84	984.89
19	941.89	828.31	981.97	754.15	988.46

Anexo 3. Valores esperados de la excreción urinaria de creatinina en niños saludables con edades entre 0 – 9 años.

Meses de vida	Años de vida	Talla	Excreción urinaria de creatinina
		cm	mg.24 horas ⁻¹
0	0	50	35.50
1		53.5	44.94
2		56.9	55.19
3		60.4	66.44
4		62.4	72.38
5		64.4	78.57
6		66.4	84.99
7		68.0	90.44
8		69.6	96.05
9		71.2	101.82
10		72.5	107.30
11		73.8	112.91
12	1	75.2	118.82
13		76.3	123.61
14		77.4	128.48
15		78.5	132.66
16		79.6	137.71
17		80.7	142.84
18		81.8	147.24
19		82.8	156.49
20		83.7	159.03
21		84.7	165.16
22		85.6	171.20
23		86.6	177.53
24	2	87.5	183.75
25		88.5	189.39
26		89.0	194.02
27		89.8	198.46
28		90.5	203.62
29		91.5	209.54
30		92.1	213.67
31		92.8	219.94
32		93.5	226.27
33		94.1	231.49
34		94.8	237.95
35		95.5	244.48

Anexo 3. Valores esperados de la excreción urinaria de creatinina en niños saludables con edades entre 0 – 9 años [Continuación].

Meses de vida	Años de vida	Talla cm	Excreción urinaria de creatinina mg.24 horas ⁻¹
36	3	96.2	250.12
37		96.8	256.52
38		97.4	259.08
39		98.0	263.62
40		98.6	268.19
41		99.2	272.80
42		99.8	277.44
43		100.4	281.12
44		101.0	283.81
45		101.6	287.53
46		102.2	290.25
47		102.8	292.98
48	4	103.4	295.72
49		104.0	299.52
50		104.5	303.05
51		105.1	305.84
52		105.6	308.35
53		106.2	311.17
54		106.7	313.70
55		107.1	318.09
56		107.4	322.20
57		107.7	325.25
58		108.0	329.40
59		108.4	333.87
60	5	108.7	336.97
63		111.0	359.64
66		112.2	379.24
69		113.2	384.88
72	6	114.1	390.22
73		114.5	391.59
75		115.9	399.86
78		117.2	407.86
81		118.6	431.70
84	7	120.0	456.00
87		121.5	477.50
90		123.0	499.38
93		124.5	527.88
96	8	126.0	556.92
99		127.5	586.50
102		129.0	616.62
105		130.5	641.00
108		132.0	672.00

Fuentes: Referencias [38, 39, 30].

Anexo 4. Valores de excreción de creatinina en orina de 24 horas en niños saludables con edades entre 9 – 19 años.

Talla Cm	Excreción urinaria de creatinina, mg.24 horas ⁻¹	
	Varones	Hembras
130.0	448.1	525.1
135.0	480.1	589.2
140.0	556.3	563.1
145.0	684.3	717.2
150.0	811.2	780.9
155.0	940.3	844.8
160.0	1068.3	908.8
165.1	1386.0	1006.0
170.2	1467.0	1076.0
175.3	1555.0	1141.0
180.3	1642.0	1206.0
182.9	1691.0	1240.0
185.4	1739.0	---
188.0	1785.0	---
190.5	1831.0	---
193.0	1891.0	---

Fuente: Referencia [73].

Anexo 5. Valores de referencia para la excreción urinaria de creatinina en niños y niñas alemanes saludables según la talla. Los valores de excreción urinaria de creatinina se expresan como miligramos excretados en 24 horas.

Talla cm	Excreción urinaria de creatinina, mg.24 horas ⁻¹	
	Varones	Hembras
90	146.9	169.5
92	169.5	180.8
94	192.1	203.4
96	203.4	214.7
98	226.0	226.0
100	248.6	237.3
102	271.2	237.3
104	282.5	259.9
106	305.1	282.5
108	316.4	305.1
110	327.7	305.1
112	339.0	316.4
114	361.6	339.0
116	384.2	372.9
118	406.8	395.5
120	440.7	418.1
122	463.3	429.4
124	474.6	440.7
126	474.6	452.0
128	485.9	463.3
130	497.2	497.2
132	508.5	519.8
134	542.4	542.4
136	576.3	565.0
138	621.5	587.6
140	666.7	621.5
142	700.6	655.4
144	745.8	666.7
146	779.7	689.3
148	824.9	700.6
150	870.1	734.5

Anexo 5. Valores de referencia para la excreción urinaria de creatinina en niños y niñas alemanes saludables según la talla. Los valores de excreción urinaria de creatinina se expresan como miligramos excretados en 24 horas [Continuación].

Talla cm	Excreción urinaria de creatinina, mg.24 horas ⁻¹	
	Varones	Hembras
152	904.0	779.7
154	926.6	836.2
156	949.2	904.0
158	971.8	960.5
160	983.1	983.1
162	1005.7	1005.7
164	1017.0	1062.2
166	1039.6	1130.0
168	1050.9	1186.5
170	1141.3	1197.8
172	1243.0	1220.4
174	1344.7	---
176	1457.7	---
178	1570.7	---
180	1683.7	---
182	1796.7	---
184	1898.4	---
186	2011.4	---

Fuente: Referencia [41].