

Utilidad del Índice Proteína / Creatinina como marcador de Proteinuria Significativa en el

Diagnóstico de Preeclampsia

AUTORES:

Giorgini, María Fernanda. Bioquímica MP 3902. Encargada del Sector de Nefrología y Medio Interno del Servicio de Bioquímica del Hospital Nuestra Señora de la Misericordia.- *

Torres, María Lía. Bioquímica MP 2352. Encargada del Sector de Nefrología y Medio Interno del Servicio de Bioquímica del Hospital Córdoba. Especialista en Química Clínica con orientación en Nefrología y Medio interno CE 376 / 183. Jefa de Laboratorio de Gea.-**

Mladin, Juan Javier. Licenciado en Bioquímica MP 3979 Encargado del Sector de Química Clínica del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Nuestra Señora de la Misericordia.- *

INSTITUCIONES:

*Servicio de Bioquímica del Hospital Nuestra Señora de la Misericordia. Córdoba Capital. Belgrano 1500.B° Güemes CP 5000 TE 4343487-4344107

TE particular 03543- 455381, 0351- 4762834

TE celular: 0351- 153666015, 0351- 152275451

Dirección de correo mariafgiorgini@yahoo.com.ar , jjmladin@hotmail.com

**Servicio de Bioquímica del Hospital Córdoba. Córdoba Capital. Patria y Libertad. B° General Paz CP 5000 TE 4349002/05.

TE particular 4254680-155317574

Dirección de correo: marilitorres@hotmail.com

RESUMEN

La Preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo y principal causa de morbi-mortalidad materno/fetal. Se diagnostica por aparición de hipertensión arterial y proteinuria significativa. Se miden las proteínas en la orina (Po) al ingreso mediante tira reactiva (TR) y se confirma en orina de 24hs.

El objetivo fue evaluar la correlación entre índice Proteína / Creatinina (Pr/Cr) y Po en pacientes con diagnóstico presuntivo de preeclampsia, y el valor diagnóstico del índice frente a TR.

Se midió proteinuria y creatininuria en muestras aisladas y de 24hs de 52 pacientes. Al correlacionar Pr/Cr con P(o) se obtuvo $r=0.8838$ ($p<0.001$), en orinas matutinas $r=0.955$ y vespertinas $r=0.7988$. Analizando dos rangos proteinúricos 1° P(o) <300 mg/día $r=0.267$ y 2° P(o) >300 mg/día, $r=0.883$. Cuando se analizaron Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y negativo de TR e Pr/Cr, los mejores valores de corte fueron Pr/Cr=0.3 y TR: (+).

El Pr/Cr podría ser útil como método de detección de “Proteinuria significativa” en embarazadas y TR tendría peor valor diagnóstico vs Pr/Cr.

PALABRAS CLAVE: *Trastornos hipertensivos del embarazo- Preeclampsia- IPC - Proteinuria significativa*

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) es la complicación médica más frecuente del embarazo y es la principal causa de morbi-mortalidad perinatal.¹ La Preeclampsia (PreE) es una enfermedad específica del embarazo, en nuestro centro asistencial afecta aproximadamente al 5 % del total de gestantes atendidas, porcentaje que concuerda con las estadísticas mundiales.² La PreE usualmente se presenta luego de la semana 20 de gestación y es clásicamente definida por la presencia concomitante de HTA, edema y “Proteinuria significativa” ($> 0,3$ gr /día). Actualmente la elevación de la tensión arterial (TA) junto a la presencia de “Proteinuria significativa” constituirían criterios suficientes para el diagnóstico, no incluyendo el edema, dado que no es específico de PreE.³ La “Proteinuria significativa” es un signo importante de PreE y su diagnóstico es cuestionable en su ausencia, por lo tanto, para lograr su correcta medición se han propuesto diferentes métodos.⁴ La muestra de orina para la determinación de Proteínas totales (P(o)), “*Gold Standard*”, es la obtenida por recolección de 24 horas. Sin embargo este tipo de muestra incomoda al paciente, retrasa el diagnóstico y puede conducir a interpretaciones erróneas debido a la recolección incorrecta de la orina.⁵

Debido a las desventajas de la recolección de 24 horas, se han considerado distintas alternativas para medir, de manera rápida y exacta, las P(o) en pacientes embarazadas hipertensas. Estas metodologías incluyen la utilización de Tiras Reactivas (TR) de orina, como así también recolecciones urinarias durante períodos mas cortos de tiempo (2 horas), en los cuales se mide y se calcula el índice proteínas/creatinina (Pr/Cr).⁶ Se considera “Proteinuria significativa” cuando la TR arroja dos cruces (++) y cuando el índice Pr/Cr $> 0,2$.⁷ Diversos estudios han demostrado una fuerte asociación lineal entre el índice Pr/Cr y la excreción de P(o) en 24 horas en embarazadas, pero sin embargo no se ha llegado a un acuerdo sobre el valor de corte adecuado para establecer la presencia de “Proteinuria significativa”.⁸

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la correlación del índice Pr/Cr con P(o) de 24 horas, en una población de pacientes embarazadas con diagnóstico presuntivo de PreE, a lo largo de un amplio rango analítico. Como objetivo secundario se analizaron las ventajas y desventajas del índice Pr/Cr respecto de la TR, metodología utilizada actualmente en nuestro hospital y en otros centros asistenciales para lograr la primera aproximación o detección de P(o), que sumada a la HTA darán el diagnóstico presuntivo de PreE. Si la P(o) por TR y/o por índice Pr/Cr son positivos la paciente es internada en observación para la posterior confirmación diagnóstica y tratamiento. Dentro del protocolo establecido para el manejo de la paciente embarazada hipertensa se incluyen también una serie de análisis séricos, los cuales permitirán la clasificación del trastorno hipertensivo,^{9, 10} sin embargo estos no serán objeto de análisis en el presente trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 52 mujeres embarazadas con diagnóstico presuntivo de PreE que llegaron al hospital Nuestra Señora de la Misericordia de la ciudad de Córdoba, de manera espontánea a la consulta obstétrica. Al momento del ingreso se recolectó una micción aislada de orina e inmediatamente después se comenzó con la recolección de orina de 24 horas y tomó una muestra de sangre para la determinación de distintos analitos como: hemograma completo, recuento de plaquetas, uremia, creatininemia, uricemia, aspartato amino transferasa, alanino amino transferasa, fosfatasa alcalina total, láctico deshidrogenasa y bilirrubinemia total y directa. En las muestras de orina, tanto en la micción aislada como en la de 24 horas, se dosaron P(o) y Creatininuria (Cr (o)). La determinación de P(o) se realizó por un método turbidimétrico automatizado con cloruro de bencetonio en medio alcalino.¹¹ Se midió también cualitativamente, a través de tiras reactivas la presencia de P(o) y se verificó el pH urinario, en aquellos casos en los cuales se obtuvo $\text{pH} > 8$ se acidificó la muestra con ácido acético al 10% previamente a la determinación de P(o).¹² Se efectuaron diluciones, cuando fueron necesarias, de acuerdo al esquema resumido en la **Tabla I**. La linealidad del método,

corroborada en nuestro laboratorio, se mantiene se mantiene hasta 2000mg/L y el límite de detección es de 40 mg/L. La determinación de Cr(o) se realizó de manera automatizada mediante método Jaffé cinético sin desproteinización, previa dilución 1/10 de la muestra de orina con agua destilada. Todas las muestras de orina se almacenaron a 4°C hasta el momento de su procesamiento una vez a la semana.

TABLA I: Esquema de dilución de muestras de orina de acuerdo a tirilla reactiva. Adaptada de protocolo Roche. ¹¹

Tira reactiva	Conducta a seguir
(-)	Las muestras se centrifugan y se procesaran sin realizar dilución alguna
Trazas	
(+)	
(++)	Las muestras se centrifugan y se procesan realizando previamente una dilución 1/3 con solución fisiológica
(+++)	
Mas de (+++)	Las muestras se centrifugan y se procesan realizando previamente una dilución 1/5 con solución fisiológica o bien realizando una dilución mayor de ser necesario.

Para valorar la correcta recolección de la muestra de 24hs. se calculó la excreción teórica de creatinina (ExcT) de acuerdo a la siguiente fórmula, aceptando como correctas aquellas que no superaban +/- el 10% de la excreción medida en el laboratorio.¹³

$$\text{ExcT} = 18 \times \text{Kg. de peso} \times \text{día}$$

Como se trataba de pacientes embarazadas el peso se ajustó de acuerdo a la siguiente fórmula ¹⁴

$$\text{Peso ajustado (PA)} = \{\text{Peso real (PR)} - \text{Peso antes del embarazo(PI)}\} \times 0.4 + \text{PI}$$

Se calculó un coeficiente de correlación general, tomando la totalidad de las pacientes evaluadas, posteriormente se dividió a la población de acuerdo a los horarios de recolección, uno **matutino** (desde las 08 hs hasta las 14 hs) y el otro **vespertino** (de las 14 hs hasta las 08 hs), que permitiría evaluar la performance del índice Pr/Cr a lo largo del día y validar o no su utilización como método de screening.

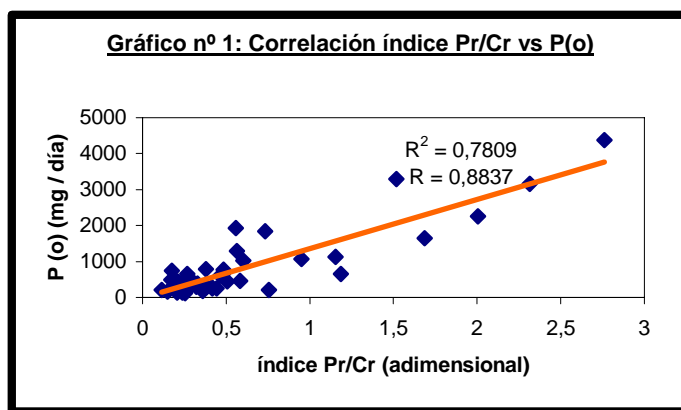
Para evaluar el comportamiento del índice Pr/Cr a lo largo de todo el rango analítico se dividió a la población en dos grupos de acuerdo al rango proteinúrico, (**grupo 1**: muestras con P(o) < a 300 mg/24hs, **grupo 2**: muestras con P(o) > a 300 mg/24 hs).

Para el análisis estadístico se calcularon los coeficientes de correlación mediante el programa INFOSTAT, los valores de Especificidad (E) y Sensibilidad (S) diagnóstica, como así también los Valores predictivos positivos (VPP) y Valores predictivos negativos (VPN) se obtuvieron a partir de tablas de contingencia.

RESULTADOS

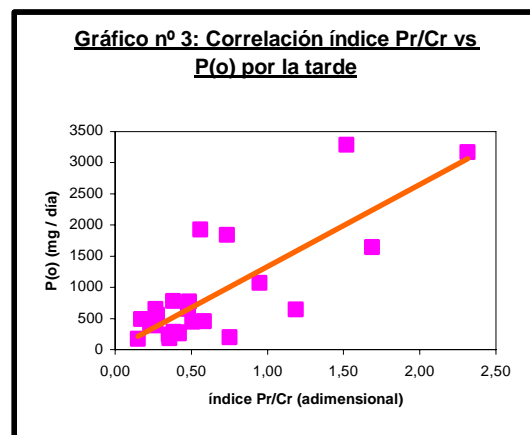
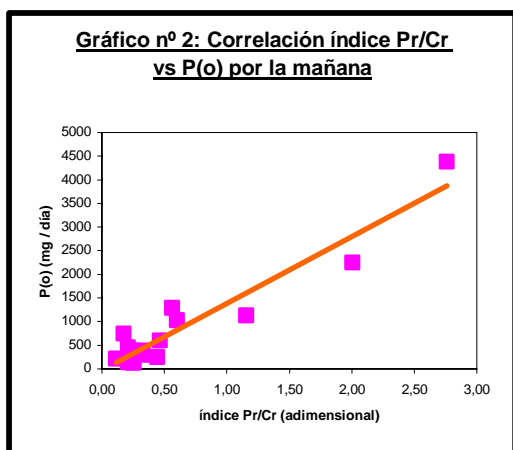
De las 52 pacientes iniciales, 5 fueron desestimadas por haber recolectado incorrectamente la muestra de orina de 24 horas y 2 por recibir el alta antes de terminar la recolección. Por lo tanto 45 pacientes fueron incluidas para el análisis final. La edad media de la población de estudio fue de 23 años (rango entre 15-38 años). La totalidad de las pacientes incluídas en el estudio estaban cursando el tercer trimestre de embarazo, con una media de edad gestacional de 36 semanas (rango entre 30 - 40 semanas). De las 45 pacientes, el 51,1 % (n=23) presentaron HTA y “Proteinuria significativa” diagnosticándoles PreE, el 11,1 % (n=5) sólo presentó HTA en al momento de la toma de muestra, sin detectarse “Proteinuria significativa”, el 15.6% (n=7) presentó “Proteinuria significativa” sin registrarse HTA, y el 22,2 % de las pacientes iniciales (n=10) no presentaron ni “Proteinuria significativa”, ni HTA. Siendo este último grupo incluido en el análisis estadístico para evaluar el comportamiento del índice Pr/Cr en la población obstétrica general.

El índice Pr/Cr se correlacionó linealmente con P(o) como se observa en el **Gráfico 1**, con un $r^2 = 0.78$ y un $r = 0.88$.

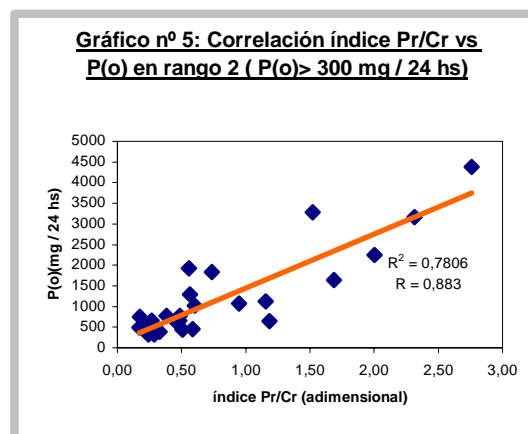
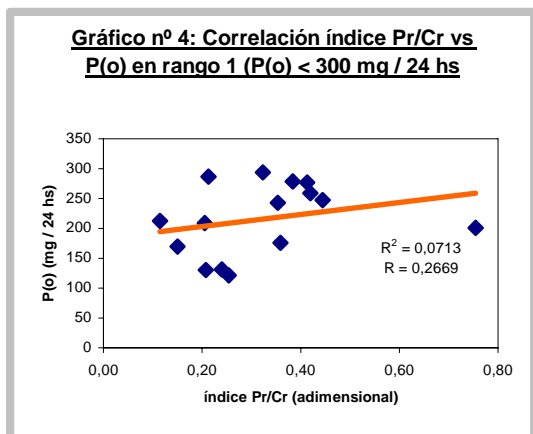


Observándose también que el índice Pr/Cr se encuentra entre 0.11 y 2.76, con una mediana de 0.38.

Cuando se separó a la población de estudio de acuerdo a los dos rangos horarios de recolección de la muestra, se observó una mejor correlación a la mañana (n=21) $r = 0.955$, que en el grupo vespertino (n=24) $r = 0.798$ (Gráficos 2 y 3).



Cuando se analizó a la población según los rangos proteinúricos (**rango 1:** $P(o) < 300$ mg / 24 horas (n = 15) y **rango 2:** $P(o) \geq 300$ mg / 24 horas (n = 30), el **rango 1** obtuvo un $r = 0.27$ y un $r^2 = 0.07$, mientras que en el **rango 2** el $r = 0.883$ y $r^2 = 0.780$ (Gráficos 4 y 5).



Para evaluar la performance del índice de la TR y marcadores Pr/Cr como “Proteinuria de

Tabla II: Valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos del índice Pr/Cr, de acuerdo a los diferentes puntos de corte analizados con respecto al diagnóstico final de PreE.			
Puntos de corte (cut – off) (adimensional)	Sensibilidad Diagnóstica	Especificidad Diagnóstica	Valores Predictivos Positivos (VPP) y Negativos (VPN)
IPC = 0.10	95 %	4.5%	VPP = 51 % VPN = 50 %
IPC = 0.20	57%	11.1%	VPP = 57 % VPN = 25%
IPC = 0.30	62%	50%	VPP = 62% VPN = 69 %
IPC = 0.40	66%	50%	VPP = 66% VPN = 44%

significativa” en PreE diagnosticada, utilizamos tablas de contingencia. Se estudiaron distintos puntos de corte propuestos en la bibliografía consultada para los métodos en estudio. En la **Tabla II y III** se resumen los datos obtenidos para índice Pr/Cr y para la TR respectivamente. Se analizó también la S y E diagnóstica, como así también VPP y VPN de las dos metodologías combinadas **Tabla IV**, considerando que la paciente presentaba proteinuria positiva cuando la TR era igual a una cruz (+) y el Índice Pr/Cr mayor o igual a 0.30, mientras que si no se cumplían estas dos condiciones la paciente no podía considerarse positiva.

Tira = +	22 %	100 %	VPP = 100 % VPN = 65 %
Tabla III: Valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la TR de acuerdo a los diferentes puntos de corte analizados, con respecto al diagnóstico final de PreE.			
Puntos de corte (cut – off) (cualitativo)	Sensibilidad Diagnóstica	Especificidad Diagnóstica	Valores Predictivos Positivos (VPP) y Negativos (VPN)
Tira = trazas	55 %	59 %	VPP = 55 % VPN = 52 %

DISCUSIÓN

La medida de P(o) en orina de 24 horas, si bien es considerado el “*Gold Standard*”, trae aparejado numerosos

Tabla IV: Valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba combinada ($TR \geq$ a una cruz e índice Pr/Cr ≥ 0.30)		
Sensibilidad Diagnóstica	Especificidad Diagnóstica	Valores Predictivos Positivos (VPP) y Negativos (VPN)
25 %	92 %	VPP = 71 % VPN = 60 %

inconvenientes que producen resultados erróneos y por ende retrasos en el diagnóstico, por lo cual se evalúan constantemente distintos índices urinarios en muestras únicas de orina. Este tipo de muestras podrían conducir a un diagnóstico más rápido y certero de PreE, acortando los tiempos de internación y brindaría al médico una prueba cuantitativa más confiable que las TR ¹⁵

La presencia de “Proteinuria significativa” en el embarazo ha sido considerada como un dato importante para el diagnóstico de la PreE, así como un factor determinante de su severidad. Por lo general, cuando la paciente solo presenta hipertensión la P(o) se mantiene por debajo de los 300 mg/24 hs. En aquellas pacientes que son diagnosticadas como preeclámpticas generalmente la P(o), es significativa y oscila entre los 300 y los 500 mg/24hs y en aquellas pacientes que presentan PreE grave la P(o) se encuentra por encima de los 500 mg/24hs. Por lo tanto, la medición de P(o) debe ser rápida y confiable, ya que es a partir de ella que se toman la mayoría de las decisiones terapéuticas.¹⁶ La detección de P(o) en la paciente preeclámptica se realiza rutinariamente con TR, sin embargo, varios estudios han cuestionado la utilidad de la misma. A pesar que la TR es un método barato, fácil de usar y que arroja un resultado rápido, es bien conocido que presenta una S y E diagnóstica menor que la medición de P(o) en orina de 24hs.⁵ Por otro lado, la TR es una técnica cualitativa o semicuantitativa, lo cual facilita una alerta rápida al médico, pero requiere de una confirmación posterior por cuantificación de P(o) en orina de 24hs. Es necesario controlar el pH de la muestra, ya que cuando la orina es alcalina (pH>8) pueden producirse falsos positivos, como así también en la presencia de infección urinaria. Los resultados falsos negativos pueden ocurrir por dilución del contenido de proteínas, así como por la presencia de otras fracciones proteicas distintas de la albúmina. Otra causa de resultados falsos negativos es la lectura visual por parte del operador, ya que está sujeta a subjetividad, necesita buena luz y debe respetar los tiempos estipulados para no objetivar un resultado menor.¹² En nuestro trabajo la TR presentó una performance muy pobre, dado que detectó sólo el 13% (n= 3) de las pacientes preeclámpticas, cuando consideramos dos cruces (++) para considerar que la TR era positiva, siendo este valor es el más utilizado en la literatura. Sin embargo en nuestra población sería más adecuado utilizar una cruz (+) como valor de corte, ya que permite alcanzar los mejores VPP y VPN, a pesar de la baja sensibilidad. Esta baja S podría atribuirse a que la TR fue utilizada por distintos operadores y pueden haber existido errores pre- analíticos que afectaron su posterior lectura. Por otro lado, la baja S de este método está relacionada con el límite de detección del mismo, ya que la menor detección distinta de cero de la TR son trazas (equivalente a 30 mg/dl), mientras que el método cuantitativo utilizado para la detección de P(o) posee un límite de detección 10 veces menor.

El índice Pr/Cr ha adquirido suma importancia en el diagnóstico de la PreE. Se trata de un índice muy fiable, de bajo costo, y que correlaciona muy bien con muestras de 24 horas¹⁷. En el presente estudio observamos que la correlación mejora en los rangos donde la P(o) es más marcada y en rangos patológicos (P(o) >300mg/24hs). En nuestra población obtuvimos un r significativo en el rango 2, definido por todas aquellas P(o) que se encontraban por encima de 300mg/24hs. Se han propuesto diferentes “*cut-off*”, que arrojan distintos valores en cuanto a S y E del índice Pr/Cr para predicción de “Proteinuria significativa” en PreE. El punto de corte más utilizado en la bibliografía consultada es 0,20.^{17, 18} En el presente estudio esta prueba mostró una alta S con un valor de 95% (“*cut-off*” de 0.10). Sin embargo con este mismo punto de corte la E alcanzó su menor valor (4.5%). Cuando se tomó como punto de corte en 0.20 mejoró la E (11.1%) pero la S logró el 57%, La mayor E se obtuvo con valores de corte de 0.30 y 0.40, (50%) encontrando los mejores valores de S y VPP y VPN con índices de 0.3 por lo tanto sería el “*cut-off*” más adecuado para ser utilizado en nuestra población. Éstos resultados no podrían ser extrapolados a la población general ya que en el presente estudio solo es representativo de la población obstétrica con síndrome Hipertensivo del embarazo. En nuestro trabajo, el índice Pr/Cr fue capaz de detectar PreE en el 91% (n= 23) de los casos si tomamos como valor de corte 0.2 y en el 69 % (n = 16) si tomamos 0.3. Consideramos que el índice Pr/Cr sería un índice robusto, capaz de diferenciar individuos sanos de enfermos y que el mejor punto de corte para definir a una P(o) como significativa, es cuando el índice Pr/Cr \geq 0.3. Si bien este punto no es el más utilizado en la bibliografía, cuando analizamos los VPP, VPN, S y E diagnóstica es el que mejor performance presenta.

Al combinar TR con índice Pr/Cr para aumentar tanto la S como la E diagnóstica de los métodos por separado, no aportó mejoras en los VPP o VPN con respecto a cada una de las metodologías por separado. Sin embargo se logra mejorar la S diagnóstica de la TR. La baja E hallada en el índice Pr/Cr no concuerda con los resultados obtenidos por otros autores^{5, 19} pero podría deberse al escaso tamaño de la muestra. En el presente estudio se encontró una correlación lineal aceptable entre la medición del índice Pr/Cr y la concentración de P(o) en muestras de orina de 24hs de recolección, siendo ésta correlación aún mayor si la orina aislada era recolectada durante horarios matutinos. Sin embargo, la utilización de este índice es

criticado a nivel mundial, ya que si bien el resultado se obtiene rápidamente y la muestra es fácil de recolectar, solo representa un “momento” dentro de las 24 horas y por ende asumiríamos que la función renal es estable.²⁰ Diversos autores han investigado la variación de la excreción de proteínas durante el día, y hallaron que dicha variación puede alternar entre el 100% hasta el 500%, siendo atribuible a diversos factores, entre los que se encuentran variaciones en la ingesta y en la excreción de agua, la tasa de diuresis, el ejercicio físico y la dieta. La variación puede aumentar cuando existen cambios patológicos en la presión arterial,²¹ por lo cual se propone informar el índice Pr/Cr para las micciones aisladas en lugar de la P(o) como dato aislado. En estos casos se asume que siempre y cuando la función renal permanezca estable, tanto la P(o) como de Cr(o) serán constantes a lo largo del día, y la única razón para que se produzcan cambios en la excreción de P(o) en micciones aisladas, será cambios en la ingesta de agua¹ y dichos cambios afectarían por igual a la concentración de la Cr(o) como a la de P(o). El índice Pr/Cr posee una buena correlación con P(o), especialmente por la mañana, y si se toma como punto de corte 0.30. Es por ello que también podría utilizarse este índice como método de tamizaje rápido y seguro para el diagnóstico de “Proteinuria significativa” en pacientes con PreE teniendo un alto impacto a nivel de costos, pues se acortarían los tiempos diagnósticos, como así también se evitarían las internaciones innecesarias.²² Algunos autores no aconsejan la utilización de índice Pr/Cr como metodología de seguimiento de pacientes internadas y sugieren el seguimiento de las mismas con P(o) en orina de 24 hs⁵; esto se debe a que muchas veces en la práctica clínica, si bien la paciente puede ingresar al servicio con un índice Pr/Cr alterado y mayor de 0.3, cuando se dosa P(o) ésta no supera los 300 mg/24hs, por otro lado el índice Pr/Cr cae rápidamente cuando la paciente es sometida a algún tipo de tratamiento anti-hipertensivo.

CONCLUSIONES

Existe muy buena correlación ($r=0.883$) entre índice Pr/Cr y la excreción de Pr (o) en 24 horas en rangos proteinúricos mayores a 300 mg/24hs.

El índice Pr/Cr podría utilizarse para una detección de Pr(o) rápida y confiable en pacientes con diagnóstico presuntivo de PreE.

Sería por ahora cuestionable la utilización del índice Pr/Cr para el seguimiento de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Leños-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, “Protein-creatinine Ratio in Random Urine Samples Is a Reliable Marker of increased 24-Hour Protein Excretion in Hospitalized Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy”. *Clinical Chemistry* 2007; 53(9): 1623-1628.
2. - Duckitt K, Harrington D, Risk Factors for Pre-eclampsia at Antenatal Booking: Systematic Review of Controlled Studies. *BJM*, 2005; doi: 10. 1136/bjm.38380.674340.E0.

3. - James P R, Nelson- Piercy C, Management of Hipertensión Before, During, and After Pregnancy. Heart 2004; 90: 1499 – 1504
4. - Aggarwal N, Suri V, Soni S, A Prospective Comparison of Random Urine protein-creatinine ratio vs 24-hour Urine Protein in Women with Preeclampsia. Medscape journal medicine 2008; 10 (4): 98.
5. - Coté A., Brown M., Lam e., von Dadelszen p., Firoz T., Liston R., Magee L. Diagnostic Accuracy of Urinary Spot protein:creatinine ratio for Proteinuria in Hypertensive Pregnant Women: Systematic Review. BMJ 2008; 336, No 7651, 1003 doi: 10.1136.
Disponible en: <http://www.bmj.com/content/336/7651/1003.full>
6. - Rodríguez – Thompson D, Lieberman E, Use of a Random Urinary protein-to-creatinine ratio for the Diagnosis of Significant Proteinuria During Pregnancy Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 808- 811.
- 7.- Mesa Restrepo C, Serna Zalazar S, Gonzalez Correa L, Relación Proteína Creatinina en Muestra Unica de Orina en Pacientes con Síndrome Hipertensivo del Embarazo. Ces Medicina 2001; 15: 50 – 56.
- 8.- Neithardt A, Dooley S, Borensztajn J, Prediction of 24-hour Protein Excretion in Pregnancy with a Single Voided Urine protein-to-creatinine ratio. American Journal Obstet Gynecology 2002; 186:883-886.
- 9.- Chamy V, Madrid E, Aránguiz N, Perfil Clínico de Embarazadas con Preeclampsia y Embarazos no Complicados. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología 2004; 69(5): 361-367.
- 10.- Parra M., San Martin A., Valdés E., Hasbún H., Quiroz L., Schepeler M., Pérez S., Rau C., Miranda J. Espectro Clínico de la Preclampsia: Estudio Comparativo de sus Diversos Grados de SeveridadRevista Chilena de Obstetricia y Ginecología 2007; 72(3): 169-175.
- 11.- U/CSF Protein (proteína total en orina/liquido ceforraquídeo) Protocolo Roche Diagnostic, 2009;version 8..
- 12.- Graff L. Análisis de orina, Examen Químico. Editorial Médica Panamericana, México 1987; Capítulo 2: 32 – 62
- 13.- Van der Sijis, H, Guchelaar, HJ, Fórmulas for Calculating Body Surface Area. Ann Pharmacology 2002; 36:345-346.

- 14.- Jensen, T et al. "Tabla de Pesos Teóricos de la Metropolitan Life Insurance Company". Nutricional Assessment. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, 1983.
- 15.- Shahbazian N., Hosseini F. A Comparison of Spot Urine Protein-Creatinine ratio with 24-hour Urine Protein Excretion in Women with Preeclampsia. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2008; 2(3):127-131.
- 16.- Rabiee S, Comparison of Predictive Value of 8, 12 and 24-hour Proteinuria in Preeclampsia. Pak J med Sci 2007; 23 (2): 182 – 184.
- 17.- Brosnihan K., Neves L., Anton L., Joyner J., Valdes G., Merrill D. Enhanced Expression of Ang-(1-7) During Pregnancy. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2004; 37: 1255-1262.
- 18.- Ariza A, Bobadilla N, Halhali A. Acciones de Endotelina I y Angiotensina II en Embarazos Complicados con Preeclampsia. Revista de Investigación Clínica. 2007; 59 (1): 48-56.
- 19.- Xin G, Wang M, Jiao L, Protein-to-creatinine Ratio in Spot Urine Samples as a Predictor of Quantitation of Proteinuria. Clinica quimica acta 2004; 350: 35 – 39.
- 20.- Robert M, Sepandj F, Liston R, Random Protein – Creatinine Ratio for the Quantitation of Proteinuria in Pregnancy Obstet Gynecol 1997; 90: 893 – 895.
- 21.- Price C., Newall R., Boyd J. Use of Protein: Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria. A systematic review. Clinical Chemistry. 2005; 51(9): 1577-1586.
- 22.- Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Usage of Spot Urine Protein.to-creatinine Ratios in the Evaluation of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 465.