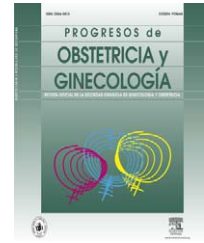


PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Evaluación del índice proteína-creatinina en orina aislada para la predicción de proteinuria significativa durante la gestación

Luis García de Gadiana Romualdo^{a,*}, Juan Martínez Uriarte^b,
Mercedes González Morales^a, Rocío López Pérez^b,
Francisco Javier Hernández Salinas^a,
Elena Martín García^a y Monica Lorente Fernández^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia

^b Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia

Recibido el 20 de septiembre de 2010; aceptado el 29 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 3 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Gestación;
Preeclampsia;
Proteinuria significativa;
Cociente proteína-
creatinina;
Rendimiento diagnóstico

Resumen

Introducción: El diagnóstico y seguimiento de la preeclampsia requiere de la determinación de proteinuria y la técnica de referencia para esta evaluación es la excreción en orina de 24 h. Sin embargo, su recolección es engorrosa para la gestante e implica un retraso en el diagnóstico, por el tiempo que requiere. El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento diagnóstico del índice proteína/creatinina (IPC), calculado en un espécimen aislado, para descartar y predecir una proteinuria significativa (≥ 300 mg/24 h) en gestantes ambulatorias con sospecha o diagnóstico previo de preeclampsia.

Material y métodos: El IPC fue calculado en 106 especímenes de orina aislada, obtenidas tras la recolección del espécimen de 24 h, de 66 gestantes que acudieron de forma ambulatoria a la Unidad de Medicina Materno Fetal de nuestro hospital por hipertensión gestacional. La correlación entre el IPC y la excreción de proteína durante 24 h fue calculada. El análisis de curvas ROC fue utilizado para evaluar el rendimiento diagnóstico y establecer el punto de corte adecuado para predecir la ausencia o presencia de proteinuria significativa.

Resultados: Se detectó una proteinuria significativa en 31 orinas de 22 gestantes. La correlación entre el IPC y la excreción en orina de 24 h fue significativa ($r_{\text{Spearman}} = 0,658$ [$p = 0,01$]). El área bajo la curva ROC para el índice proteína/creatinina fue de 0,838, superior al de la tira reactiva (0,629 [IC del 95%, 0,551-62-0,707]). Ningún punto de corte fue adecuado para excluir y predecir simultáneamente una proteinuria significativa; sin embargo, el uso de la tira reactiva y del IPC, con dos puntos de corte, 120 mg/g para descartar proteinuria significativa y 240 mg/g para confirmarla, clasificó inicialmente de forma correcta el 44,3% de las orinas e hizo innecesaria la recolección de orina de 24 h en el 51% de los casos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guadianarom@yahoo.es (L. García de Gadiana Romualdo).

KEYWORDS

Pregnancy;
Preeclampsia;
Significant proteinuria;
Protein-creatinine ratio;
Diagnostic performance

Conclusiones: El IPC, usado conjuntamente con la determinación de proteína urinaria mediante la tira reactiva, es una herramienta útil en la evaluación inicial de gestantes ambulatorias con hipertensión gestacional o preeclampsia para descartar o predecir una proteinuria significativa, pero no debería ser utilizada como alternativa a la excreción de 24 h en el rango intermedio de IPC, requiriendo la recolección de un espécimen de 24 h para garantizar resultados seguros.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evaluation of spot urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria during pregnancy

Abstract

Introduction: Diagnosis and follow-up of preeclampsia requires measurement of proteinuria and the gold standard for this evaluation is the 24-hour collection. However, this collection is cumbersome, time consuming and delays clinical diagnosis. The purpose of this study is assess the diagnostic performance of the spot urine protein/creatinine (P/C) ratio to predict the absence or presence of significant proteinuria (≥ 300 mg per 24 hours) among outpatient pregnant women with suspected or previous diagnosis of preeclampsia.

Material and methods: The P/C ratio was calculated in 106 single voided urine samples, obtained after the completion of the 24-hour collection, from 66 outpatient pregnant women admitted to the Maternal Fetal Care Unit at our Hospital to follow-up of hypertension gestational. Correlation between the spot urine P/C ratio with the 24-hour urine protein excretion was calculated. Receiver operator characteristic (ROC) curves analysis was used to evaluate the diagnostic performance and to determinate the best cutoff to predict the absence or presence of significant proteinuria.

Results: Significant proteinuria on 24 hour collection urine was identified in 31 urines from 22 pregnant women. There was a significant correlation between the spot urine P/C and 24-hour urine protein excretion ($r_{\text{Spearman}} = 0,658$, $p = 0,01$). ROC curves analysis revealed an area under the curve for spot P/C ratio of 0,838, greater than urine dipstick (0,629). No single P/C ratio cutoff was appropriate to rule-out or predict significant proteinuria; however, use of dipstick and spot urine P/C ratio, with two cutoffs, 120 mg/g to predict the absence of significant proteinuria and 240 mg/g to confirm it, classified correctly 44,3% of urines and avoided the collection of 24 hours urine in 51% of the cases.

Conclusions: Spot urine P/C ratio, in conjunction with dipstick urinalysis, is a useful test in the initial screen for rule-out and predict significant proteinuria in outpatient pregnant women with hypertensive pregnancy or preeclampsia, but it should not be used as an alternative to 24-hour total protein evaluation in midrange P/C ratio, requiring a full 24-hour urine for accurate results.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia, complicación que afecta a un 2-8% de las gestaciones y se asocia a un incremento de la morbilidad materno-fetal¹, se caracteriza por el desarrollo de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación en una gestante normotensa antes del embarazo. La proteinuria se define por una excreción urinaria igual o superior a 300 mg en un espécimen de 24 h^{2,3}. Precisamente la necesidad de recolectar una muestra de 24 h es la limitación principal de esta determinación, dado que dicha recolección está asociada a un importante error preanalítico y supone un retraso en el diagnóstico y posible manejo de la gestante afectada. Debido a estas desventajas, se ha planteado el uso de métodos alternativos para la detección de proteinuria significativa durante la gestación, como la determinación semicuantitativa con tira reactiva o el cálculo del índice proteína-creatinina (IPC) en un espécimen de orina aislada. El empleo de la tira reactiva es sencillo, barato y proporciona un resultado de forma rápida, pero su utilidad ha

sido cuestionada⁴⁻⁷. El IPC es un parámetro ya ampliamente utilizado para la detección de proteinuria, tanto en niños como adultos, cuyo empleo es recomendado en guías internacionales⁸ y nacionales^{9,10}. Sin embargo, su empleo en el contexto de la gestación sigue siendo controvertido, aunque su uso es recogido por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) en sus recomendaciones para el diagnóstico de trastornos hipertensivos durante el embarazo¹¹. Algunos estudios desaconsejan su empleo por su bajo rendimiento diagnóstico^{12,13}, mientras que otros apoyan su uso, fundamentalmente para la exclusión de proteinuria significativa¹⁴⁻¹⁸; sin embargo, no existe unanimidad respecto a los puntos de corte que deben ser aplicados en la práctica clínica¹⁹ y además la mayoría de los estudios han sido realizados en población gestante hospitalizada²⁰, por lo que los puntos de corte obtenidos no serían aplicables a población gestante ambulatoria. El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento del IPC, compararlo con el de la determinación de proteína urinaria mediante tira reactiva y establecer los puntos de corte más adecuados para la

exclusión/predicción de proteinuria significativa en una población de mujeres gestantes ambulatorias con enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE).

Material y métodos

Este estudio prospectivo ha sido realizado en el Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena entre abril de 2009 y abril de 2010. Se seleccionó para el estudio a gestantes, en la semana 20 o posterior de gestación, que acudieron de forma ambulatoria a la Unidad de Medicina Materno Fetal de nuestro hospital por EHE y a las que se solicitó la determinación de la excreción urinaria de proteína como parte del protocolo para el diagnóstico y control de la preeclampsia. En todas ellas se solicitó la recolección de una muestra de orina aislada, posterior a la de la orina de 24 h, para estudio mediante tira reactiva y cálculo del IPC, así como el consentimiento para la realización de dichas determinaciones. Se definieron los siguientes criterios de exclusión: *a)* no recolección de la muestra de orina aislada; *b)* concentración de creatinina en orina aislada inferior a 30 mg/dl; *c)* recolección inadecuada de la orina, valorada mediante encuesta a la gestante; *d)* alteración del sedimento urinario, valorado mediante microscopía de campo brillante: hematuria (10 o más hematíes por campo de alta resolución) y/o leucocituria (10 o más leucocitos por campo de alta resolución) y/o datos sugerentes de infección urinaria (leucocituria con bacteriuria o positividad a la prueba de nitritos en la tira reactiva), y *e)* presencia de hipertensión arterial o patología renal conocida previa a la gestación.

Métodos

La concentración urinaria de proteína fue determinada mediante turbidimetría, con adición previa de cloruro de benzetonio, y la de creatinina mediante la reacción cinética de Jaffé o del picrato alcalino, ambas en los autoanalizadores HITACHI 917 y Cobas 6000 (Roche Diagnostics), cuya transferibilidad de resultados fue previamente comprobada. Para la determinación semicuantitativa de la concentración urinaria de proteínas se emplearon las tiras reactivas para urianálisis Combur-test 10, en la que dicha determinación se basa en el error proteico del indicador de pH, con lectura mediante espectroscopia de reflectancia en un analizador Miditrón, expresándose los resultados como: negativo, 1+ (25 mg/dl), 2+ (75 mg/dl), 3+ (150 mg/d) y 4+ (500 mg/dl).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se emplearon los programas SPSS v 15.0 y EPIDAT 3.1. La asociación entre la excreción de proteína en orina de 24 h y la determinación de proteína en orina mediante tira reactiva y el IPC se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de ambos parámetros mediante el análisis de curvas ROC y se establecieron los puntos de corte con mayor utilidad para excluir/confirmar una proteinuria significativa, definida por una excreción en orina igual o superior a 300 mg/24 h.

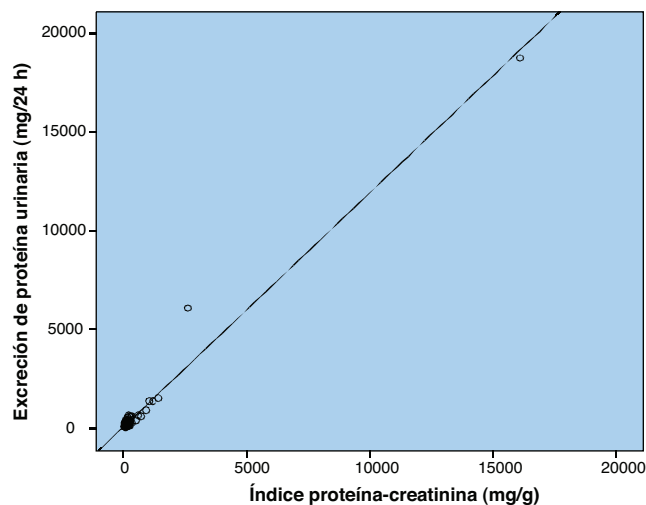


Figura 1 Correlación entre el IPC y la excreción de proteína en orina de 24 h.

Resultados

Tras aplicar los criterios de exclusión, se excluyeron 37 orinas y se incluyeron en el estudio 106 muestras de orina pareadas (de 24 h y aisladas) recogidas por 66 gestantes, cuya edad media (desviación estándar) fue de 32,8 (5,3) años (rango: 17-43); 26 gestantes proporcionaron más de un espécimen de orina para el estudio.

Se detectó una proteinuria significativa en 31 orinas de 24 h (29,3%) correspondientes a 22 gestantes (20,8%). El rango de proteinuria fue de 70-18.750 mg/24 h. Sólo 2 gestantes (1,9%) presentaron una proteinuria en el rango de preeclampsia severa (≥ 2 g/24 h).

Se correlacionó el IPC con la excreción urinaria de proteína en 24 h, obteniéndose un coeficiente de correlación de Spearman de 0,658 ($p = 0,01$) (fig. 1).

El rendimiento diagnóstico del IPC y de la determinación semicuantitativa de proteína urinaria mediante tira reactiva, expresado en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y razones de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-), se muestra en la tabla 1.

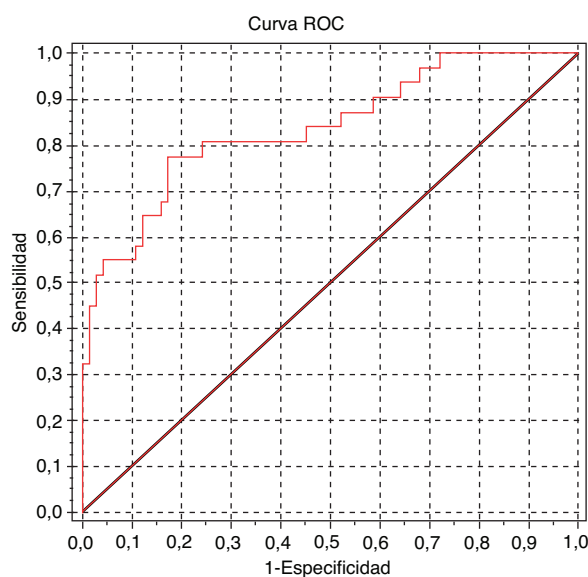
El área bajo la curva ROC fue de 0,838 (IC del 95%, 0,745-0,932; fig. 2) y 0,629 (IC del 95%, 0,551-0,707; fig. 3) para el IPC y para la determinación de proteína urinaria mediante tira reactiva, respectivamente.

Discusión

La proteinuria constituye el elemento diferenciador entre la hipertensión gestacional y la preeclampsia. La prueba de referencia para la detección de proteinuria significativa es la excreción de proteína en orina de 24 h², cuya determinación está sometida a errores de tipo preanalítico, dada la dificultad de garantizar una recolección completa, y supone un retraso en el diagnóstico o control de la paciente. La necesidad de este tipo de muestra sería consecuencia de la alta variabilidad de la concentración urinaria de proteína durante el día, asociada a factores como la ingesta y excreción de agua, la diuresis, el

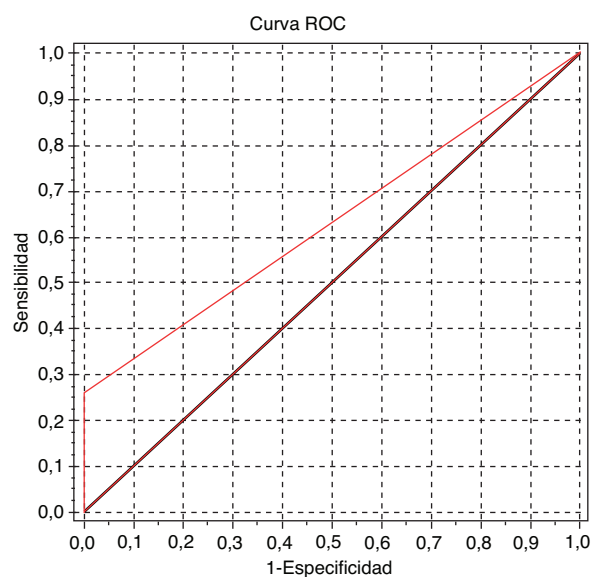
Tabla 1 Rendimiento diagnóstico del IPC para predecir una proteinuria ≥ 300 mg/24 h

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN (%)	VPP (%)	RV+	RV-
<i>Tira reactiva (expresada en +)</i>						
1+	25,8	100	76,5	100	—	0,74
2+	19,4	100	75	100	—	0,81
3+/4+	6,5	100	72,1	100	—	0,94
<i>IPC (expresado en mg/g)</i>						
105	100	28	100	36,5	1,39	-
110	96,8	28	95,5	35,7	1,34	0,12
115	93,6	33,3	92,6	36,7	1,40	0,19
120	90,3	38,7	90,6	37,8	1,47	0,25
125	87,1	45,3	89,5	39,7	1,59	0,28
140	83,7	54,7	89,1	43,3	1,85	0,30
160	80,7	69,3	89,7	52,1	2,63	0,28
180	77,4	82,7	89,9	64,9	4,47	0,27
200	67,7	84,0	86,3	63,6	4,23	0,38
220	58,1	88,0	83,5	66,7	4,84	0,48
240	54,8	94,7	83,5	81,0	10,28	0,48
260	51,6	96,0	82,3	84,2	12,90	0,50
270	45,2	98,7	81,3	93,3	33,87	0,56
360	32,3	100	78,1	100	—	0,68

**Figura 2** Curva ROC del IPC para la detección de proteinuria significativa.

ejercicio y la dieta, y que además aumenta a consecuencia de cambios patológicos en la presión arterial²¹. Dicha variabilidad excluiría el uso de un espécimen aislado para la medida de la concentración de proteína urinaria². Sin embargo, diversos estudios han demostrado una menor variabilidad del IPC, parámetro calculado en una muestra aislada, que de la concentración de proteína medida en diversas muestras tomadas a lo largo de un día^{22,23}, así como una fuerte correlación entre el IPC y la proteinuria de 24 h^{16,18,24}. Por ello, la medida del IPC en una muestra aislada sería una alternativa fiable a la excreción en el espécimen de 24 h.

Revisiones recientes^{14,19,21} recomiendan el empleo del IPC como test para descartar una proteinuria igual o superior a

**Figura 3** Curva ROC de la tira reactiva para la detección de proteinuria significativa.

300 mg/24 h. Además, su uso para el diagnóstico de pre-eclampsia es recogido por la ISSHP¹¹, que recomienda utilizar como punto de corte un IPC de 30 mg/mmol; sin embargo, el empleo en la práctica clínica de esta determinación está poco extendido, probablemente por la falta de consenso respecto al punto de corte a emplear en su manejo rutinario^{19,21}. Además, la mayoría de los estudios han sido realizados en población hospitalizada^{16,24,25}, por lo que los resultados no serían extrapolables al contexto ambulatorio. Así, Rodríguez-Thompson et al²⁴ y Al et al²⁵ recomiendan un IPC de 190 mg/g para predecir una proteinuria significativa en población hospitalizada y Saudan et al²⁶ recomiendan un IPC de 30 mg/mmol, obtenido en una población formada por

gestantes hospitalizadas y ambulatorias. Young et al²⁷ no encontraron un punto de corte adecuado para la detección de proteinuria significativa en gestantes ambulatorias, aunque concluyen que un IPC inferior a 150 mg/g excluye dicha proteinuria. Más recientemente, Dwyer et al²⁸, en una población mayoritariamente ambulatoria, recomiendan una estrategia basada en el uso secuencial de la tira reactiva y del IPC, con un punto de corte inferior a 150 mg/g para descartar una proteinuria significativa y de 280 mg/g para predecirla. Otro factor que contribuiría a las diferencias en los puntos de corte es la variabilidad de los métodos de medida de proteína en orina.

Nuestro estudio demuestra que el IPC es una herramienta útil en el estudio de la proteinuria, como demuestra un área bajo la curva ROC de 0,838, similar al de estudios que abogan por el uso de este parámetro^{24,28}. El punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para la detección de proteinuria significativa fue de 180 mg/g, similar al descrito por otros autores^{24,28}. Sin embargo, consideramos, al igual que otros autores^{18,27,28}, que una estrategia basada en este único punto de corte no es útil en la práctica clínica, dado que el empleo de este valor hubiera supuesto una clasificación errónea de 20 orinas (18,9%), correspondientes a 17 gestantes (24,2%).

Respecto a la comparación con la tira reactiva, nuestros resultados son iguales a los de otros estudios²⁸. El IPC es un parámetro con mayor sensibilidad y, por tanto, más útil para descartar una proteinuria significativa, que la determinación de proteína mediante tira reactiva. En nuestro estudio, la positividad de la tira reactiva predijo con una especificidad y valor predictivo positivo máximo una proteinuria significativa.

Basado en los datos de rendimiento diagnóstico obtenidos en nuestro estudio para el IPC y para la tira reactiva, proponemos un algoritmo de detección de la proteinuria basado en una estrategia en dos pasos para la identificación rápida de pacientes ambulatorias con sospecha de preeclampsia y seguimiento de la proteinuria en pacientes con diagnóstico previo de preeclampsia (fig. 4). En el primer paso, se determinaría la concentración de proteína urinaria mediante tira reactiva; un valor $\geq 1+$ predice una proteinuria significativa. En un segundo paso, en orinas con tira negativa se determina el IPC. Un IPC < 120 mg/g excluye con una elevada probabilidad una proteinuria significativa (sensibilidad: 90,3%, VPN: 90,6% y RV-: 0,25), un IPC ≥ 240 mg/g predice con una elevada probabilidad una proteinuria significativa (especificidad: 94,7%, VPP: 81% y RV+: 10,28) y valores intermedios (120-239 mg/g) requerirían la medida de la excreción urinaria en un espécimen de 24 h. El empleo de este algoritmo en nuestra población de estudio hubiera permitido descartar o predecir de forma correcta una proteinuria significativa en 47 orinas (44,3%) y reducir la necesidad de recolectar un espécimen de 24 h en más de la mitad de los casos (51%).

En conclusión, el uso conjunto de la determinación de proteína urinaria mediante la tira reactiva y el IPC es una herramienta útil en la evaluación inicial de la gestante ambulatoria con EHE, evitando los inconvenientes de la recolección de orina de 24 h y permitiendo una toma de decisiones más rápida. Sin embargo, la falta de un único punto de corte que maximice el rendimiento para descartar y predecir una proteinuria ≥ 300 mg/24 h obliga a medir la excreción en un espécimen de 24 h, además de para

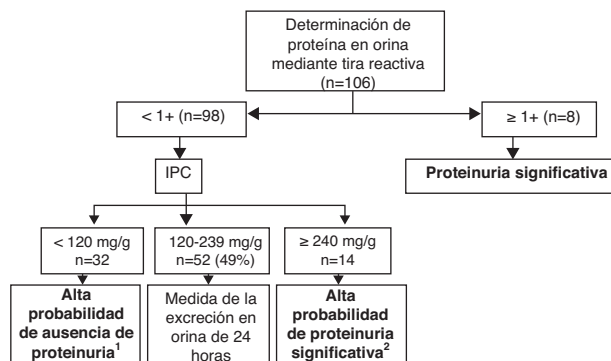


Figura 4 Algoritmo para la detección de proteinuria ≥ 300 mg/24 h basado en la determinación secuencial de la proteinuria mediante tira reactiva y del IPC. ¹Con este punto de corte para descartar una proteinuria ≥ 300 mg/24 h, tres orinas, de la misma gestante, con proteinurias significativas moderadas (306, 414 y 384 mg/24 h) hubieran sido clasificadas erróneamente como proteinurias no significativas. ²Con este punto de corte para predecir una proteinuria ≥ 300 mg/24 h, cuatro orinas, de cuatro gestantes, hubieran sido clasificadas erróneamente como proteinurias significativas. Tres de ellas presentaban proteinurias próximas a 300 mg/24 h (260, 273 y 278 mg/24 h) y la restante presentaba una excreción de 165 mg/24 h y un IPC de 359, consecuencia de una baja creatinuria (51 mg/dl).

la confirmación del diagnóstico, para valores intermedios del IPC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130–7.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:51–22.
- Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:IX–XIV.
- Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:117–23.
- Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35:366–9.
- Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:769–77.
- Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:137–41.
- National Kidney Foundation. K/DOQJ, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:51–266.

9. Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al. en representación del comité de expertos de la Sociedad Española de Nefrología. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología*. 2006;26:30–44.
10. Martín J, Sánchez A. Proteinuria. Protocolos diagnósticos de la AEP: Nefrología Pediátrica. Disponible en: www.aeped.es
11. Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196: 465e1–465e4.
12. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:848–52.
13. Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli HS. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med*. 2008;10:98.
14. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008;112:135–44.
15. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2:127–31.
16. Neithardt A, Dooley S, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:883–6.
17. Wahbeh AM, Ewais MH, Elsharif ME. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in the assessment of proteinuria. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2009;20:443–7.
18. Tejedor A, Usandizaga M. Cociente proteínas/creatinina en muestra de orina para la estimación de proteinuria en gestantes con sospecha de preeclampsia. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48:333–7.
19. Coté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336:1003–6.
20. Airoidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62:117–24.
21. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005;51: 1577–86.
22. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4:9–14.
23. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, Wallace JF, Hiar AM. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta*. 2000;24:416–20.
24. Rodríguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:848–52.
25. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104:367–71.
26. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:1159–64.
27. Young R, Buchanan R, Inch R. Use of protein/creatinine ratio of a single voided urine specimen in the evaluation of suspected pregnancy-induced hypertension. *J Fam Pract*. 1996;42:385–9.
28. Dwyer BK, Gorman M, Carroll IR, Druzin M. Urinalysis vs urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria in pregnancy. *J Perinatol*. 2008;28:461–7.