

 ISSN NO. 2320-5407	Journal Homepage: - www.journalijar.com INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR) Article DOI: 10.21474/IJAR01/13071 DOI URL: http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/13071	
---	---	---

RESEARCH ARTICLE

CORRELACIÓN DE LA DETERMINACIÓN PROTEÍNA EN ORINA DE 24 HORAS CON EL ÍNDICE PROTEÍNA/CREATININA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL

Carlos Javier Puppo Castro¹ and Enrique Omar Guadarrama Díaz²

1. Médico Cirujano Naval, Residente del Programa de Posgrado de Pediatría de la Universidad Naval.
2. Médico Cirujano, Especialista en Medicina Pediátrica, Especialista en Nefrología Pediátrica, Maestría en Ciencias. (55) 35225437.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 25 April 2021

Final Accepted: 28 May 2021

Published: June 2021

Key words:-

Proteína en orina de 24 Horas,
Índice proteína/Creatinina

Abstract

Introducción: La proteinuria incrementa la morbilidad y mortalidad infantil, constituyendo un riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica. El seguimiento médico es necesario para vigilar la función renal, así como prevención de deterioro de la funcionalidad renal a largo plazo. La proteinuria puede ser benigna o un trastorno sistémico grave, aquella que es persistente acelera el descenso de la tasa de filtración glomerular y clave en la progresión de enfermedades renales. Existen diversas formas de medición de proteínas urinarias, entre el índice proteína/creatinina y en orina de 24 hrs, las cuales presentan correlación variable de acuerdo a lo descrito en la literatura.

Objetivo: Determinar la correlación de la proteína de 24 horas e índice proteína/creatinina en pacientes pediátricos que acuden a la consulta externa del servicio de nefrología pediátrica en el centro médico naval.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo. Realizado en el servicio de Pediatría y consulta externa de Nefrología Pediátrica en el Centro Médico Naval. Población de estudio: Niños con antecedente de proteinuria atendidos por el servicio de Nefrología Pediátrica en el Centro Médico Naval.

Descripción general del estudio: Los pacientes se seleccionaron del expediente electrónico que acudieron al servicio de Nefrología Pediátrica. En la evaluación clínica se tomó peso, talla y se realizó la exploración física, así como la determinación de proteína de 24 hrs en orina de 24, depuración de creatinina de 24 hrs en orina además de la creatinina y proteínas en orina aislada.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables y se determinó la correlación entre las variables utilizando la prueba de Spearman o Pearson de acuerdo al tipo de distribución de las variables cuantitativas.

Resultados: Se incluyeron 107. Tomando en consideración la medición de proteínas por recolección de orina de 24 horas, sólo 4 pacientes (7.4%) presentaban proteinuria en rangos nefróticos y para la medición por IPC solo en 3 (5.6%). Con ambos métodos de medición se observó

Corresponding Author:- Carlos Javier Puppo Castro

Address:- CENCIS, Aurelio Bojorquez 32, Presidentes Ejidales, Coyoacán, 04480, Ciudad de México, CDMX.

la misma proporción de proteinuria significativa, que corresponde a 13 pacientes (24.1%)., obteniendo en el primer caso un coeficiente de correlación de spearman de $r = 0.752$, $p = 0.000$ y para el segundo una $r = 0.911$, $p = 0.000$.

Conclusiones: El índice proteína/creatinina tuvo una correlación positiva con la proteinuria de 24 horas en aquellos pacientes pediátricos que presentaban resultados anormales en estudios de orina y litiasis renal (32%), enfermedad renal crónica y trasplante renal (18%) y obesidad/sobrepeso. Así mismo permite establecer una asociación directamente proporcional. Existe correlación positiva entre el índice proteína/creatinina y la cuantificación de proteinuria en 24 horas tras el ajuste de creatinina por kilogramo de peso. Y el índice proteína/creatinina es un buen candidato para el diagnóstico de enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos y su uso se encuentra justificado.

Copy Right, IJAR, 2021., All rights reserved.

Introduction:-

Debe considerarse la importancia del conocimiento sobre la enfermedad renal en pacientes pediátricos con alteraciones renales, con el fin de evitar riesgo de complicaciones lo cual implicaría mayor costo económico para el paciente, su familia, y para nuestra institución. Por lo que es necesario que el paciente y familiares cuenten con la mayor información sobre su padecimiento.

La proteinuria se define como la excreción de proteína urinaria mayor de 100 mg/m² por día o 4 mg/m² por hora en niños, el índice proteína/creatinina >0,5 mg/mg en niños de 6 a 24 meses o >0,2 mg/mg en niños > 24 meses y la proteinuria en rango nefrótico es aquella proteinuria que se encuentra por arriba de 1000 mg/m² por día o 40 mg/m² por hora.^{1,2}

La prevalencia que se ha reportado:²

1. Proteinuria transitoria con una prevalencia del 5% -15% en edad escolar
2. Proteinuria ortostática con una prevalencia de 2% -5% en adolescentes
3. Proteinuria persistente con una prevalencia de 0.4% -1% en edad escolar

La incidencia estimada de síndrome nefrótico (SN) pediátrico es de 2/100.000 niños por año con un predominio en sexo masculino de 2 a 1 con respecto al sexo femenino.^{3,4}

Los factores de riesgo para proteinuria, síndrome nefrótico y enfermedad renal crónica en niños incluyen: antecedentes familiares de enfermedad renal genética, bajo peso al nacer, displasia renal o hipoplasia renal, trastornos urológicos, particularmente uropatías obstructivas, antecedentes de trastorno renal previo, que incluye, reflujo vesicoureteral asociado con infecciones recurrentes del tracto urinario y cicatrización renal, insuficiencia renal aguda (puede deberse a hipoxemia perinatal u otra lesión aguda), nefritis aguda o síndrome nefrótico, síndrome urémico hemolítico, entre otros.⁵

Los niños que presentan una proteinuria persistente se le deberá de realizar una medición cuantitativa en base al IPC siendo normal si es <0.2 mg de proteína/mg de creatinina (<20 mg de proteína/mmol de creatinina) en niños mayores de dos años y <0.5 mg de proteína/mg de creatinina (<50 mg de proteína / mmol de creatinina) en lactantes y niños pequeños de 6 a 24 meses.^{16,17} La proteinuria en rango nefrótico se considera por la literatura la excreción de proteínas en orina mayor de 50 mg/kg por día o 40 mg/m² por hora. La medición cuantitativa de la excreción de proteínas se basa en una recolección de orina cronometrada de 24 horas.^{1,2,6}

Autor, año y referencia	Tipo de estudio	Objetivo	Tipo de población	Resultados
Chih-Yu Yang y colaboradores junio de 2010 a	Retrospectivo	Utilizar la excreción de proteínas en orina de 24 h como valor	540 pacientes mayores de 18 años de edad	Se demostró sobreestimación para IPC en orina diluida (gravedad específica ≤ 1.005) fue $\leq 38,8$

mayo de 2015 en Taiwan (7)		estándar y examinar la relación entre la concentración de orina y la precisión del IPC en orina		mg / dL, mientras que los mejores valores de corte de creatinina en orina para predecir la subestimación para el IPC en orina espesa fueron $\geq 63,6$ mg / dL (gravedad específica ≥ 1.015), $\geq 62,1$ mg / dL (gravedad específica ≥ 1.020), $\geq 61,5$ mg / dL (gravedad específica ≥ 1.025), respectivamente
Vidhyadevi Ananthakumar, B. M. et. al. 2016, India (8)	Observacional	Comparar la precisión del IPC y tira reactiva urinaria con la estimación de P-24 hrs en orina en niños con SN	102 niños menores de 12 años con SN	La correlación entre el IPC y la P-24 h es estadísticamente significativa independientemente del grado de proteinuria ($P \leq 0,001$). La tira reactiva se correlaciona bien con P-24 hrs en orina en todos los rangos de proteinuria ($P \leq 0,001$).
Masamitsu Ubukata, T. T. et. al. 2015 Tokio (9)	Observacional	Estimación de la excreción de P-24 hrs en orina basada en la producción estimada de DC- 24 HRS	116 pacientes adultos con ERC.	Existe una correlación importante $R = 0.7615$ ($p < 0.001$).
Guido Filler, S.-H. S.et. al. 2017 Canadá (10)	Transversal retrospectivo	Los autores midieron la excreción de P-24 hrs en orina junto con la RPC urinaria de la mañana, además de determinar qué ecuación era la más precisa para predecir la creatinina urinaria	442 niños	Descubrieron que a ecuación Cockcroft- Gault funcionó mejor con una Correlación de $r = 0.847$, también encontraron que la multiplicación de Proteína /Creatinina por la creatinina urinaria estimada mejoró significativamente la precisión de la estimación de P-24hrs en orina.
Eun Mi Yang, B. A. 2017, Corea (11)	Retrospectivo	Predecir la P-24 hrs en orina utilizando el IPC ajustado para DP-24 hrs en orina en niños.	692 niños	Correlación entre IPC y P-24 hrs en orina ($r = 0.801$, $P < 0.001$), y la correlación mejoró después multiplicando el IPC por la creatinina urinaria medido ($r = 0.847$, $P < 0.001$)

Las enfermedades renales, incluyendo enfermedad renal crónica, nefrolitiasis y neoplasias, se encuentran entre los efectos deletéreos más importantes, con grandes consecuencias perjudiciales que conllevan mayores tasas de morbilidad y altos costos tanto para cada individuo como para la sociedad en general. Las intervenciones poblacionales para su control pueden tener efectos benéficos en la prevención tanto del desarrollo como del retraso en la progresión de las enfermedades renales.¹²

A pesar de que en México existen diversas instituciones con programas que capacitan al propio paciente para su atención ambulatoria y hospitalaria, los costos elevados se ven reflejados en el rezago de la atención porque no se

atiende ni siquiera a 50% de los enfermos. Si se apostara más por la prevención y capacitación adecuada a los pacientes y a sus familiares, disminuirían de manera importante las complicaciones de las enfermedades crónicas.

En este período que abarcó nuestro estudio, nos permitió valorar la relación que existe entre la enfermedad renal e índice proteína/creatinina en los pacientes pediátricos en nuestra institución, además de controlar todos aquellos factores de riesgo que puedan modificarse, así como las enfermedades que puedan agregarse o aparecer.

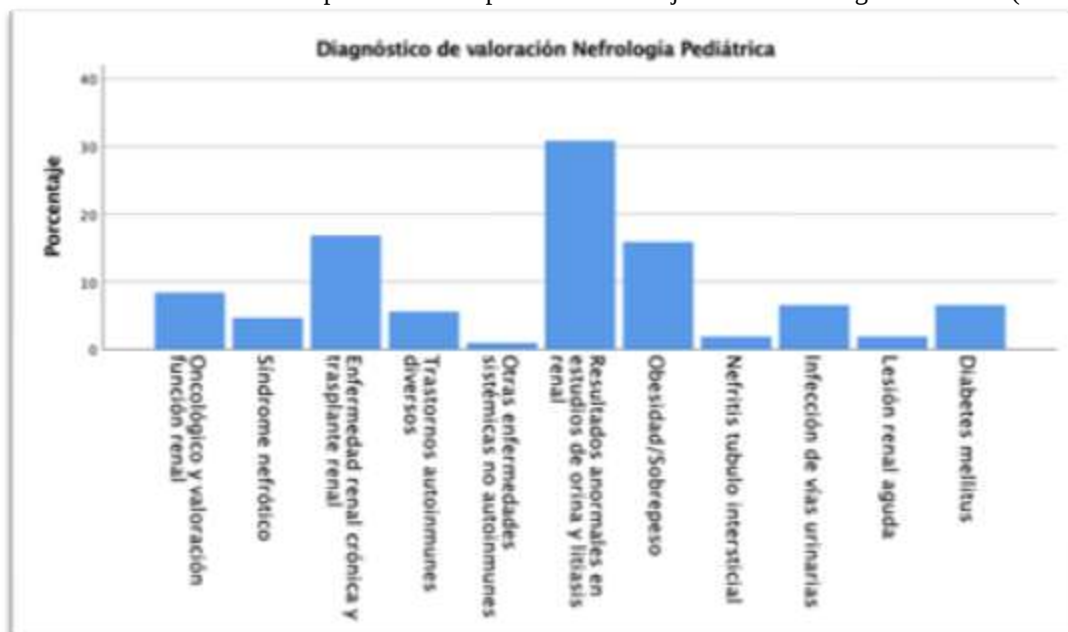
Material y Metodos:-

Es un estudio Retrospectivo en el cual la información se calculó las medidas y los datos obtenidos se sometieron a un análisis estadístico que implica la construcción de gráficas, tablas y análisis porcentuales de los resultados obtenidos, que irán de acuerdo con los diferentes criterios que se contemplaron para su desarrollo. Los criterios de inclusión: pacientes pediátricos de 5 a 18 años de edad, tener el diagnóstico de enfermedad renal que curse con proteinuria, pacientes con continencia de esfínter urinario o que cuenten con sonda o derivación urinaria que permitió la recolección urinaria en 24 hrs, pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal, resultados completos en el expediente de índice proteína creatinina y proteinuria cuantificada en orina de 24 hrs y creatinuria; y los criterios de exclusión: pacientes con recolección urinaria incompleta de acuerdo a lo referido por los tutores y estipulado en el expediente clínico, y recolecciones urinarias con creatinuria menor a 15 mgKg/día. Se llevó a cabo la descripción de las variables de acuerdo a su tipo, con medidas de tendencia central para aquellas cualitativas y con frecuencias y porcentajes para aquellas de tipo cualitativo. Se realizó un análisis de variables con la prueba KolmogorovSmirnov, así como considerando la asimetría y curtosis de cada una. Para conocer la relación existente entre la cuantificación de proteína de 24 hrs y el índice proteína/creatinina de acuerdo a la distribución de estas variables se utilizó el coeficiente de correlación de pearson o spearman. Se hizo un análisis exploratorio tomando en consideración la etiología de la proteinuria, de tal manera que fuera posible determinar si hay diferencias en los mismos en cuanto a la correlación calculada.

Resultados:-

En total se incluyeron 107 pacientes en el periodo comprendido entre el 01 de junio de 2018 y el 31 de agosto de 2020, los cuales llevan seguimiento por el servicio de Nefrología Pediátrica y que requirieron valoración clínica y de la determinación de diversos estudios bioquímicos para la valoración de la función renal y la cuantificación de proteínas en orina. En el gráfico 1 se muestra la distribución de pacientes conforme al diagnóstico o motivo que llevo a la valoración nefrológica.

Gráfico 1:- Distribución de diagnósticos de pacientes que acudieron a la consulta externa de Nefrología Pediátrica con determinación cuantitativa de proteínas en el periodo de 01 de junio de 2018 a agosto de 2020 (n=107).



Del total de la muestra incluida, se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos en sangre y urinarios para determinar la función renal y el nivel de proteinuria. En todos los casos se consideró tanto la determinación de proteínas en recolección de orina de 24 horas (recolecciones adecuadas aquellas con creatinuria por kilogramo de peso entre 15 y 25mg/kg/día), como la cuantificación calculada con el índice proteína/creatinina. La determinación reportada en el examen general de orina fue descartada al no ser un método cuantitativo de proteinuria. En la tabla 2, se muestran las principales características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos.

Tabla 1:- Características demográficas, clínicas y bioquímicas en sangre y orina de pacientes que acudieron a la consulta externa de Nefrología en el periodo de 01 de junio de 2018 a agosto de 2020 (n= 107).

Edad (años)	11 (8 – 14)
Sexo masculino (%)	62 (57.9)
IMC	19.2 (16 – 23.1)
Percentil de IMC para sexo y edad	73 (25 – 95)
TFG por creatinina	119.4 (102 – 140)
TFG por cistatina C* ^a	76.9 ± 36.3
Depuración de creatinina en orina de 24 hrs ⁺	99.5 (55.8 – 140.7)
Creatinuria en orina de 24 hrs ⁺ ^a	19.4 ± 2.4
Proteinuria en orina de 24 hrs ⁺	2.7 (1.5 – 5.75)
Índice proteína / creatinina en orina	0.1(0.07 – 0.24)

Los datos son presentados en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Para variables cuantitativas medianas y rango intercuartílico (p25 – p75), así como medias y DE de acuerdo a distribución de la variable.

^a Variables cuantitativas con distribución normal, expresadas en media y desviación.

*En 40 pacientes con medición de cistatina C.

⁺En 54 pacientes con rangos objetivos de creatinuria en orina de 24 horas.

A pesar de la inclusión de pacientes con enfermedad renal crónica y trasplante renal, el filtrado glomerular se mantuvo dentro de límites dentro de la normalidad, estadificando a todos los pacientes en estadio I y II.

Tomando en consideración la medición de proteínas por recolección de orina de 24 horas, sólo 4 pacientes (7.4%) presentaban proteinuria en rangos nefróticos y para la medición por el índice proteína/creatinina solo 3 (5.6%). En ambos métodos de medición se observó la misma proporción de proteinuria significativa, que corresponde a 13 pacientes (24.1%). En 88.9% de casos hubo coincidencia entre ambas determinaciones. Cabe hacer mención que considerando aquellas recolecciones fuera de los rangos adecuados de creatinuria el porcentaje de coincidencia entre ambos métodos de medición fue de 86%.

Para alcanzar el objetivo general, se llevó a cabo la correlación de ambas determinaciones de proteína en orina tomando en consideración a todos los pacientes incluidos en el estudio y en aquellos en quienes se llevó a cabo el ajuste por creatinuria por kilogramo de peso, obteniendo en el primer caso un coeficiente de correlación de spearman de $r = 0.752$, $p = 0.000$ (gráfico 2A) y para el segundo una $r = 0.911$, $p = 0.000$. (Gráfico 2B).

Grafica 2A

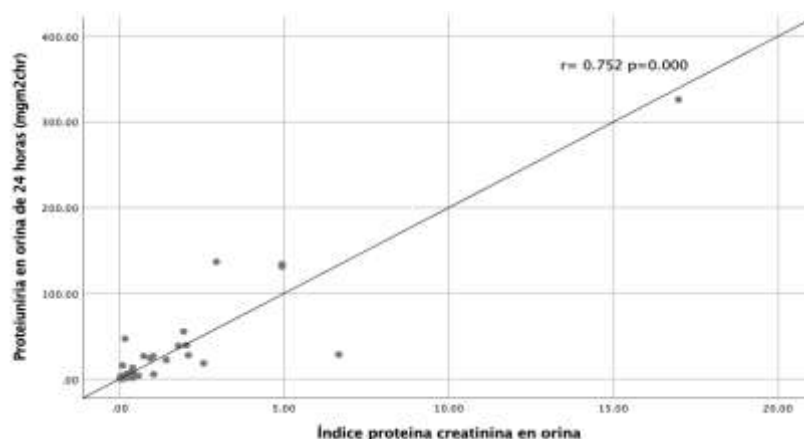
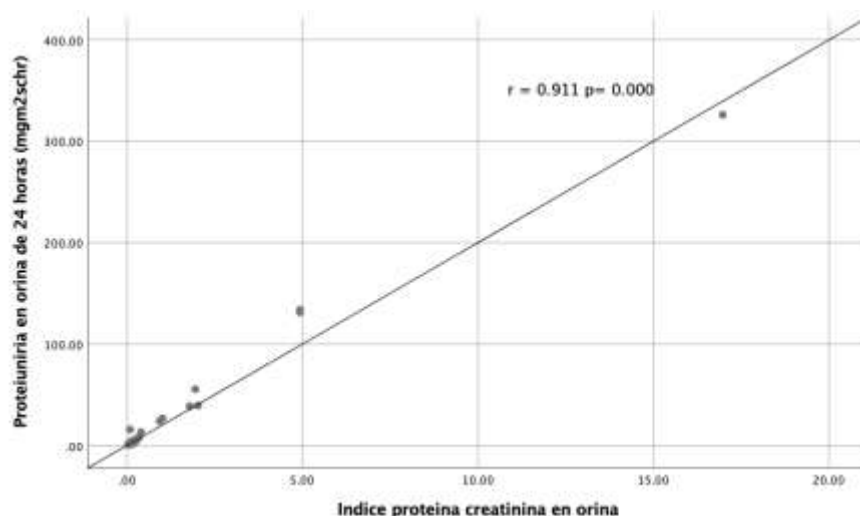


Grafico 2B



Para determinar el comportamiento de la correlación encontrada, tomando en consideración el grado de proteinuria, se llevó a cabo el análisis para el grupo con proteinuria negativa, significativa y nefrótica, tanto en la totalidad de la muestra como en aquellos con creatinuria adecuada (tabla 2).

Tabla 2:- Correlación de proteinuria en orina de 24 hrs y el índice de proteína creatinina en orina de acuerdo al grado de proteinuria y creatinuria.

Grado de proteinuria	Totalidad de la muestra		Ajustes por creatinuria en orina de 24 horas	
	r^*	p	r^*	p
Negativa	0.5	0.000	0.82	0.000
Significativa	0.738	0.000	0.78	0.002
Nefrótica	0.812	0.050	0.94	0.051

*Coeficiente de correlación de Spearman con significancia bilateral

Se considera valor de p con significancia estadística $\leq \alpha = 0.05$.

Por último se exploró el comportamiento de la correlación buscada de acuerdo al tipo de diagnóstico o motivo de valoración por parte del servicio de Nefrología Pediátrica, considerando la totalidad de la muestra y aquellos con recolecciones urinarias de acuerdo a niveles de creatinuria ideales entre 15 y 25 mg/kg/día (tabla 3).

Tabla 3:- Correlación de proteinuria en orina de 24 hrs y el índice de proteína creatinina en orina de acuerdo al diagnóstico de valoración por Nefrología Pediátrica.

Diagnóstico	Totalidad de la muestra		Ajustes por creatinuria en orina de 24 horas	
	r^*	P	r^*	p
Oncológico y valoración de la función renal	1	0.000	0.883	0.002
Síndrome nefrótico idiopático	1	0.000	0.8	0.104
Enfermedad renal crónica / Trasplante renal	0.983	0.000	0.853	0.000
Trastornos autoinmunes diversos	1	0.000	0.771	0.72
Resultados anormales en estudios de orina y litiasis renal	0.764	0.000	0.519	0.002
Obesidad / Sobrepeso	1	0.000	0.681	0.003
Infecciones de vías urinarias	0.5	0.667	0.179	0.702
Diabetes mellitus	0.6	0.285	0.75	0.052

Discusión:-

Se incluyeron 107 pacientes en el presente estudio que acudieron al servicio de nefrología pediátrica del Centro Médico Naval. El diagnóstico de valoración que presentó la mayoría de los pacientes fue aquellos que presentaron resultados anormales en estudios de orina y litiasis renal (32%), enfermedad renal crónica y trasplante renal (18%) y obesidad/sobrepeso (17%).

Nuestra mediana de edad fue de 11 años, similar al estudio de Indira Agarwal et.al en la cual la edad promedio fue de 12 años. Entre otras características de nuestra población, encontramos predominio del sexo masculino hasta un 57.9%, la media para el percentil de índice de masa corporal para edad y sexo fue de 73, y las medias para tasa de filtración glomerular por creatinina, tasa de filtración glomerular por cistatina C y depuración de creatinina en orina de 24 hrs fueron de 119.4, 76.9 y 99.5 respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, la enfermedad renal crónica se define como el daño renal por tres o más meses, caracterizado por cambios estructurales y funcionales del riñón, con o sin disminución de la filtración glomerular. La enfermedad renal crónica tiene un carácter multifactorial y el diagnóstico de la misma se centra en determinaciones de proteinuria de 24 horas.

Los registros de proteinuria durante 24 horas, se utilizan constantemente como un adyuvante del diagnóstico y la dirección de la terapéutica en pacientes con enfermedad renal crónica. Al detectar concentraciones elevadas de proteínas en orina, se puede constituir un signo de lesión renal y junto con algunos otros valores, como la tasa de filtración glomerular, el diagnóstico de enfermedad renal crónica.

El índice proteína/creatinina en orina, representa una alternativa diagnóstica para la enfermedad renal crónica. Los constantes errores en la cuantificación de proteínas por la recolección prolongada de 24 horas suponen un reto para este tipo de pruebas, el uso de un cociente proteína/creatinina esporádica ha demostrado tener un margen mínimo de error, siendo superior a las recolecciones de 24 horas.

Anteriormente Ayman y cols. (2009) describieron una correlación entre el índice proteína/creatinina y la 24 horas, ellos llegaron a la conclusión de que el cociente proteína/creatinina es un método confiable y exacto aun en niveles bajos de proteinuria.

De acuerdo con nuestros registros, se estudió un total de 107 pacientes, del servicio de nefrología pediátrica del Centro Médico Naval. Los diagnósticos encontrados en nuestros pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: Litiasis renal (32%), Enfermedad renal crónica y trasplante renal (18%) y obesidad (17%). La edad media de edad fue de 11 años, con un predominio masculino de 57.9%, una media de índice de masa corporal de 73. Nuestros resultados demuestran que existe una correlación lineal positiva entre las determinaciones de proteína en orina de 24 horas y el índice proteína/creatinina. Tanto para el grupo de pacientes con ajuste de creatinina por kilo de peso como para todos los pacientes del estudio. Los valores de r arrojados por el análisis ponen de manifiesto la relación directamente proporcional de ambas mediciones.

Nuestro estudio coincide con lo descrito por Farías y cols. (2015) que al igual que nosotros concluyen que la correlación entre el índice proteína/creatinina y la proteinuria de 24 horas es estadísticamente significativa y justifica el uso de esta prueba.

Farías y cols. (2015) describen además que el cociente tiene la capacidad de detectar elevadas concentraciones de proteinuria de 24 horas, simplifica la recolección de la muestra y consigue mejores resultados en el diagnóstico.

Algunos otros estudios como el de Yang y cols. (2017), coinciden con nuestros resultados en distintos escenarios, ellos sugieren que la proteinuria de 24 horas puede ser estimada a partir de una muestra única analizada con el índice proteína/creatinina, ellos al igual que nosotros realizaron una correlación de Pearson entre estas variables para muestras obtenidas en pacientes pediátricos. Según sus conclusiones la correlación existente en estas pocas sugiere una fuerte asociación.

Conclusiones:-

El índice proteína/creatinina tuvo una correlación positiva con la proteinuria de 24 horas en aquellos pacientes pediátricos que presentaban resultados anormales en estudios de orina y litiasis renal (32%), enfermedad renal crónica y trasplante renal (18%) y obesidad/sobrepeso. Existe correlación positiva entre el índice proteína/creatinina y la cuantificación de proteinuria en 24 horas, en pacientes pediátricos del servicio de nefrología del centro médico naval. La correlación existente entre el índice proteína/creatinina y la proteinuria de 24 horas permite establecer una asociación directamente proporcional. Además, existe correlación positiva entre el índice proteína/creatinina y la cuantificación de proteinuria en 24 horas tras el ajuste de creatinina por kilogramo de peso y el índice proteína/creatinina es un buen candidato para el diagnóstico de enfermedad renal crónica en pacientes pediátricos y su uso se encuentra justificado.

Bibliografía:-

- 1.- Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017 Feb 15;95(4):248-254.
- 2.- Ariceta G. Clinical practice: proteinuria. *Eur J Pediatr*. 2011 Jan;170(1):15-20.
- 3.- El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, et al. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1241.
- 4.- McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:1040.
- 5.- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1416-21.
- 6.- El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, et al. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1241.
- 7.- Yang CY, Chen FA, Chen CF, Liu WS, Shih CJ, OU SM, et al. Diagnostic Accuracy of Urine Protein/Creatinine Ratio Is Influenced by Urine Concentration. *PloS one*, 2015; 10 (9): e0137460.
- 8.- Ananthakumar V, Marimuthu B, Kuppusamy N. Comparison of the Accuracy of Spot Urinary Protein/Creatinine Ratio and Urinary Dipstick with the 24-h Urine Protein Estimation in Children with Nephrotic Syndrome. *International Journal of Scientific Study*, 2016; 4 (1): 271-274.
- 9.- Ubukata M, Takei T, Nitta K. Estimation of the 24-h urinary protein excretion based on the estimated urinary creatinine output. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2016; 20 (3): 456 – 461.
- 10.- Guido F, Shin-Han SH. Spot urine protein to creatinine ratio. *Pediatr Nephrol*, 2017; 1-3.
- 11.- Yang EM, Yoon BA, Kim SW, Kim CJ. Clinical utility of spot urine protein to creatinine ratio modified by estimated daily creatinine excretion in children. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (6): 1045 -1051.
- 12.- 27. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guideline on practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician can be found in *Am J Med* 2016 Feb;129(2):153.