

## REVISIÓN

# Valoración de la proteinuria en la enfermedad renal: evaluación metodológica

De Marco, B.

Laboratorio Central, Hospital Interzonal General de Agudos "Gral. San Martín". La Plata, Buenos Aires, Argentina.

**Contacto:** De Marco B; betydemarco@yahoo.com.ar

## RESUMEN

La enfermedad renal crónica es un problema de la salud pública a nivel mundial que requiere estrategias de acción tanto para la detección temprana como para su monitorización. La proteinuria es considerada un marcador de lesión renal. En ese sentido el presente trabajo pretende evaluar desde el laboratorio clínico los aspectos metodológicos más relevantes para su valoración. Entre ellos se incluyen consideraciones de la etapa preanalítica como condiciones del paciente; tipo de muestra y su forma de conservación. Se describen los métodos de cribado y cuantitativos para proteinuria y albuminuria. Se destaca la utilidad del análisis inmunológico de proteínas marcadoras específicas para caracterizar la calidad de las proteínas eliminadas. Dada la implicancia de la medición de la pérdida de las proteínas urinarias, el laboratorio debe centrar la atención en la necesidad clínica de obtener valores precisos y claramente informados.

**Palabras clave:** diagnóstico de enfermedad renal crónica, proteinuria, albuminuria, cociente albúmina/creatinina en orina, cociente proteína/creatinina en orina, proteínas marcadoras.

## ABSTRACT

Chronic kidney disease is a public health problem that requires global action strategies for both early detection and for monitoring. Proteinuria is considered a marker of renal injury. In this sense, the present work evaluates the clinical laboratory from the most relevant methodological aspects for assessment. These considerations preanalytical stage as patient conditions include; sample type and form of conservation. Methods and quantitative screening for proteinuria and albuminuria are described. The usefulness of immunological analysis of specific marker proteins stands for characterizing the quality of the protein deleted. Given the implication of measuring urinary protein loss, the laboratory should focus on the clinical need for accurate and clearly reported values

**Key words:** diagnosis of chronic kidney disease, proteinuria, albuminuria, ratio albumin/creatinine in urine, ratio protein/creatinine in urine, marker proteins.

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa  
ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM  
Código Bibliográfico: RByPC  
Fecha de Recepción:  
17/06/2014.  
Fecha de Aceptación:  
20/10/2014

## Introducción

En la actualidad la enfermedad renal crónica (ERC.) constituye un serio problema que impacta en la salud pública a nivel mundial y su crecimiento ha sido reportado por distintos estudios epidemiológicos<sup>1-4</sup>.

El diagnóstico precoz resulta fundamental para disminuir las complicaciones cardiovasculares responsables de la elevada morbimortalidad que presentan estos pacientes<sup>5</sup>. Las bases que apoyan el diagnóstico de la ERC comprenden al índice de filtrado glomerular como marcador de la función renal y a la proteinuria como signo de lesión del parénquima renal<sup>6,7</sup>.

El aumento en la concentración de proteínas en orina puede deberse a distintos mecanismos etiopatogénicos, cada uno de los cuales se asocia con proteinurias de diferentes características tanto cualitativas como cuantitativas<sup>8-10</sup>. Existen determinadas circunstancias clínicas en las cuales resulta esencial cuantificar la pérdida proteica: en el cribado

poblacional de la ERC.; en la confirmación diagnóstica de un resultado positivo del cribado; en el seguimiento y evolución de la respuesta terapéutica de quienes poseen proteinuria previamente cuantificada<sup>11</sup>.

La pérdida de pequeñas cantidades de albúmina urinaria representa un marcador aceptado de lesión endotelial y constituye una variable continua de riesgo renal y cardiovascular<sup>12,13</sup>. La cuantificación de proteínas específicas en la orina contribuye al diagnóstico diferencial que permite caracterizar la calidad de proteínas eliminadas a fin de localizar el compartimiento del riñón afectado<sup>14</sup>.

Dada la importancia de la detección y monitorización de la proteinuria tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad renal, este trabajo pretende revisar los aspectos metodológicos más relevantes con el propósito de plantear ventajas y limitaciones de los procedimientos disponibles en el laboratorio clínico y contribuir a la toma adecuada y oportuna de decisiones terapéuticas.

## Materiales y métodos

La información que se presenta fue recopilada principalmente a partir de recomendaciones de guías y consensos de práctica clínica y otros artículos publicados en los últimos años.

### Evaluación de la proteinuria: consideraciones metodológicas.

Antes de describir a los métodos de análisis propiamente dichos, es necesario considerar algunos aspectos de la etapa preanalítica que son fundamentales para la validación de los resultados:

### Condiciones del paciente

La presencia de fiebre, situaciones de stress y ejercicio intenso producen aumentos transitorios de la proteinuria. Además las infecciones del tracto urinario y la menstruación pueden ocasionar resultados falsos positivos, por tal motivo se debe evitar la toma de muestra de orina para cuantificar la proteinuria en estas circunstancias<sup>15</sup>.

### Tipo de muestra

La eliminación proteica se va modificando a lo largo del día por tal motivo la orina de 24 horas es la que homogeniza las principales condiciones de variabilidad como la ingesta proteica, la actividad física o el grado de hidratación, no obstante debido a las dificultades asociadas a su recolección es que se plantean otro tipo de muestras alternativas: primera orina de la mañana o una muestra de orina aleatoria, debiendo expresarse los resultados en relación a la creatinina urinaria. Distintos estudios han demostrado que la relación proteína/creatinina (P/C) en una orina aleatoria representa una alternativa comparable a la excreción proteica en 24 horas<sup>16-20</sup>. En nuestro laboratorio se realizó un trabajo para establecer la correlación entre la proteinuria en la orina de 24 horas y la relación P/C y además hallar los límites de concordancia entre los cuales sería posible reemplazar la proteinuria en orina de 24 horas por la relación P/C. Los resultados obtenidos fueron comparables a los de otros autores demostrando que tanto la correlación como la concordancia fueron aceptables salvo en el caso de proteinurias correspondientes al rango nefrótico superiores a los de 2,5 g/día<sup>21</sup>. Con respecto a la relación albúmina /creatinina (A/C) diferentes estudios comprobaron que la primera orina de la mañana resulta la muestra más adecuada tanto para la detección de albuminuria como así también para su monitorización<sup>22-25</sup>.

Una última consideración relativa a la etapa preanalítica es la referida a la conservación de la muestra. La orina es estable durante 7 días entre 2-8 °C<sup>26</sup>. Si fuera necesario conservarla por períodos más prolongados, la recomendación es hacerlo a -70°C. A temperaturas de -20°C disminuye la concentración de albúmina, afectando principalmente a aquellas muestras con valores de albúmina inferiores a los 300 mg/l<sup>27-28</sup>. La descongelación se realiza a temperatura ambiente y se debe homogeneizar antes de la medición. Previo a la congelación

y del análisis se debe centrifugar la muestra para eliminar la presencia de precipitados.

### Métodos de cribado

Tira reactiva para el cribado de proteína

Cuando el objetivo que se persigue es la búsqueda de una posible pérdida proteica urinaria especialmente en poblaciones de mayor riesgo como diabéticos o hipertensos se pueden emplear tiras reactivas. Consisten en una superficie de celulosa impregnada con azul de bromofenol a pH 3, la unión de proteínas produce un cambio de color variable dependiendo de su concentración. El resultado se interpreta por comparación visual o automatizada del color obtenido respecto a una escala cromática semicuantitativa correspondiente a diferentes concentraciones de proteínas. Se considera que existe proteinuria cuando hay cambio de color de "1+" o superior que se corresponde para la mayoría de los fabricantes a concentraciones entre 150 y 300mg/<sup>29</sup>. Las tiras son especialmente sensibles a proteínas con cargas negativa como la albúmina y menos a globulinas y proteínas de bajo peso molecular. Por este motivo en orinas con baja relación albúmina/proteínas totales aumenta la frecuencia de falsos negativos, lo mismo ocurre en orinas diluidas. Otra limitación es la presencia de resultados falsos positivos en orinas concentradas, alcalinas, con hematuria o por interferencias debidas a fármacos y productos coloreados<sup>30</sup>. La exactitud diagnóstica de la tira reactiva se comparó con la proteinuria en orina de 24 horas en poblaciones de alta prevalencia con buenos resultados, sin embargo la sensibilidad y especificidad es variable dependiendo de la concentración proteica considerada<sup>31,32</sup>. Por las razones mencionadas la mayoría de las guías clínicas desaconsejan su uso en el cribado y las que la incluyen recomiendan la confirmación de los resultados positivos con una prueba cuantitativa<sup>6,33</sup>.

### Tiras para el cribado de albúmina

Existen diferentes diseños de tiras reactivas para el cribado de albúmina, algunos son ensayos inmunológicos y otros emplean colorantes de alta sensibilidad y especificidad como la tetrabromosulftaleína<sup>29</sup>. El límite de detección está comprendido entre 30-40 mg/l. Existen algunos dispositivos comerciales que incorporan a la tira una zona para la medición de creatinina basada en la actividad pseudoperoxidasa de los complejos cobre-creatinina. El valor de corte es de 30 mg/g. Estos sistemas presentan buena exactitud diagnóstica tanto en población general como en pacientes con ERC, su uso está muy difundido en la detección precoz de la nefropatía diabética<sup>34,35</sup>.

### Métodos cuantitativos para proteínas urinarias totales

La cuantificación de proteínas urinarias presenta importantes dificultades debido a la variabilidad tanto en la composición como en la proporción de distintos tipos de proteínas, como así también por la presencia de sustancias no proteicas que pueden interferir en los procesos de medida. Si bien

se han desarrollado una gran cantidad de métodos, muchos fueron abandonados por la inexactitud e imprecisión en los resultados que brindaban. Actualmente los métodos recomendados pertenecen a dos grandes grupos; turbidimétricos y los de fijación a colorantes.

Dentro de los turbidimétricos el cloruro de bencetonio es el de uso más difundido internacionalmente y el de mayor sensibilidad, otros reactivos que pueden emplearse son el ácido tricloroacético y el ácido sulfosalicílico. La sensibilidad es de 10-20mg/l.

De los métodos de fijación a colorantes, existen distintas alternativas como Ponceau-S; azul brillante de Coomassie y rojo de pirogalol. Este último tiene una sensibilidad comprendida entre 40-60 mg/l y en nuestro medio es el que presenta mayor grado de aceptación principalmente por su posibilidad de automatización.

Tanto los métodos turbidimétricos como los de fijación a colorantes presentan diferente sensibilidad analítica para los distintos tipos de proteínas, reaccionando en mayor proporción con la albúmina<sup>36,37</sup>.

Los datos procedentes del Programa de Control Externo de la Calidad (FPCQLC) de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) del año 2009 indican que los coeficientes de variación oscilaron entre 7,7 y 10,5% para los métodos turbidimétricos y 4,5 y 7,7% para los de fijación al colorante rojo de pirogalol<sup>38</sup>.

En Argentina, una encuesta al sector bioquímico, organizada por el Grupo Multidisciplinario conformado por la Sociedad Argentina de Nefrología, la Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina, la Asociación Bioquímica Argentina y la Fundación Bioquímica Argentina indica que los métodos utilizados se distribuyen de la siguiente manera: Rojo de Pirogalol 51.7%, Acido Sulfosalicílico 33.6%, Acido Tricloroacético 3.9% y Cloruro de Bencetonio 10.8%<sup>39</sup>.

Los coeficientes de variación interlaboratorios (CV%) fueron de 26% y 28% para los métodos colorimétricos y turbidimétricos respectivamente. Esta gran variabilidad entre los resultados obtenidos en los diferentes laboratorios puede explicarse por el hecho que no existe actualmente ningún procedimiento de medida definitivo ni material de referencia para la determinación de proteína en orina. La mayor variación afecta, sobre todo, a las concentraciones bajas y es menos importante para las más elevadas, en parte debido a que estas últimas tienen una mayor concentración relativa de albúmina.

### Métodos cuantitativos para albúmina

Los métodos más habituales para medirla son los del inmunoanálisis principalmente turbidimétricos y nefelométricos con límites de detección entre 2 y 10 mg/l, la nefelometría presenta mejor rendimiento analítico<sup>40</sup>.

Se han desarrollado diversos métodos para cuantificar albúmina en orina, incluyendo radioinmunoensayo (RIA), tiras reactivas, enzimoimmunoensayo (ELISA) y cromatografía líquida de alta performance (HPLC). Los datos procedentes

del FPCQLC de la SEQC del año 2009 muestran que el 87,8% de los laboratorios participantes determinan la albúmina en orina mediante métodos turbidimétricos, frente al 12,1% que utilizan métodos nefelométricos. Los métodos de HPLC producen valores más altos con respecto a los métodos de inmunoanálisis ya que detectan formas de albúmina no inmunorreactivas. Distintos programas de control externo de la calidad evidencian que existen diferencias entre los resultados obtenidos por distintos laboratorios y en las unidades de expresión de los mismos<sup>41</sup>. Ello es consecuencia de la inexistencia de un procedimiento analítico de referencia; de un material de referencia internacional; de la presencia en orina de diferentes formas moleculares de la albúmina, tanto en el espécimen como en los calibradores (moléculas fragmentadas, glicosiladas y formas diméricas); de albúmina degradada o no reactiva a los anticuerpos; de las uniones inespecíficas de la albúmina a los tubos utilizados para la recolección del espécimen, así como de los fenómenos de polimerización y fragmentación que se producen durante su almacenamiento y en los procesos de congelación y descongelación de las muestras<sup>42</sup>.

Se está trabajando en la búsqueda de un método de referencia como un método basado en cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas por dilución isotópica como posible candidato<sup>43</sup>. La preparación de un material de referencia con propiedades bien definidas y una concentración correctamente asignada es esencial para el establecimiento de la cadena de trazabilidad de los inmunoensayos de albúmina en orina.

### Diagnóstico diferencial mediante proteínas marcadoras

El desarrollo de ensayos inmunológicos por nefelometría para proteínas específicas en la orina, representa una herramienta adicional que contribuye al diagnóstico diferencial con el propósito de caracterizar la calidad de las proteínas eliminadas. Así se pueden organizar las proteínas en modelos que permiten identificar cuál es el compartimiento del riñón que se encuentra afectado. Los instrumentos actuales aseguran la elevada sensibilidad analítica requerida para medir correctamente las proteínas dentro del rango de referencia normal cuyo límite superior se acerca a 1mg/g de creatinina.

Existen distintos algoritmos diagnósticos<sup>14,44</sup>. En primer lugar en todas las muestras con una concentración de proteínas totales entre 100 y 300 mg/g de creatinina se deben dosar las proteínas marcadoras más sensibles y específicas para la función glomerular y tubular: albúmina y alfa-1microglobulina respectivamente. Si una de estas proteínas está elevada, es necesario profundizar con proteínas marcadoras adicionales para completar la tipificación. En estos casos la proteinuria requiere la determinación de transferrina y de inmunoglobulina IgG para las proteinurias glomerulares y la de la proteína ligadora de retinol y beta-2 microglobulina para las tubulares.

En muestras con hematuria se añade la determinación de alfa-2 macroglobulina para confirmar o excluir una conta-

minación postrenal<sup>14, 45</sup>. Para el caso de proteinurias prerenales el tipo más frecuente es la aparición de cadenas livianas libres monoclonales. Esta situación puede sospecharse cuando el cociente kappa/ lambda es superior a 2.8 o inferior a 1; posteriormente será confirmada o excluida por inmunofijación urinaria<sup>46</sup>.

### Discusión

En la valoración de las proteínas urinarias, la orina de 24 horas es el gold standard, sin embargo existe buena correlación y concordancia de los resultados obtenidos en muestras aleatorias para la relación P/C salvo para proteinurias de rango nefrótico.

Los resultados positivos obtenidos mediante tiras reactivas para el cribado poblacional, requieren siempre confirmación por un método cuantitativo.

Para la medición de albuminuria la primer orina de la mañana es la más adecuada tanto para el cribado como para su monitorización. Las tiras reactivas de elevada especificidad para albúmina presentan demostrada utilidad en la detección de nefropatía diabética.

La gran variabilidad de los resultados entre laboratorios puede explicarse por la inexistencia de procedimientos analíticos de referencia y de un material de referencia internacional y en estos aspectos se centran las futuras líneas de investigación.

En la enfermedad renal, la comprensión del mecanismo fisiopatológico junto al conocimiento exhaustivo de los métodos de análisis disponibles para su estudio, resultan esenciales para prevenir la acumulación de complicaciones responsable de la elevada morbimortalidad de estos pacientes.

### Agradecimientos

A las Dras. Raquel Osatinsky y Nérida Acastello.

### Referencias bibliográficas

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States JAMA. 2007; 298:2038-2047.
- Inserra F, Cornelio C, Daverio S, Diehl S, Samarelli N, Díaz A. Frecuencias relativas de diabetes creatininas elevadas y proteinuria en análisis clínicos de Buenos Aires. Nefrología Argentina 2003; 1:53.
- Iseki K. Chronic kidney disease in Japan. Intern.Med. 2008; 47:681-9.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int. 2007; 72: 247-59.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N.Engl.J.Med. 2004; 351:1296-305.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am.J.Kidney Dis. 2002;39: S1-266.
- Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. Kidney Int 1997; 51: 2-15.
- Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, Dincer HE, Hirsch S. Proteinuria: how to evaluate an important finding. Cleve Clin J Med 2003;70: 535-46.
- Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, Kelly FM, Staples AO, Kaufman E, Wong CS. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. Pediatr Nephrol 2010; 25:1131-1137.
- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics 2000; 105:1242-1249.
- Documento consenso: Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Disponible en: [www.fba.org.ar/ProteinuriaABA-FBA-CUBRA-SAN30082013.pdf](http://www.fba.org.ar/ProteinuriaABA-FBA-CUBRA-SAN30082013.pdf)
- Glasscock RJ. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? Am. J. Nephrol. 2010; 31, 462-465.
- Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Debate: PRO position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? Am. J. Nephrol. 2010; 31, 458-461.
- Regeniter A, Nিকেleit V, Siede W, Scholer A. Interpreting complex urinary patterns with MDI LABLINK: a static evaluation. Clin Chim Acta 200; 297:261-73
- Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, Wilson TW. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. Clin Invest Med. 2009; 1; 32(4):E261-5. Abstract.
- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983; 309:1543-1546.
- Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. J Rheumatol 2004; 31:1557-1559.
- Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu GB, Wang HY. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. Clin Chim Acta 2004; 350:35-39.
- 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; 51:1577-1576.
- Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine

- protein in usual clinical nephrology? *Nephrology* [Carlton] 2006; 11:245-249.
21. Ruiz AC, García Hoqui AC, Maydana MV, Gutiérrez A, Burón M, Migo A, Fernandez AV, Pralong C, De Marco CB, Laporte M. Evaluación del cociente Proteína / Creatinina en orina al azar como estimación de la proteinuria de 24hs: su implementación en el laboratorio. Póster presentado en la Jornada 124º Aniversario del H.I.G.A. "Gral. San Martín". La Plata; 2009.
  22. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:904-909.
  23. Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med* 1991;8:706-711
  24. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJL, de Jong PE, Gansevoort R. First Morning Voids Are More Reliable Than Spot Urine Samples to Assess Microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:436-443.
  25. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw DBakker, SJL, de Jong PE, Gansevoort RT. for the PREVEND Study Group Albuminuria. Assessed From First-Morning-Void Urine Samples Versus 24-Hour Urine Collections as a Predictor of Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Am J Epidemiol* 2008; 168:897-905.
  26. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJL, de Jong PE, de Zeeuw D. Evaluation of Measures of Urinary Albumin Excretion. *Am J Epidemiol* 2006; 164:725-727.
  27. Brinkman JW, De ZD, Duker JJ, Gansevoort RT, Kema IP, Hillege HL, et al. Falsely low urinary albumin concentrations after prolonged frozen storage of urine samples. *Clin Chem* 2005; 51:2181-3.
  28. Brinkman JW, De ZD, Gansevoort RT, Duker JJ, Kema IP, De Jong PE, et al. Prolonged frozen storage of urine reduces the value of albuminuria for mortality prediction. *Clin Chem* 2007; 53:153-154.
  29. Lamb E, Newman D, Price C. Kidney function test. En: Burtis C, Ashwood E, Bruns D. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Saint Louis: Saunders Elsevier 2006
  30. Scotti A, Falkenberg M. Analytical interferences of drugs in the chemical examination of urinary protein. *Clin. Biochem.* 2007; 40: 1074-6.
  31. Ralston SH, Caine N, Richards I, O'Reilly D, Sturrock RD, Capell HA. Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparison of dipstick testing, 24 hour urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47:759-763.
  32. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:769-777.
  33. Welsh Assembly Government. Designed to Tackle Renal Disease in Wales: A National Service Framework [Internet], 2007; [consultado el 10-9-2013]. Disponible en: [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/434/Designed to Tackle Renal Disease in Wales - Eng.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/434/Designed%20to%20Tackle%20Renal%20Disease%20in%20Wales%20-%20Eng.pdf).
  34. Graziani MS, Gambaro G, Mantovani L, Sorio A, Yabarek T, Abaterusso C et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2009; 24: 1490-4.
  35. Guy M, Newall R, Borzomato J, Kalra PA, Price C. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. *Clin Chim.Acta* 2009;399: 54-8.
  36. McElderry LA, Tarbit IF, Cassells-Smith AJ. Six methods for urinary protein compared. *Clin Chem* 1982; 28:356-360.
  37. Nishi HH, Elin RJ. Three turbidimetric methods for determining total protein compared. *Clin Chem* 1985; 31:1377-1380.
  38. Montañez Bermudez R, Gracia García S, Perez Sribas D, Martínez Castela A, Bover Sanjuan J. Documento de consenso: recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011; 31: 331-45.
  39. Encuesta a los Bioquímicos: Evaluación de la Función Renal, uso de fórmulas y determinaciones analíticas involucradas. Grupo Multidisciplinario conformado por la Sociedad Argentina de Nefrología, Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina, la Asociación Bioquímica Argentina y la Fundación Bioquímica Argentina, Noviembre 2012.
  40. Rui Liu, Gang Li, Xiao-Fan Cui, Dong-Ling Zhang, Qing-Hong Yang, Xiao-Yan Mu, and Wen-Jie Pan. Methodological Evaluation and Comparison of Five Urinary Albumin Measurements. *J. Clin. Lab. Anal.* 2011; 25:324-329.
  41. Aakre KM, Thue G, Subramaniam-Haavik S, Bukve T, Morris H, Muller M. Postanalytical external quality assessment of urine albumin in primary health care: an international survey. *Clin Chem* 2008; 54:1630-1636.
  42. Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem* 2004; 50:2286-2291.
  43. Singh R, Crow FW, Babic N, Lutz WH, Lieske JC, Larson TS. A liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantification of urinary albumin using a novel 15N-isotopically labeled albumin internal standard. *Clin Chem* 2007; 53: 540-542
  44. Albadalejo Otón M, Gonzalez Cueva M, Alvarez Lopez R, Martínez Hernández P. Implantación en el laboratorio de un algoritmo para el diagnóstico diferencial de la proteinuria. *An. Med. Interna* 2005; 22: 461-464.
  45. Hofmann W, Schmidt D, Guder W, Edel H. Differentiation of hematuria by quantitative determination of urinary marker proteins. *Klin Wochenschr.* 1991; 69: 68-75.
  46. Bergón Jimenez E, Miravalles González E, Miranda I,

Pastor Perez J. Utilidad del cociente entre las excreciones de proteínas específicas y la excreción de proteína para descartar una proteína de Bence Jones. *Quim Clin* 2002; 21: 444-447.