

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Díaz-Madriz JP, Ortiz-Ureña A, Ramírez-Hernández M, Trejos-Morales K. Analysis of the concordance between the estimated values of creatinine clearance using the Cockcroft-Gault equation and the real value determined in patients from the Hospital Clínica Bíblica. Farm Hosp. 2016;40(1):3-13.
- Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Díaz-Madriz JP, Ortiz-Ureña A, Ramírez-Hernández M, Trejos-Morales K. Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica. Farm Hosp. 2016;40(1):3-13.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

Analysis of the concordance between the estimated values of creatinine clearance using the Cockcroft-Gault equation and the real value determined in patients from the Hospital Clínica Bíblica

Análisis de la concordancia entre los valores estimados de aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y el valor real determinado en pacientes del Hospital Clínica Bíblica

José Miguel Chaverri-Fernández¹, Esteban Zavaleta-Monestel², José Pablo Díaz-Madriz³, Angie Ortiz-Ureña⁴, Mónica Ramírez-Hernández⁵ and Karina Trejos-Morales⁵

¹Department of Pharmacology, Toxicology, and Drug Dependence of the School of Pharmacy, Universidad de Costa Rica. Clinical Pharmacist, Hospital Clínica Bíblica, San José. ²Head of Pharmacy at the Hospital Clínica Bíblica, San José. ³Clinical Pharmacist. Hospital Clínica Bíblica, San José. ⁴Department of Pharmacology, Toxicology and Drug Dependence of the School of Pharmacy, Universidad de Costa Rica. ⁵Intern Students. University of Medical Sciences UCIMED-Hospital Clínica Bíblica. Costa Rica.

Abstract

Objective: to analyze the effect of the modifications in the Cockcroft-Gault equation for creatinine clearance rate determination (CrCl) and its concordance with the real value determined from 24-hours urine collection in a sample of Latin American patients hospitalized in San José de Costa Rica.

Method: an observational, retrospective study, with patients submitted to a 24-hour urine collection test, and who met the inclusion criteria. The real and estimated values of creatinine clearance were determined, and their concordance was measured by applying the Intraclass Correlation Coefficient; a descriptive analysis of data was also conducted.

Results: there were 507 subjects (61% men); their age was described (ME = 60 years SD = 17 years), as well as their height (ME = 1.66 m SD = 0.09 m), current weight (ME = 75 kg SD = 15 kg), body mass index (ME = 27.3 kg/m² SD = 4.76 kg/m²) and endogenous creatinine clearance rates (ME = 69.72 ml/min SD = 33 ml/min). The best concordance with the equation was obtained with current weight values and serum creatinine without rounding.

Conclusions: the application of the Cockcroft-Gault equation that matches more closely the real value is the one that uses current weight and does not round creatinine values below 1 mg/dL. It is suggested to conduct a prospective

Resumen

Objetivo: analizar el efecto de las modificaciones en la fórmula de Cockcroft-Gault en la medición del aclaramiento de creatinina (CrCl) y su concordancia con el valor real calculado con la orina de 24 horas en una muestra de pacientes latinoamericanos hospitalizados en San José de Costa Rica.

Método: estudio observacional, retrospectivo, con pacientes en quienes se midió la creatinina sérica en orina de 24 horas y que cumplieran los criterios de inclusión. Se determinaron los valores de aclaramiento de creatinina reales y calculados, y se estableció la concordancia entre estos, aplicando la prueba del Coeficiente de Correlación Intraclass; se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Resultados: un total de 507 pacientes (61% hombres), de los cuales se describió la edad (*ME = 60 años**DE = 17 años), estatura (*ME = 1,66 metros**DE = 0,09 metros), peso actual (*ME = 75 kg **DE = 15 kg), índice de masa corporal (*ME = 27,3 Kg/m²**DE = 4,76 Kg/m²), y valores de aclaramiento endógeno (*ME = 69,72 ml/min **DE = 33 ml/min). Se obtuvo la mejor concordancia para la fórmula con valores de peso actual y creatinina sérica sin redondeo.

Conclusiones: la aplicación de la fórmula de Cockcroft-Gault que mejor concuerda con el valor real es aquella que utiliza el peso actual y no redondea valores de creatinina inferiores a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.chaverri@ucr.ac.cr (José Miguel Chaverri Fernández).

analysis, determining other variables that could affect CrCl real measures, and to replicate this methodology in specific populations.

*ME: Mean **SD: Standard Deviation.

KEYWORDS

Renal clearance; Creatinine; Clinical Pharmacy Unit; Pharmacokinetics

Farm Hosp. 2016;40(1):3-13

Introduction

Clinical assessment of renal function is essential for the evaluation and treatment of patients, as it allows to determine the likelihood of conducting invasive procedures for diagnosis or treatment, as well as to detect, assess and monitor the renal disease, both chronic and acute; it also allows to approximate the dosing of medications to be used in an effective and safe manner, in the case of products being excreted by the kidneys in a rate above 60%¹⁻⁴. The reason is that the majority of manufacturers of medications with high renal excretion recommend to adjust the dose based on creatinine clearance, in order to reduce any potential toxicities or the appearance of side effects, besides changes in the volume of medication distribution and its binding to plasmatic proteins. However, the final effect will depend ultimately on the metabolic processes suffered by each medication^{5,6}.

One of the best renal function predictors is the Glomerular Filtration Rate (GFR); its normal range varies between 90 and 120 mL/min, and it is reduced at a 10ml/min rate per each 10 years after the age of 40. Its measurement in clinical practice is not easy; direct measurement techniques can be used, or different methods for an approximate measurement through equations using parameters such as serum creatinine, age, ethnicity, gender and height, among others^{1,2,7,8}.

The majority of direct techniques require urine collection during 24 hours, collection of blood samples, or the use of gamma cameras. The clearance of inulin (a polysaccharide which filters freely at glomerular level) is a parameter used to assess GFR. Other methods use the measurement of urea, aminohippuric acid, iotalamate and creatinine with simultaneous administration of cimetidine, and radioactive isotopes, due to the characteristics of filtration experienced by all of them at renal level⁹⁻¹².

Under these circumstances, around eight equations have been created in order to estimate the glomerular filtration rate; the most widely used and accepted in clinical practice are the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and the Cockcroft- Gault equation^{9,13,14}. However, these won't always provide a clear idea of GFR in all patients, specifically in those with advanced age and/or major weight variations^{15,16}. Originally, the MDRD

1 mg/dL. Se sugiere realizar un análisis prospectivo, determinando otras variables que podrían afectar a la medición real del CrCl, y replicar la metodología en poblaciones específicas.

*ME: Media **DE: Desviación Estándar.

PALABRAS CLAVE

Aclaramiento renal; Creatinina; Servicio de Farmacia Clínica; Farmacocinética

Farm Hosp. 2016;40(1):3-13

equation required six variables, which included serum creatinine, albumin, urea nitrogen, gender, age and ethnicity. This was later simplified into four variables, excluding albumin and urea nitrogen. This is the most widely used equation in order to stratify patients according to their renal function^{4,15,17}.

In order to apply the Cockcroft- Gault (C-G) equation, it is required to have the values of weight and age of patients, as well as their gender, and the creatinine concentration in serum, usually obtained through collection of a blood sample. This is because creatinine is an organic compound obtained after creatine degradation (a muscular metabolic product), which is used as a renal function indicator because kidneys will filter it and at the same time excrete it, thus allowing to calculate creatinine clearance (CrCl)¹⁰; Clearance is calculated as follows: $CrCl = 140 - \text{age (years)} \times \text{weight (kg)} / 72 \times \text{serum creatinine (SCr)}$, and all this must be multiplied by 0.85 in the case of a woman. This equation was designed for a person with 72 kg of weight and 1.73m² of body area⁷, and it has been the most widely used in clinical practice due to its ease of use, efficacy, speed, low cost and confirmed validity in order to suggest changes in medication dosing¹⁸.

However, there is ambiguity and controversy regarding the variables used in the C-G equation, because it has not been determined if the equation must use current weight, ideal weight, or omit the weight; moreover, it is widely known that any major variations in the muscular mass of the patient could have a noticeable impact on the serum creatinine value and the final estimated CrCl value. It is suggested that, in patients with low SCr, the value must be rounded to 0.8-1 mg/dl, which could generate underestimations in measurement¹⁹.

There are studies comparing the creatinine clearance measured in 24 hours (24-hour urine) with the clearance estimation using the Cockcroft-Gault equation, modifying the different variables used in the equation (weight and SCr). In some cases, it has been suggested that the best way to calculate the creatinine clearance by using the C-F equation could be to omit the weight or to use the adjusted weight if the patient is obese¹⁹, while other study suggests that current weight must be used for persons with low weight²⁰. In their review published in 2013, Brown and colleagues point out that, in the

Table 1. Overall characteristics of the sample analyzed**Number of patients: 507**

Average age: 60 years (18-103) +/- 17 years

Average height: 1.67m (1.41-1.90) +/- 0.09 m

Average weight: 75 Kg (42-124) +/- 15 kg

Body Mass Index: 27.2 kg/m² (15.9-44.6) +/- 4.7 kg/m²

Gender 311 Male / 196 Female (62-38% respectively)

Proportion of patients for whom serum Cr rounding was applied: 18% (90 patients)

Proportion of patients with low weight defined by their BMI (below 18.5 kg/m²): 1% (5)Proportion of patients with normal weight defined by their BMI (18.5-25 kg/m²): 31.6% (160)Proportion of patients with excess weight defined by their BMI (25-30 kg/m²): 42.4% (215)Proportion of patients with obesity defined by their BMI > 30 kg/m²: 25% (127)

case of weight, the ideal weight and the current weight should be used respectively as lower and upper limits (total weight); all authors reach the conclusion that the real value of serum creatinine should be used without rounding¹⁹⁻²¹. There is currently no information about the Latin American population suggesting how to act and which variables to use for CrCl estimation through the C-G equation, which would improve dose adjustment and the adequate timepoints according to these patients' reality.

The current research project is intended to analyze the variations in CrCl estimated through the C-G equation in a sample of Latin American patients hospitalized at the *Hospital Clínica Bíblica* in San José, Costa Rica, from January, 2010 to November, 2014 (taking into account modifications in the weight and serum creatinine variables), looking for the closest concordance with the creatinine clearance measured during 24 hours (real reported CrCl). Determining the equation with the best concordance with the real value of CrCl will provide a better idea of GFR and renal function; moreover, it will be a guide in order to suggest dose adjustments in those medications which require them. To this aim, the hypothesis put forward was that ideal weight and serum creatinine without rounding are the ideal descriptors to be used for estimating the creatinine clearance by using the Cockcroft-Gault equation.

Methodology

The current observational retrospective study included all those Latin American patients who underwent a 24-hour urine test at the *Hospital Clínica Bíblica* during the period from January, 2010 to November, 2014. Data for this population were obtained through consultations at the Integrated Hospital Management System of the *Hospital Clínica Bíblica* (IHMS); those used for the analysis present a normal behaviour as assessed through the Kolmogorov-Smirnov Test.

The data of patients who met the following inclusion criteria were collected and included:

- 18 years of age or more.
- Weight value as reported in the file.
- Serum creatinine value as reported by the lab.
- Endogenous clearance value as reported by the lab.

The sub-population to be worked upon was applied the following exclusion criteria:

- Endogenous creatinine clearances reported by the lab with values of 140 mL/min or higher.

The respective calculations of serum CrCl were conducted through the C-G equation, applying modifications in the calculation for the weight variable (with real weight, ideal weight, and no weight), and serum creatinine (rounded and without rounding). Then the concordance of said methods of calculation regarding the real value (24 h. CrCl) was determined, by applying the Intraclass Correlation Coefficient (ICC) Test, through the SPSS V.19 software, and with a pre-established 95% Confidence Interval. This test was selected based on its validity to determine between a series of measurements obtained through different methods (instruments or electronic equipment) that or those series which match more closely the real value in analysis.²² Additionally, a descriptive analysis of the population used was also conducted.

The Clinical Research Management of the *Hospital Clínica Bíblica* agreed to the conduction of this study. The adequate ethical management and confidentiality of data of the patients included in the study was guaranteed. No personal details of those patients selected were used or known.

Results

The current study analyzed 507 patients in total: 311 men (61%) and 196 women (39%), with an age ran-

Table 2. Real Endogenous Creatinine Clearance and CrCl calculated through the standard C-G equation and with the introduction of modifications in the weight and serum creatinine variables

Creatinine clearances	Minimum value ml/min	Maximum value ml/min	Average ml/min	Standard Deviation ml/min
Endogenous clearance in 24 hours	2.60	139.20	69.72	33.88
C-G CrCl estimation without using weight + serum creatinine without rounding	5.23	138.87	68.11	32.09
C-G CrCl estimation using current weight + serum creatinine without rounding	5.67	139.91	70.81	33.73
C-G CrCl estimation using ideal weight + serum creatinine without rounding	5.32	127.34	56.53	27.06
C-G CrCl estimation without using weight + rounded serum creatinine	5.23	134.83	62.32	26.06
C-G CrCl estimation using current weight + rounded serum creatinine	5.67	138.89	65.74	30.92
C-G CrCl estimation using ideal weight + rounded serum creatinine	5.32	127.37	52.37	24.42

ge between 18 and 103 years, Mean (ME) = 60 years, Standard Deviation (SD) = 17 years. The height of the participants (used for the estimation of the ideal weight) ranged between 1.41 and 1.90 metres, ME= 1.66 metres, SD= 0.09 metres. Regarding weight, there was a range between 42 and 124 kilos, ME=75 kilos, SD: 15 kilos. The Body Mass Index (BMI) ranged between 15.9 Kg/m² and 44.6 Kg/m², ME= 27.2Kg/m² SD= 4.7 Kg/m². Table 1 shows additional details about the characteristics of the study population.

When conducting the analysis of variables, it was found that the values of serum creatinine reported by the lab ranged between 0.45 and 8.90 mg/dl, ME=1.47 mg/dl SD=1.17mg/dl. The presence of protein in urine was reported in 85% of patients. The reported value of serum creatinine was rounded to 1 mg/dl for 18% of patients, as it was below 0.8 mg/dL, a equation modification previously mentioned. Regarding the volume of urine collected in 24 hours, a ME= 2211 ml, SD=935 ml was obtained.

The endogenous clearance values measured in 24 hours reported by the lab ranged between 2.6 and 139.6 ml/min, ME= 69.72 ml/min SD=33 ml/min. The rest of the maximum, minimum, average, and SD values of the estimated clearances are detailed in table 2.

The Intraclass Correlation Coefficient Test was applied in order to analyze the concordance between the values obtained through 24-hour urine test and the values obtained by applying the C-G equation, with the above mentioned modifications. The best statistical concordance was shown by CrCl using current weight and SCr without rounding: 0.827 (0.798-0.853) CI95%; on the other hand, the lowest concordance was obtained with the CrCl using ideal weight and rounded SCr.

In the case of obese patients as defined by their Body Mass Index (BMI above 30 kg/m²), the best correlation is also obtained when the current weight and creatinine without rounding are used: 0.87 (0.83-0.91) CI95%. This was not calculated for low-weight patients, because these only represent 1% of the sample. Table 3 shows more details regarding the rest of the results obtained after applying this test.

Discussion

Cockcroft-Gault equation is the most widely used formula in clinical practice, due to its ease of use, efficacy, speed and low cost, for renal function assessment. It is also the most widely validated equation to suggest changes in medication dosing¹⁰. Different adjustments in the variables used have been suggested for its clinical implementation; thus, variations in weight were applied in the current study, using current weight, ideal weight, and omitting the weight value in the equation. Variations in serum creatinine values were also applied, which consisted in rounding to the 1 mg/dL value in those cases in which the reported value was lower⁴.

When conducting the creatinine clearance estimation by using the Cockcroft-Gault equation in a Latin American population (Costa Rica), the result obtained was that the equation applied which has the closest concordance with the values obtained through 24-hour assessment is the one which uses the current weight of the patient and does not round creatinine values below 1 mg/dL; the difference in the level of concordance of this equation is very low regarding the case where no weight and no rounded Cr are used. A similar result, and with a good intraclass correlation, is obtained in the case of the specific analysis of obese patients only (BMI above 30

Table 3. Statistical concordance, calculated through the Intraclass Correlation Coefficient (ICC), for the application of the standard C-G equation and with variations in weight and serum creatinine value regarding the endogenous clearance value in 24 hours

Cockcroft-Gault calculation, according to variations in the weight and serum creatinine variables	Statistical concordance	95% Confidence Interval
CrCl without weight / SCr without rounding vs. Endogenous Clearance	0.823	(0.793-0.850)
CrCl current weight / SCr without rounding vs. Endogenous Clearance *	0.827 *	(0.798-0.853) *
CrCl ideal weight / SCr without rounding vs. Endogenous Clearance	0.729	(0.685-0.767)
CrCl without weight / SCr rounded vs. Endogenous Clearance	0.769	(0.731-0.802)
CrCl current weight / SCr rounded vs Endogenous Clearance	0.746	(0.705-0.782)
CrCl ideal weight / SCr rounded vs Endogenous Clearance	0.591	(0.532-0.645)

*Best Concordance

kg/m²), without the mediation of a correction factor in the equation, as suggested by other authors^{19,21}.

The majority of the research articles similar to the current study show that there is concordance when using serum creatinine without variation, because rounding does not improve the predicted clearance; therefore, it would be expected that the behaviour of the Latin American population should coincide with the one found in other latitudes^{4,19,21,22}. On the other hand, this research has not reached the same conclusions regarding weight as other similar research studies; for example, Winter, Gurh and Bergh²¹ suggest the use of current weight in low-weight patients, of ideal weight in normal weight patients, and to add a 0.4 correction factor to their current weight in the case of obese patients. It is suggested that these strategies will result in less biased and more accurate values.

Other researchers, such as Wilhelm and Kale-Pradhan¹⁹, have concluded that the C-G equation is closer to the real creatinine clearance value when weight is removed from the equation, and they point out at the addition of a 0.3-0.4 correction factor upon weight in the case of obese patients.

The differences obtained in the present study regarding other similar studies could be explained by the variability in the studied subjects, and the ethnic differences in the subjects of other research studies. It must also be taken into account that, even though there is a low proportion of patients over 80-year-old (less than 10%), this was not excluded, and there is controversy regarding the reliability of the C-G equation in this specific population^{2,19,23,24}.

Regarding weight, 74% of patients in the current study had a weight close to the ideal (patients with normal weight and/or BMI overweight between 18.5 and 30 kg/m²); and as was previously mentioned for obese patients defined by their Body Mass Index (BMI > 30kg/m²), the best correlation is also obtained when using the current weight variable and the creatinine without roun-

ding 0.87 (0.83-0.91) CI95%. This is a very good correlation, and it does not require an additional common correction factor in each case, a piece of data different to what has been reported in literature^{19,20}.

Another aspect worth mentioning is that it was not possible to know the conditions, special characteristics, or concomitant treatments of the sample selected, which could have an impact on the endogenous value of creatinine clearance. Due to the fact that this was a retrospective data analysis, it was difficult to collect this information, as well as to conduct the correct segmentation and minimization of those biases associated with these variables or characteristics, an aspect which had been taken into account by other similar research studies^{13,14,15,25}. Even so, the number of patients analyzed suggests that the results obtained can have a good statistical potency, which would allow an extrapolation of results to the local population.

It can be concluded that the application of the Cockcroft-Gault equation with the best concordance with the real creatinine clearance value estimated through 24-hour urine is the one using the current weight of patients which does not round creatinine values below 1 mg/dL when these appear; however, it is suggested to conduct similar analyses in a prospective manner, determining other variables which could have an impact on the real measurement of CrCl, as well as to replicate the methodology in specific populations.

Bibliography

1. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. Jun 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 150(9):9 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763564/>
2. Marx GM, Blake GM, Galani E, Steer CB, Harper SE, Adamson KL et al. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004;15(2):291 - 5.

3. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH III. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(5):468–70.
4. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault equation and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011; 31(11):1130-44.
5. Graham J. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev.* [Internet]. Jul 2011 [citado 5 de Mayo 2014]; 32(2):81-88. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100285/pdf/cbr_32_2_81.pdf
6. Drion I, Joosten H, Dikkeschei LD, Groenier KH, Bilo HJ. eGFR and creatinine clearance in relation to metabolic changes in an unselected patient population. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(7): 722-7.
7. Murillo-Godínez G. La fórmula de Cockcroft-Gault. *Rev Med IMSS*[Internet]. Jul 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 43(1): 69-70. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1256:la-formula-de-cockcroft-gault&Itemid=642
8. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*[Internet]. Ene 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 20(9): 1791–8. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/9/1791.long>
9. Ali A, Asif N, Rais Z. Estimation of GFR by MDRD Formula and Its Correlation to Cockcroft-Gault Equation in Five Stages of Chronic Kidney Disease. *O J Neph.*[Internet]. Jul 2013 [citado 5 de Mayo 2014]; 3(1):37-40. Disponible en:<http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=29070>
10. Botev R, Mallié JP, Couchoud C, Schüek O, Fauvel JP, Wetzels JF, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft–Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(5): 899–906.
11. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez-Vañó R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft-Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrología* [Internet]. Ago 2006 [citado 5 de Mayo 2014]; 26(5):615-18. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-concordancia-entre-las-formulas-cockcroft-gault-del-estudio-mdrd-estimar-X021169950602027X>
12. Zanooco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment of Estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra.* 2012; 2(1): 293-302.
13. Van Denventer HE, George JA, Paikier JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem.* 2008; 54(7): 1197-1202.
14. Rodrigues Ferreira-Filho S, Caetano Cardoso C, Vieira de Castro LA, Mendes Oliveira R, Rodrigues Sá R. Comparison of Measured Creatinine Clearance and Clearances Estimated by Cockcroft-Gault and MDRD Formulas in Patients with a Single Kidney. *Int J Nephrol.* 2011; Article ID 626178, 4 páginas.
15. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* [Internet] Ene 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 66(7):642–8. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/66/7/642>
16. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and new CDK-EPI formulas in relation to GFR, age and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.*[Internet] Jul 2010 [citado 5 de Mayo 2014];5(10):1003-9. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/6/1003>
17. Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(2):154–61.
18. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(2): 459-66.
19. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011; 31(7):658–64.
20. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(7):604-12.
21. Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation. *Ann Pharmacother.* 2013; 47(7-8):1039-44.
22. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo Atucha E, Faullín Fajardo J. Procedimientos descriptivos en: *Bioestadística amigable Tercera Edición.* Barcelona, España: Editorial Elsevier; 2014. p 13-63
23. Dooley MJ, Singh S, Rischin D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *Br J Cancer.* 2004; 90(5): 991–5.
24. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int.* 2004; 65(2):649–53.
25. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing.* 2006; 35(2): 121–6.
26. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer.* 2001; 84(4): 452–9.

Introducción

La valoración clínica de la función renal es esencial para la evaluación y tratamiento de los pacientes pues permite determinar si es factible realizar procedimientos invasivos de diagnóstico o terapéuticos, así como detectar, evaluar y monitorizar la enfermedad renal tanto crónica como aguda; permite además aproximar la dosis de medicamentos a utilizar de manera efectiva y segura en el caso de productos que se excreten en más de

un 60% por la vía renal¹⁻⁴. Esto por cuanto la mayoría de los fabricantes de medicamentos de alta excreción renal recomiendan realizar ajustes de dosis basados en el aclaramiento de creatinina con el fin de disminuir las posibilidades de toxicidad o la manifestación de efectos secundarios, además de cambios en el volumen de distribución del medicamento y su unión a proteínas plasmáticas. No obstante, el efecto final dependerá de manera definitiva de los procesos metabólicos que sufra cada medicamento^{5,6}.

Tabla 1. Características generales de la muestra analizada**Número de pacientes: 507**

Edad promedio 60 años (18-103) +/- 17 años

Estatura promedio 1,67m (1,41-1,90) +/- 0,09 m

Peso promedio 75 Kg (42-124) +/- 15 kg

Índice de masa corporal 27,2 kg/m² (15,9-44,6) +/- 4.7 kg/m²

Genero 311 Hombre / 196 Mujeres (62-38% respectivamente)

Proporción de pacientes en los que se aplicó redondeo de Cr sérica 18% (90 pacientes)

Proporción de pacientes con bajo peso definido por su IMC (inferior a 18,5 kg/m²) : 1% (5)Proporción de pacientes con peso normal definido por su IMC (18,5-25 kg/m²): 31,6% (160)Proporción de pacientes con sobrepeso definido por su IMC (25-30 kg/m²): 42,4% (215)Proporción de pacientes con obesidad definido por su IMC superior a 30 kg/m² : 25% (127)

Uno de los mejores predictores de la función renal es la tasa de filtración glomerular (TFG), cuyo rango normal oscila entre 90 y 120 mL/min, y disminuye a una velocidad de 10ml/min por cada 10 años luego de los 40 años. Su medición en la práctica clínica no es sencilla; pueden usarse técnicas de medición directa o diferentes métodos para aproximarla mediante fórmulas que utilizan parámetros como la creatinina sérica, edad, raza, género y talla, entre otros^{1,2,7,8}.

La mayoría de las técnicas directas requieren la recolección de orina durante 24 horas, toma de muestra sanguíneas o el uso de gamma cámaras. El aclaramiento de inulina (un polisacárido que se filtra libremente a nivel glomerular) es un parámetro que se utiliza para evaluar la TFG. Otros métodos usan mediciones de urea, ácido paraaminohipúrico, iotalamato y creatinina con administración simultánea de cimetidina, e isótopos radioactivos, debido a las características de filtración que todos ellos sufren a nivel renal⁹⁻¹².

Bajo estas circunstancias se han creado alrededor de ocho fórmulas que permiten estimar la tasa de filtración glomerular, siendo la fórmula simplificada de la modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD) y la fórmula de Cockcroft- Gault (C-G) las más utilizadas y aceptadas en la práctica clínica^{9,13,14}. A pesar de ello, no siempre suministran una idea clara de la TFG en todos los pacientes, específicamente en los de edad avanzada y/o con variaciones importantes de peso^{15,16}.

La fórmula de MDRD originalmente requería de seis variables, las cuales incluían creatinina sérica, albúmina, nitrógeno ureico, género, edad y raza. Después se logró simplificar a cuatro variables, excluidas la albumina y el nitrógeno ureico. Esta fórmula es la más utilizada para estratificar a los pacientes de acuerdo con su función renal^{4,15,17}.

En el caso de la fórmula de Cockcroft- Gault (C-G) para su aplicación se requiere contar con el valor del peso y edad del paciente, así como su género, además la concentración sérica de creatinina, usualmente obtenida mediante la toma de una muestra sanguínea. Esto por

cuanto la creatinina es un compuesto orgánico que se obtiene tras la degradación de la creatina (producto metabólico muscular) y que se utiliza como indicador de la función renal pues los riñones la filtran y al mismo tiempo la excretan, permitiendo así estimar el aclaramiento de creatinina (Clcr)¹⁰; el aclaramiento se calcula de la siguiente manera: $Clcr = 140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatinina sérica (Crs)}$, todo lo anterior multiplicado por 0.85 en el caso de una mujer; la fórmula fue diseñada para una persona de 72 kg de peso y 1.73m² de superficie corporal⁷, ha sido la más utilizada en la práctica clínica debido su sencillez, eficacia, rapidez, bajo costo y validez comprobada para sugerir cambios en la dosificación de medicamentos¹⁸.

A pesar de ello existe ambigüedad y controversia respecto a las variables utilizadas en la fórmula C-G, ya que no se ha establecido si la fórmula debe utilizar el peso actual, el peso ideal u omitir el peso; además, es conocido que si existen variaciones importantes de la masa muscular del paciente podrían verse notablemente afectados el valor de creatinina sérica y el valor final de Clcr calculado. Se sugiere que en pacientes con Crs bajas el valor debe redondearse a 0.8-1 mg/dl, lo cual podría generar subestimaciones de la medición¹⁹.

Existen estudios que han comparado el aclaramiento de creatinina medido en 24 horas (orina en 24 horas) contra el cálculo del aclaramiento usando la fórmula de Cockcroft-Gault modificando las diferentes variables utilizadas en la fórmula (peso y Crs). En algunos casos se ha sugerido que la mejor forma de calcular el aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de C-G es omitiendo el peso o usar el peso ajustado si el paciente es obeso¹⁹, mientras que otro estudio sugiere que en personas con bajo peso se debe utilizar el peso actual, en el caso de los pacientes obesos lo recomendado es utilizar el peso ajustado²⁰; Brown y colaboradores señala en la revisión publicada en el año 2013 que deberían tomarse como límites (inferiores y superiores) en el caso del peso, al peso ideal y peso actual respectivamente (peso total); todos los autores concluyen que se debe de utilizar el valor real

Tabla 2. Aclaramiento de Creatinina endógena real y calculados a través de la fórmula de C-G estándar y con la introducción de modificaciones en las variables de peso y creatinina sérica

Aclaramientos de Creatinina	Valor Mínimo ml/min	Valor Máximo ml/min	Promedio ml/min	Desviación estándar ml/min
Aclaramiento endógeno en 24h	2,60	139,20	69,72	33,88
Aproximación CLcr C-G sin utilizar peso + creatinina sérica sin redondeo	5,23	138,87	68,11	32,09
Aproximación CLcr C-G utilizando peso actual + creatinina sérica sin redondeo	5,67	139,91	70,81	33,73
Aproximación CLcr C-G utilizando peso ideal + creatinina sérica sin redondeo	5,32	127,34	56,53	27,06
Aproximación CLcr C-G sin utilizar peso + creatinina sérica redondeada	5,23	134,83	62,32	26,06
Aproximación CLcr C-G utilizando peso actual + creatinina sérica redondeada	5,67	138,89	65,74	30,92
Aproximación CLcr C-G utilizando peso ideal + creatinina sérica redondeada	5,32	127,37	52,37	24,42

de la creatinina sérica sin redondear¹⁹⁻²¹. Actualmente se carece de información en la población latinoamericana que sugiera cómo actuar y qué variables se deben utilizar para el cálculo de Clcr mediante la fórmula de C-G, lo cual mejoraría los ajustes de dosis en los momentos adecuados según la realidad del paciente.

El presente proyecto de investigación pretende analizar las variaciones del Clcr calculado mediante la fórmula de C-G en una muestra de pacientes latinoamericanos internados en el Hospital Clínica Bíblica de San José, Costa Rica durante el período de Enero del 2010 a Noviembre del 2014 (tomando en cuenta modificaciones en las variables peso y creatinina sérica), buscando la mejor aproximación con respecto al aclaramiento de creatinina medido en 24 horas (Clcr real reportado). La determinación de la fórmula con mejor concordancia respecto al valor real de Clcr suministrará una mejor idea de la TFG y la función renal, además de ser una guía para sugerir ajustes en la dosificación de los medicamentos que así lo requieran. Para ello se planteó como hipótesis que el peso ideal y la creatinina sérica sin redondeo son los descriptores ideales a utilizar en la estimación del aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Metodología

El presente estudio observacional de tipo retrospectivo se seleccionaron todos aquellos pacientes latinoamericanos a los cuales se les realizó un análisis de orina en 24 horas en el Hospital Clínica Bíblica durante el período de Enero del 2010 a Noviembre del 2014. Los datos de esta población fueron obtenidos a través de consultas al Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria del Hospital Clínica Bíblica (SIGH), los utilizados en el análisis presen-

tan un comportamiento normal valorado por el test Kolmogorov-Smirnov.

Se recolectaron e incluyeron los datos de los pacientes cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Edad superior a los 18 años
- Valor de peso reportado en el expediente
- Valor de creatinina sérica reportado por el laboratorio
- Valor de aclaramiento endógeno reportado por el laboratorio

A la subpoblación a trabajar se le aplicó el siguiente criterio de exclusión:

- Aclaramientos endógenos de creatinina sérica reportados por el laboratorios con valores mayores o iguales a 140 mL/min.

Se realizaron los cálculos respectivos del Clcr sérica mediante la fórmula de C-G, aplicando modificaciones en el cálculo para las variables peso (con peso real, peso ideal y sin peso) y creatinina sérica (redondeada y sin redondear) se procedió a establecer la concordancia de dichas formas de cálculo con respecto al valor real (Clcr 24H) aplicando la prueba del Coeficiente de Correlación Intraclase, conocido como ICC por sus siglas en inglés, mediante el software SPSS V.19, y un intervalo de confianza preestablecido de un 95%; la selección de esta prueba se basa en su validez para determinar entre una serie de mediciones obtenidas mediante diferentes métodos (instrumentos o equipos electrónicos) aquella o aquellas series que más se acercan al valor real en análisis²². Adicionalmente se realizó un análisis descriptivo de la población utilizada.

Para la elaboración del presente estudio se contó con el consentimiento de la Dirección de Investigación Clínica del Hospital Clínica Bíblica. Se garantiza el mane-

Tabla 3. Concordancia estadística, calculada mediante prueba ICC, para la aplicación de la fórmula de C-G estándar y con variaciones en peso y valor de creatinina sérica en relación con el valor de aclaramiento endógeno en 24 horas

Calculo de Cockcroft-Gault, según variantes en las variables peso y creatinina sérica	Concordancia estadística	Intervalo de confianza 95%
Clcr sin peso / Crs sin redondeo vs Aclaramiento Endógeno	0,823	(0,793-0,850)
Clcr peso actual / Crs sin redondeo vs Aclaramiento Endógeno*	0,827 *	(0,798-0,853)*
Clcr peso ideal / Crs sin redondeo vs Aclaramiento Endógeno	0,729	(0,685-0,767)
Clcr sin peso / Crs redondeada vs Aclaramiento Endógeno	0,769	(0,731-0,802)
Clcr peso actual / Crs redondeada vs Aclaramiento Endógeno	0,746	(0,705-0,782)
Clcr peso ideal / Crs redondeada vs Aclaramiento Endógeno	0,591	(0,532-0,645)

*Best Concordance

jo adecuado ético y la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio. No se utilizó ni se conoce ningún dato personal de los pacientes seleccionados.

Resultados

En el presente trabajo se analizaron un total de 507 pacientes, de los cuales 311 eran hombres (61%) y 196 mujeres (39%), con edades que oscilaban entre los 18 y los 103 años de edad, Media (ME) = 60 años, Desviación Estándar (DE) = 17 años. Las estaturas (utilizadas para el cálculo de peso ideal) de los participantes oscilaron entre 1,41 y 1,90 metros, ME= 1,66 metros DE= 0,09 metros. En el caso de los pesos estos se encontraban entre los 42 y 124 kg, ME=75 kg DE= 15kg. El índice de masa corporal (IMC) osciló entre 15,9 Kg/m² y 44,6 Kg/m², ME= 27,2 Kg/m² DE= 4,7 Kg/m². En la tabla 1 se amplían detalles sobre las características de la población en estudio.

Al realizar el análisis de variables se encontró que los valores de creatinina sérica reportados por el laboratorio oscilaron entre 0,45 y 8,90 mg/dl, ME=1,47 mg/dl DE=1,17 mg/dl. Un 85% de los pacientes tenían reportes de presencia de proteína en orina. A un 18% de los pacientes se les redondeó el valor reportado de creatinina sérica a 1 mg/dl por estar debajo de 0,8 mg/dL, modificación en la fórmula mencionada previamente. Respecto al volumen de orina recolectado en 24 horas se obtuvo una ME= 2211 ml DE=935 ml.

Los valores de aclaramiento endógenos medidos en 24 horas reportados por el laboratorio oscilaron entre 2,6 y 139,6 ml/min, ME= 69,72 ml/min DE=33 ml/min. El resto de los valores máximos, mínimos, promedios y DE de los aclaramientos calculados se detallan en la tabla 2

Para analizar la concordancia entre los valores obtenidos mediante el análisis de la orina de 24 horas y los valores obtenidos mediante la aplicación de la fórmula de C-G, con las modificaciones indicadas, se aplicó la prueba de coeficiente de correlación intraclase. La mejor concordancia estadística la mostró el Clcr utilizando el peso actual y la Crs sin redondeo 0,827 (0,798-0,853)

IC95%, por su parte la concordancia más baja la obtuvo el Clcr utilizando el peso ideal y la Crs redondeada.

En el caso de pacientes obesos definidos por su Índice de Masa Corporal (IMC, superior a 30 kg/m²) la mejor correlación se obtiene también cuando se utilizan las variables peso actual y la creatinina sin redondeo 0,87 (0,83-0,91) IC95%. No se calculó para pacientes con bajo peso ya que los mismos solo representan solamente un 1% de la muestra. Más detalles con respecto al resto de los resultados obtenidos luego de la aplicación de esta prueba se detallan en la tabla 3.

Discusión

La fórmula de Cockcroft-Gault es la más utilizada en la práctica clínica, debido a su sencillez, eficacia, rapidez y bajo costo para la evaluación de función renal; es también la fórmula más ampliamente validada para sugerir cambios en la dosificación de medicamentos¹⁰. Para su aplicación clínica se han sugerido diferentes ajustes en las variables utilizadas; así, en el presente estudio se aplicaron variaciones en el peso, usando el peso actual, el peso ideal, y omitiendo el valor de peso en la fórmula, además de variaciones en los valores de creatinina sérica, las cuales consistieron en la aplicación de un redondeo al valor de 1 mg/dL en aquellos casos en que se hallara un valor reportado menor a este⁴.

Al realizar el cálculo del aclaramiento de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault en una población latinoamericana (Costa Rica), se obtuvo que la aplicación de la fórmula que concuerda de una manera más cercana con los valores obtenidos mediante la valoración de la orina de 24 horas es aquella que utiliza el peso actual del paciente y que no aplica redondeo a valores de creatinina menores a 1 mg/dL; la diferencia en el nivel de concordancia de esta fórmula es muy pequeña con respecto al caso en el que no utiliza el peso y Cr sin redondear. Un resultado similar y con una buena correlación intraclase se obtiene en el caso del análisis particular de solo los pacientes obesos (IMC superior a 30 kg/m²), esto sin que medie un factor de corrección en la fórmula como proponen otros autores¹⁹⁻²¹.

En la mayoría de los artículos de investigaciones similares al presente estudio se refleja que hay concordancia al utilizar la creatinina sérica sin variación, ya que el redondeo no mejora la predicción del aclaramiento, por lo que se podría esperar que el comportamiento de la población latinoamericana mantenga el mismo comportamiento encontrado en otras latitudes^{4,19,21,22}. Por otro lado en la presente investigación no se llegan a las mismas conclusiones con respecto al peso con respecto a otras investigaciones similares; por ejemplo Winter, Gurh y Bergh²¹ sugieren la utilización del peso actual en pacientes con bajo peso, el peso ideal en los pacientes con peso normal y adicionar un factor de corrección de 0.4 sobre su peso actual en el caso de pacientes obesos, se sugiere que estas estrategias producen valores menos sesgados y más precisos.

Otros investigadores, como Wilhelm, y Kale-Pradhan¹⁹, concluyen que fórmula de C-G se acerca más al valor de aclaramiento de creatinina real cuando se elimina el peso de la fórmula y señalan la adición de un factor de corrección sobre el peso de 0.3-0.4 en el caso de pacientes obesos.

Las diferencias obtenidas en el presente estudio en relación con otros similares se podrían explicar por la variabilidad en los sujetos de estudio y las diferencias étnicas en los sujetos de otras investigaciones. Se debe tomar en cuenta también que a pesar que la proporción de pacientes mayores de 80 años es pequeña (menor a 10%) esta no se excluyó y existe controversia acerca de la fiabilidad de la fórmula de C-G en esta población específica^{2,19,23,24}.

Con respecto al peso, un 74% de los pacientes del presente trabajo tenían pesos cercanos al ideal (pacientes con peso normal y/o sobrepeso IMC entre 18,5-30 kg/m²); y como se señaló anteriormente para pacientes obesos definidos por su Índice de Masa Corporal (IMC, superior a 30 kg/m²) la mejor correlación se obtiene también cuando se utilizan las variables peso actual y la creatinina sin redondeo 0,87 (0,83-0,91) IC95%. Esta es una muy buena correlación y no requiere la adición de un factor de corrección común en cada caso, dato diferente a lo reportado en la literatura^{19,20}.

Otro aspecto importante de señalar es que no fue posible conocer patologías, características especiales o tratamientos concomitantes en la muestra seleccionada que pudieran afectar el valor endógeno de aclaramiento de creatinina, esto debido a que al ser un análisis retrospectivo de los datos se dificultó recolectar esa información así como poder realizar la correcta segmentación y minimización de los sesgos asociados a estas variables o características, aspecto que sí fue tomado en cuenta por otras investigaciones similares^{11,13,14,15,25}; aun así el número de pacientes analizado sugiere que los resultados obtenidos pueden tener un buen poder estadístico, lo cual permitiría la extrapolación de los resultados a la población local.

Puede concluirse que la aplicación de la fórmula de Cockcroft-Gault que mejor concuerda con el valor real de aclaramiento de creatinina calculado con la orina de 24 horas es aquella que utiliza el peso actual del paciente y no redondea valores de creatinina menores a 1 mg/dL cuando estos se presentan; no obstante, se sugiere realizar un análisis similar de manera prospectiva, determinando otras variables que podrían afectar la medición real del Clcr, así como replicar la metodología en poblaciones específicas.

Bibliografía

1. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. Jun 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 150(9):9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763564/>
2. Marx GM, Blake GM, Galani E, Steer CB, Harper SE, Adamson KL et al. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann. Oncol.* 2004; 15(2):291 - 5.
3. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH III. Continuing the use of the Cockcroft-Gault equation for drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86(5):468-70.
4. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault equation and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011; 31(11):1130-44.
5. Graham J. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev.* [Internet]. Jul 2011 [citado 5 de Mayo 2014]; 32(2):81-88. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3100285/pdf/cbr_32_2_81.pdf
6. Drion I, Joosten H, Dikkeschei LD, Groenier KH, Bilo HJ. eGFR and creatinine clearance in relation to metabolic changes in an unselected patient population. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(7): 722-7.
7. Murillo-Godínez G. La fórmula de Cockcroft-Gault. *Rev Med IMSS* [Internet]. Jul 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 43(1): 69-70. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_multicategories&view=article&id=1256:la-formula-de-cockcroft-gault&Itemid=642
8. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. Ene 2005 [citado 5 de Mayo 2014]; 20(9): 1791-8. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/20/9/1791.long>
9. Ali A, Asif N, Rais Z. Estimation of GFR by MDRD Formula and Its Correlation to Cockcroft-Gault Equation in Five Stages of Chronic Kidney Disease. *O J Neph.* [Internet]. Jul 2013 [citado 5 de Mayo 2014]; 3(1):37-40. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=29070>
10. Botev R, Mallié JP, Couchoud C, Schüick O, Fauvel JP, Wetzels JF, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(5): 899-906.
11. Gimeno JA, Lou LM, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez-Vañó R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft-Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrología* [Internet]. Ago 2006 [citado 5 de Mayo 2014]; 26(5):615-18. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-concordancia-entre-las-formulas-cockcroft-gault-del-estudio-mdrd-estimar-X021169950602027X>

12. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment of Estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra*. 2012; 2(1): 293-302.
13. Van Denventer HE, George JA, Paikier JE, Becker PJ, Katz JJ. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem*. 2008; 54(7): 1197-1202.
14. Rodrigues Ferreira-Filho S, Caetano Cardoso C, Vieira de Castro LA, Mendes Oliveira R, Rodrigues Sá R. Comparison of Measured Creatinine Clearance and Clearances Estimated by Cockcroft-Gault and MDRD Formulas in Patients with a Single Kidney. *Int J Nephrol*. 2011; Article ID 626178, 4 páginas.
15. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm*. [Internet] Ene 2009 [citado 5 de Mayo 2014]; 66(7):642-8. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/66/7/642>
16. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD and new CDK-EPI formulas in relation to GFR, age and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Internet] Jul 2010 [citado 5 de Mayo 2014]; 5(10):1003-9. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/6/1003>
17. Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66(2):154-61.
18. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(2): 459-66.
19. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(7):658-64.
20. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(7):604-12.
21. Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(7-8):1039-44.
22. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo Atucha E, Faulin Fajardo J. Procedimientos descriptivos en: *Bioestadística amigable Tercera Edición*. Barcelona, España: Editorial Elsevier; 2014.p 13-63
23. Dooley MJ, Singh S, Rischin D. Rounding of low serum creatinine levels and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients. *Br J Cancer*. 2004; 90(5): 991-5.
24. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int*. 2004; 65(2):649-53.
25. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing*. 2006; 35(2): 121-6.
26. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer*. 2001; 84(4): 452-9.