

ARTÍCULO ESPECIAL**TASA DE FILTRACION GLOMERULAR MEDIDA Y ESTIMADA.
(PARTE II)
AJUSTE A SUPERFICIE CORPORAL***MEASURED AND ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE. (PART II)
ADJUSTMENT TO BODY SURFACE AREA*

Jaime Pérez Loredó†, Carlos A. Lavorato (1), Armando Luis Negri (2).

1) Universidad Católica Argentina, Buenos Aires

2) Universidad del Salvador, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (1) Pág 34-47

RESUMEN

Una pérdida de la mitad de la masa renal no necesariamente tendrá la mitad de la tasa de filtración glomerular (TFG), es decir, no hay una correlación exacta entre la reducción de masa renal y la pérdida de función renal.

La (TFG) es un índice necesario para diagnóstico, seguimiento de pacientes con deterioro de la función renal, chequeos epidemiológicos, ajuste de dosis de drogas nefrotóxicas o de eliminación renal, estadificación de la enfermedad renal crónica, etc.

PALABRAS CLAVE: tasa de filtración glomerular; función renal; ecuaciones de estimación

ABSTRACT

Loss of half renal mass does not necessarily correspond to half of glomerular filtration rate (GFR), meaning that there is not an exact correlation between renal mass reduction and loss of renal function.

The GFR is a necessary index for: diagnosis; follow-up of patients with renal injury; epidemiological controls; nephrotoxic drugs dose adjustment or renal elimination drugs; chronic renal disease stratification, etc.

KEYWORDS: glomerular filtration rate; renal function; estimating equations

Ajuste a superficie corporal

El ajuste de la Tasa de Filtración Glomerular a la superficie $1,73 \text{ m}^2$ sigue como objeto de debate. A lo largo del tiempo, diversas ecuaciones de funciones biológicas, fueron corregidas con distintos parámetros como altura, peso corporal, peso ideal, masa corporal magra, agua corporal total, volumen plasmático, volumen extracelular y finalmente con la superficie corporal, "Ley de la Superficie".

La TFG varía con el peso y la altura por ello se aceptó que la misma debería ajustarse al tamaño corporal y así, desde 1928 se divide por la superficie corporal y se ajusta a $1,73 \text{ m}^2$. Es la *TFG relativa*, para diferenciarla de la TFG no corregida a superficie que es la *TFG absoluta*. La *TFG relativa*, con el Clearance de Creatinina ajustado con la superficie corporal del paciente y expresado frente a la superficie de una persona de tamaño medio usando la expresión $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, permite comparar resultados entre individuos de diferente tamaño. A nuestros días, la mayor parte de los adultos tiene una superficie corporal que acerca a $1,70 (1,6-1,9) \text{ m}^2$ y en ellos la corrección a $1,73$ puede dar diferencias no mayores al 5% respecto al clearance no ajustado. Pero en los sujetos obesos o muy delgados la corrección a superficie media es de bastante mayor significado.

La corrección a una superficie corporal es-

tándar de $1,73\text{m}^2$, para reducir la influencia de las variables del paciente se inicia con McIntosh en 1928⁶⁴ que consideró estudios de Dreyer y otros⁶⁵, de 1913, que definían la relación de la volemia de mamíferos con la superficie corporal reemplazando con ello al porcentaje del peso corporal y entonces refirió que el volumen sanguíneo humano era paralelo a la superficie corporal. McIntosh también recordó a Taylor, Drury y Addis⁶⁶, quienes en 1923 mostraron que el peso de los riñones se correlacionaba más proporcionalmente a la superficie que al peso corporal y entonces empleó la relación con la superficie corporal.

$$\frac{\text{área normal de superficie}}{\text{área del sujeto}}$$

MacKay⁶⁷ en 1932 también adhirió a ello y desde entonces se aceptó como $1,73$ metro cuadrado la superficie media de hombres y mujeres de 25 años al usar las tablas de Baldwin y Wood publicadas por Fisk y Crawford⁶⁸ en 1923 y 1927.

Pero ya antes de McIntosh, Max Rubner⁶⁹ en Alemania en 1883 había introducido la hipótesis de la superficie al referir que la magnitud del metabolismo relacionaba a la superficie corporal (Producción en ayuno 1000 Kilocalorías/metro cuadrado/día).

En la actualidad, la superficie corporal es la referencia generalmente usada para ajustar al calcular dosis de drogas oncológicas, gasto cardíaco, ajustar ecuaciones, metabolismo basal, etc. La corrección a superficie del Clearance de Creatinina emplea la siguiente fórmula:

$$\text{Clearance de Creatinina, mL/min/1,73 m}^2 = \frac{\text{Clearance} \times 1,73\text{m}^2}{\text{área del sujeto}}$$

Nota: Área = Superficie Corporal

El Clearance de Creatinina *relativo* se expresa también como:

$$\text{Cl Cr mL} \cdot \text{min}^{-1} (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$$

$$\frac{\text{mL}}{\text{min}} / 1,73 \text{ m}^2$$

$$\text{Clearance de Creatinina relativo} = \frac{\text{Cr orina} \cdot \text{Vol. urinario} \cdot 1,73\text{m}^2}{\text{Cr sangre} \cdot \text{superficie corporal m}^2}$$

Clearance de creatinina relativo, *militros/minuto*.

Creatinina en orina en *mg/dl*.

Volumen de orina en *ml*.

Creatinina en sangre en *mg/dl*.

Como dijéramos, el Clearance de Creatinina *corregido* a la superficie corporal. Sin la corrección, es el clearance *absoluto*.

Se publicaron diferentes ecuaciones para conocer la superficie corporal. En 1879 Meeh⁷⁰ estimó la superficie corporal a partir del peso corporal con figuras geométricas, mediciones directas (planimetría) y aceptando una ley que refiere que los elementos sólidos tienen una superficie proporcionada a la potencia $2/3$ de sus volúmenes y masa corporal, importando el valor de una constante k .

$$\text{Superficie} = 0,1053 \cdot \text{peso}^{2/3}$$

En 1916 los hermanos Dubois⁷¹ recubriendo el cuerpo con trozos de papel manila definieron su fórmula con peso y altura. Válida para humanos pero no para animales.

$$\text{Superficie} = 0,007184 \cdot \text{peso}^{0,425} \cdot \text{Altura}^{0,725}$$

Esta ecuación es la más conocida y empleada aunque hipoestima en obesos un 3 a 5, o aún hasta el 20%.

Para conocer la superficie corporal a lo largo de los años, hubo múltiples otras ecuaciones posteriores a la de Dubois como las de: Faber y Melcher⁷² - niños -, Boyd⁷³, Stevenson⁷⁴ - en chinos -, Banerjee y Sen⁷⁵, Banerjee y Bhattacharya⁷⁶ - en indios -, Fujimoto⁷⁷ - en japoneses -, Gehan y George⁷⁸, Nwoye⁷⁹ - en africanos -, Shuter y Aslani⁸⁰, Livingston y Lee⁸¹ - en obesos -, Tikuisis⁸², Nwoye y Al-Sheri⁸³ - en árabes -, sin mencionar al total de las existentes.

Una ecuación sencilla para estimar la superficie corporal es la de Mosteller⁸⁴:

$$\text{Sup. corporal m}^2 = \sqrt{\text{talla (cm)} \cdot \text{peso (Kg)} / 3600}$$

Otra ecuación empleada con frecuencia es la Haycock⁸⁵, útil para conocer la superficie en niños y adultos.

$$\text{Sup.corporal}=0,024265*\text{peso}^{0,5378}*\text{altura}^{0,3964}$$

Todas las ecuaciones para superficie corporal, en general se basan en el peso y la altura. Más recientemente Yu⁸⁶, en el año 2010, desarrolla una ecuación por escaneo corporal tridimensional, con 16 superficies de partes corporales.

$$\text{Sup.corporal}=0,00713989*\text{peso}^{0,4040}*\text{altura}^{0,7437}$$

Esta ecuación fue efectuada con 135 individuos, estratificada en 5 alturas y 3 pesos, unificando ambos géneros. Tendría un error poco menor que el de Dubois de 1916, pero puede tener una mayor aplicación en la estimación de la superficie en pacientes quemados.

La ecuación de Costeff⁸⁷ para superficie no incluye potencias haciendo sencillo su uso.

$$\frac{4*\text{peso (Kg)}+7}{90+\text{peso (Kg)}}$$

Verbraecken⁸⁸ en el 2006 afirmó que en general existe correlación entre todas estas ecuaciones y sin mayores ventajas sobre la de Dubois. En chicos son preferibles las de Haycock y Mosteller. Para animales se emplean las de Smuts, Lee, Kleiber, Mitchell, Lee y Fox, Brody, que utilizan el peso y diferentes constantes.

Muchos resultados son indexados a la Superficie Corporal al corregir multiplicando el resultado por 1,73 m² y dividiéndolo por la Superficie del enfermo. Pero la superficie depende de peso y altura y ante una misma altura hay diferencias en función del peso. Una persona por ser obesa o extremadamente obesa o a la inversa muy delgada, tendría una superficie muy distinta a otra de igual altura pero de peso normal, disminuyendo o incrementando el resultado final.

El valor de superficie promedio normal, a nuestros días, es probablemente mayor que 1,73 m², aún de 2,00 m² o más, pero cambiar el valor de la referencia significaría una influencia problemática en epidemiología, drogas ajustadas a 1,73, etc.

Está demostrado que la grasa no participa de

fenómenos metabólicos y se sabe que la altura es proporcional al peso ideal y por ello puede ser erróneo emplear como indexación el peso corporal aunque sea través de la superficie. La superficie depende de peso y altura y ante una misma altura hay diferencias en función del peso. Tampoco se define habitualmente, cual peso se usa si el real o el teórico. El peso puede variar, aún en el mismo paciente.

Objeciones al empleo de la superficie.

Hubo críticas importantes al uso de la superficie corporal en la determinación de la dosis de medicamentos con margen terapéutico reducido o de variables clearances de la droga (ej. quimioterápicos). Normalmente entre individuos hay una variabilidad de 4-10 veces en el aclaramiento del fármaco citotóxico debido a las diferentes actividades de los procesos de eliminación de drogas relacionadas con factores genéticos. Esto puede conducir a una sobredosis o subdosis con el riesgo de recurrencia tumoral.

La corrección a superficie es de utilidad para comparar valores de diferentes pacientes o permitir comparaciones con valores fijados como referencia. Provee un resultado comparativo, para hombres, mujeres, niños sin importar el tamaño. Permite definir los valores normales y permite establecer los niveles de cada etapa de la insuficiencia renal, sin tener que disponer de una escala para cada peso o altura, así la "National Kidney Foundation"⁸⁹ definió los niveles con TFG *corregida*. Pero es con objetivo epidemiológico, más que asistencial. También se aconseja la corrección a superficie en pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) normal pero con altura extrema.

Habría distintas razones para no ajustar la TFG. Kronmal⁹⁰ hace 20 años, mencionó que la TFG no debe ajustarse por el hecho de que todos lo hacen.

Hoste y Pottel⁹¹ comparando resultados matemáticos mostraron una correlación lineal, R² 0,96, entre superficie corporal y TFG *absoluta*; pero la correlación desaparece si se emplea la TFG *corregida*. Estos autores belgas, en el año 2012 recuerdan que ya McIntosh había referido que la indexación no era necesaria para tallas y pesos normales porque el clearance no variaba más de un 5% y que en obesos, edematizados

o caquéticos debería emplearse el clearance *absoluto* y no el *corregido*. Es decir la corrección a $1,73 \text{ m}^2$, en normales es innecesario y en obesos, desnutridos y caquéticos es incorrecto.

Otros autores también se preguntan por qué corregir a la superficie corporal. Así Teruel⁹² refiere que la ecuación Cockcroft y Gault corregida a la superficie (originalmente es no corregida) no mejora el grado de concordancia y por tanto no aporta ninguna ventaja sobre la Cockcroft y Gault clásica.

Delanaye⁹³ trató el tema del ajuste a superficie con profundidad, en especial en anoréxicos y en obesos, expresó que para los nefrólogos (no así para los médicos internistas) es un hecho corregir por la superficie corporal y que ello tiene limitaciones severas en sujetos con tamaños corporales extremos. Acepta que el único rol lógico, aunque relativamente, de la indexación (por superficie u otra variable) es para hacer comparación entre sujetos con diferente tamaño corporal y que el ajuste desde un punto de vista clínico afectará significativamente los resultados de la TFG en pacientes con datos antropométricos “anormales” y que es muy cuestionable corregir en estudios longitudinales de seguimiento de un paciente. Ello tiene importancia dada la creciente prevalencia de la obesidad. Agrega que para dosificar una droga (excepto que el fabricante indique una dosis para clearance ajustado a superficie) el ajuste de la TFG a la superficie corporal es especialmente engañoso en los pacientes con un tamaño corporal anormal (obesidad y anorexia) es decir que en poblaciones particulares los datos obtenidos deben ser analizados con cautela.

Geddes⁹⁴, refiere que ajustar a superficie en los pacientes con sobrepeso puede conducir a acciones clínicas equívocas y cuenta que un paciente obeso no pudo donar un riñón a su hijo por tener una TFG $< 75 \text{ mL/m}/1,73$, es decir corregida a superficie corporal, con fórmula de Livingston y Lee, pero que en cambio podría haberlo hecho si se hubiera empleado para medir la superficie la fórmula de Dubois. Desde luego, con más razón, hubiera podido hacer la donación si se hubiese empleado la TFG *absoluta*. Ejemplos de Delanaye criticando la indexación a superficie:

1) Obeso, 150 Kg, altura 180 cm, IMC

(BMI) 46,3. Se mide la TFG *absoluta* y es, por ejemplo, 150 ml/min (hiperfiltración). Al ajustar a su superficie, $2,80 \text{ m}^2$ (estimamos fue efectuado con ecuación de Haycock pues con Dubois sería $2,61 \text{ m}^2$), la tasa será de 92 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ con lo que se enmascara el patológico estado de hiperfiltración. Ahora se efectúa cirugía bariátrica y el peso se redujo a 90Kg. Una nueva TFG *absoluta* resulta en 100 ml/min, se redujo la hiperfiltración en 33%. Si corregimos a su nueva superficie, $2,10 \text{ m}^2$ la reducción de la hiperfiltración será hipoestimada (-13% en lugar de -33%) y se podría suponer erróneamente que la reducción importante en el peso casi nada hizo con la hiperfiltración.

2) Una frágil y anciana mujer de 45 Kg, 160 cm de altura, $1,4 \text{ m}^2$ de superficie, 17,6 de IMC requiere cisplatino. La TFG medida, *absoluta*, es de 25 ml/min (ERC estadio 4). Al ajustarla a $1,73 \text{ m}^2$ dará una TFG, *relativa*, de 31 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (ahora ERC estadio

3) ¿Cuál usar para dosificar la droga? Los siguientes son 2 ejemplos de Hoste y Pottel⁹¹ también ilustrativos.

Datos	Pequeña persona	Pesada persona
Edad	55	55
Altura	150	190
Peso	50	100
Superficie	1,43	2,28
TFG	60	60
TFG 173 m^2	73	46

Modificado de Hoste y Pottel

En la persona pequeña la indexación sobrestima la TFG y en la pesada la subestima.

Datos	Varón Peso Estable				Varón Peso en Incremento			
	18	35	50	65	18	35	50	65
Edad	18	35	50	65	18	35	50	65
Altura	180	180	180	180	180	180	180	180
Peso	70	70	70	70	70	80	90	100
Sup.	1,89	1,89	1,89	1,89	1,89	2,20	2,10	2,20
TFG	142	138	133	121	142	138	133	121
TFG 173 m^2	130	126	122	111	130	119	110	95

Modificado de Hoste y Pottel

A los 18 años eran idénticos. Al pasar los años ambos, por edad, deterioran la TFG absoluta por igual. La TFG indexada en ambos, a los 18 años con iguales pesos es 8,45% menor que la absoluta. Pero a los 65 años la reducción es del 8,3% y 21,5% respectivamente. La diferencia se magnificó en el obeso.

Delanaye⁹³ también recomienda no ajustar a superficie la ecuación de Cockcroft y Gault (que estima el clearance de Creatinina y que no fue corregida por sus autores) pero la corrección es efectuada en algunas publicaciones a nuestros días. Esta corrección puede ser incorrecta dado que el peso ya está integrado en la ecuación y sería nuevamente partícipe al incluir la superficie.

Que el peso integre la ecuación de Cockcroft, junto a la Creatinina, es lógico dada la relación de aquel con la masa muscular, la que a su vez relaciona con la génesis de la Creatinina. Ello es menos real en el obeso cuyo peso más que a músculo se debe a grasa y por ello esta ecuación no es segura en el obeso por sobreestimar la TFG. También para otros autores⁹⁵⁻⁹⁹ ajustar a la forma *relativa* en obesos es una inaceptable hipoevaluación de la TFG.

Cuando el clearance de un paciente va a seguir controlándose en el tiempo, es decir seguimientos longitudinales y comprándose consigo mismo es importante como métrica emplearse el valor *absoluto* evitando el ajuste para evitar errores en especial, ante posibles cambios de peso a lo largo del tiempo.

Otras indexaciones

Fueron consideradas otras posibilidades para indexar la TFG, entre ellas volumen extracelular, agua total. Podría, ser mejor corregir al volumen del líquido extracelular, pero la estimación de la superficie es más simple que la determinación de aquel.

$$\text{Volumen líquido extracelular normal} = 0,02154 * \text{peso}^{0,6469} * \text{altura}^{0,7236}$$

Peters¹⁰⁰ en el año 2004, con 130 pacientes (40 menores de 12 años) refiere que corregir al volumen del fluido extracelular es superior al empleo de superficie corporal y útil en niños y adultos.

Abraham en el año 2011 publica una más sencilla ecuación.

$$\text{Vol. liq. Extracelular} = \text{Altura} * \sqrt{\text{peso}}$$

El estándar sería 13,5 litro
Cl. de Cr. ml/min/13,5L

Pero la limitación está en cómo determinar el volumen extracelular del enfermo sobrehidratado o deshidratado dado que las ecuaciones son para definir el estándar. Un camino para esto es la bioimpedanciometría.

Otro posible modo de indexar es el uso de la altura que es más constante. Es por ello, que Walser, Drew y Guldan³⁴ considerando que el peso es variable emplean otro índice de indexación en lugar de la superficie. Es: 3 m². Tres metros cuadrados son el cuadrado de la altura promedio de la población: 1,73 m X 1,73 m = 3 m². (Hoste y Pottel emplean 1,75m). Esto va en el numerador del índice de corrección en lugar del 1,73 clásico de superficie corporal. En el denominador se coloca el cuadrado de la altura real del paciente. El peso puede variar en el mismo enfermo, mientras que la altura será más constante.

El clearance de Creatina corregido a altura se expresa: Cl.Cr. ml/min/3m²

$$\text{Cl cr ml/m} * \frac{3\text{m}^2}{\text{Altura paciente}^2}$$

Al comparar TFG *absoluta* y el cuadrado de la altura la correlación es mejor que la citada con la superficie, pero también desaparece esa correlación cuando se compara el cuadrado de la altura con la TFG *corregida* por el cuadrado de la altura.

También fue propuesto¹⁰¹ ajustar la TFG al volumen de agua corporal, fijándose como referencia 40 litros. Sin embargo la corrección por superficie corporal sigue siendo el modo más frecuente de indexación. El área o superficie corporal es un mejor indicador de la masa metabólica que el peso corporal, ya que es poco afectada por el tejido adiposo y es frecuente su empleo para estandarización en diversas situaciones: clearan-

ce de creatinina, índice cardíaco, quimioterapia, corticoides, etc.

Medicamentos y Drogas

Si tenemos en cuenta los resultados de *TFG relativa* (mL/min/1.73m²) dados por las ecuaciones de estimación MDRD, MDRD-IMDS o CKD-EPI se presentan similares hechos que con el Clearance de Creatina. En el caso de individuos con una superficie corporal mayor que 1.73m² la TFG estimada será menor al valor *absoluto* de TFG. Esto podría llevar a la subdosificación de medicamentos, drogas. Si en cambio, el área de superficie corporal es menor a 1.73m² la TFG *absoluta* será menor a la *relativa* estimada y sucederá una sobredosificación.

La dosificación de fármacos basada en mediciones o estimaciones de la función renal *ajustada* a la superficie corporal en general, es adecuada excepto en pacientes con tamaño corporal muy diferente al del promedio.

Otro aspecto es que la TFG *absoluta* es fundamental para calcular la dosificación de los medicamentos o medios de contraste que se eliminan principalmente por vía renal a través del filtrado glomerular.

En población con peso normal (IMC "BMI" 18,5 – 25) hay poca diferencia entre TFG *absoluta* y *relativa*: 1 a 2 ml/min; pero ello cambia mucho en IMC > 30 o peor > 40 donde puede haber diferencias de aún 25 ml/min.

La ecuación es MDRD y CKD EPI que no contemplan el peso corporal total como parámetro y que indexan la TFG en base a una normalizada superficie corporal de 1,73 pero no a la superficie del paciente, están expuestas a sesgos

Existe disparidad entre los expertos sobre cuál debería ser la ecuación a utilizar en el caso de ajuste de dosis de medicamentos en insuficiencia renal. Algunos¹⁰² abogan por ceñirse a la ecuación recomendada por el laboratorio fabricante de ellos, especialmente en pacientes ancianos, mientras que otros¹⁰³⁻¹⁰⁴, estiman que al menos las ecuaciones MDRD y la CG son perfectamente intercambiables.

Rostoker y otros¹⁰⁵, en 288 pacientes (9% negros) que requerían Carboplatino, empleando para su dosis la fórmula de Calvert¹⁰⁶, vio que los valores estimados del Clearance de

Creatinina con la fórmula de Cockcroft-Gault, requerían una corrección de esta ecuación a la superficie 1,73 m², para una más precisa dosificación.

Craig y otros¹⁰⁷ en el año 2012 mostró una sobreestimación de la dosis de Carboplatino con el empleo de las ecuaciones MDRD, CKD-EPI y Cockcroft y Gault. Refiere menores sesgos con la última que con las otras, pero corregida a superficie. Sin embargo recomienda la medición de la TFG por un método nuclear.

De Lemos y otros¹⁰⁸ para medir la TFG halló mayor exactitud con la MDRD que con la de Cockcroft-Gault para dosificar el Cisplatino.

Peral-Aguirreitia y otros¹⁰⁹ expresa que con el empleo de ecuaciones de estimación de la tasa de filtración glomerular con el fin de ajustar las dosis de drogas la confusión abunda.

Descriptores de estimación de tamaño corporal. Obesidad

La obesidad compromete la producción de Creatinina, afecta la estimación de la superficie corporal y la carga excretoria. La excreción de Creatinina se incrementa al incrementarse el índice de masa corporal y todo ello ocasiona sesgos en la estimación de la TFG con ecuaciones.

Es conflictivo en el obeso el uso de los dos *descriptores de tamaño corporal* comúnmente empleados: peso (ó IMC- "BMI") y la superficie corporal, en las ecuaciones de estimación del Clearance de Creatinina y de la Tasa de Filtración Glomerular.

Relaciones



Met.: Metabolismo

La superficie corporal escala al incremento del peso en forma geométrica.

$$\text{Superficie corporal} = c * \text{peso}^b$$

Donde c es una constante y el exponente b

es la potencia 0,67 (potencia 2/3)⁸¹.

La TFG relaciona estrechamente con el metabolismo basal¹¹⁰.

La Tasa de metabolismo basal relaciona con el tamaño corporal (expresado como peso) según:

$$\text{Tasa de Metabolismo basal} = c * \text{Peso}^b$$

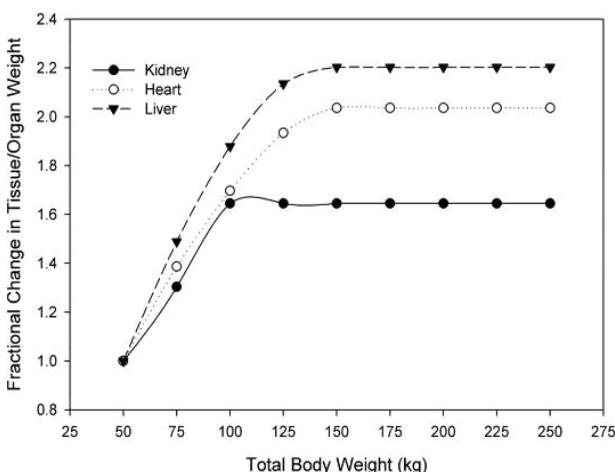
En la relación del tamaño corporal y la Tasa de Metabolismo Basal el valor de b sigue indefinido desde hace 70 años; si es de escalamiento a potencia 0,75 o de escalamiento geométrico, potencia 0,67¹¹¹.

Kleiber¹¹² en 1932 comparando la *masa corporal* (kg) y la *Tasa Metabólica basal* en animales de muy distinto tamaño vio que la relación alométrica sería 0,75 del ratón al elefante. El metabolismo (respiración, circulación, digestión, etc.) se incrementa a un ritmo menor al del incremento del tamaño del animal.

Pero Kolokotronis¹¹³ ha mostrado que en mamíferos no hay una ley de potencias que relacione la Tasa Metabólica con la masa corporal porque el exponente crece con el tamaño. Es decir la Tasa Metabólica no varía en proporción directa con la masa corporal.

No hay un único valor de b que relacione alométricamente masa corporal y tasa metabólica. La relación entre tamaño corporal y función renal tendría un exponente b de 0,62 a 0,69¹¹⁴.

Si la relación de clearance y peso parece ser 0,65 entonces el ajuste de la TFG a superficie no es enteramente ilógico al considerar dosis de drogas¹¹⁵.



La relación *Peso Corporal / Peso de órganos / función renal*, es usada en el modelado farmacocinético fisiológico (PBPK)¹¹⁶, modelos poblacionales farmacocinéticos. Las relaciones entre estos tres parámetros no son lineales según mostró Young y otros¹¹⁷, así el duplicar el peso corporal (incremento 100%) significa un incremento del 64% del tamaño renal y un 62% de la TFG; y que incrementos superiores del peso no conllevan a futuro incremento del tamaño renal.

Eso pasaría en la obesidad¹¹⁸, es decir, el incremento en el peso corporal no se acompaña proporcionalmente de incrementos en la TFG o en el tamaño renal.

El Clearance renal de distintas drogas por estas razones no siempre correlaciona con el peso corporal; aunque en muchos casos el valor del exponente b es de 0,74 SD 0,16 (0,29-1,2), con una mayoría entre 0,65 a 0,75¹¹⁵. Ello relaciona con los mecanismos de excreción por secreción y de filtración glomerular.

La relación entre tamaño corporal y función renal sigue siendo conflictiva y peso y altura siguen empleándose para definir el tamaño corporal¹¹⁶.

La ecuación de Cockcroft y Gault, dado que respalda en el peso sobreestima en *obesos* el clearance de Creatinina¹¹⁹.

Dado que el clearance de drogas no es proporcional al peso corporal total, particularmente en el paciente obeso, para clearance de Creatinina y para TFG estimadas debería emplearse otro descriptor alternativo, con método apropiado de incremento o descenso en función del IMC¹²⁰.

Janmahasatian¹²¹ reportó que la TFG, ajustada a peso corporal total, subestima en pacientes obesos, mientras que si se escala por el peso corporal magro; ello se subsana sugiriendo una relación entre éste y la función renal.

El volumen del *Líquido Extracelular* o el *Peso Corporal Magro* aproximado, son válidos para ajustar a la TFG la dosis de drogas en diabéticos y en obesos.

El peso corporal magro es el peso menos la grasa corporal y es un índice superior al peso total para definir trastornos metabólicos y estimar niveles de drogas y medicamentos. Hume¹²² en 1966 en Glasgow, con regresión lineal, desarrolló ecuaciones de estimación del peso corporal magro empleando peso, altura y

género más algunas constantes y Antipirina, para medir el agua corporal. La grasa total puede ser estimada con el calibre de Lange, análisis de impedancia bioeléctrica y también con resonancia magnética. El peso corporal magro puede ser determinado con precisión con radio-absorciometría con rayos X de doble energía, densitometría (DEXA scan) y mide contenido mineral óseo, densidad mineral, masa magra y masa grasa, composición corporal.

El clearance de drogas correlaciona linealmente con el *peso corporal magro*¹²³⁻¹²⁵.

La versión más usada en la actualidad para estimación del peso corporal magro es de 2005, reemplazando una previa de 1976 de James. El *Peso Corporal Magro*¹²⁴, emparentado a la Masa Libre de Grasa, es un descriptor robusto para escalamiento de dosis de drogas en obesidad más apropiado que el uso del peso *ideal* conocido con la ecuación de Devine¹²⁶, entre otras; la que es una de las ecuaciones de frecuente uso en la farmacocinética de drogas.

El *peso corporal magro*₂₀₀₅ se estima con la fórmula de Janmahasatian según género, peso corporal (Kg) e Índice de Masa Corporal (IMC).

$$\text{Peso magro } 2005 \text{ VARÓN Kg} = \frac{(9270 * \text{peso})}{(6680 + 216 * \text{IMC})}$$

$$\text{Peso magro } 2005 \text{ MUJER Kg} = \frac{(9270 * \text{peso})}{(8780 + 244 * \text{IMC})}$$

Peso Kg
IMC (BMI) Kg/m²

Si en la Ecuación de Cockcroft Gault se aplica el *Peso Corporal Magro*₂₀₀₅ para la dosificación de drogas en el obeso se dispondrá de mayor precisión.

$$\text{Cl Cr} = \frac{(140 - \text{edad} * \text{peso corporal magro})}{\text{Cr} * 72}$$

La diferencia de género en la ecuación de Cockcroft Gault al emplear el Peso Corporal

Magro no requiere el 0,85 en la mujer, pues al determinar el último se emplean ecuaciones distintas para varón o mujer.

Como otra utilidad del peso magro recordemos que la Heparina no se distribuye en el tejido adiposo y por ello emplear el Peso Corporal Magro, en lugar del Peso corporal para dosificarla sería útil como métrica en la heparinización de obesos para evitar sobre anticoagulación. Ejemplos Diálisis, tromboembolismo, fibrilación auricular, síndrome coronario agudo. En enfermedad vascular periférica, cirugía bariátrica.

El uso del Peso Magro parece ser la solución más práctica para estimar el Clearance de Creatinina como subrogante de la TFG para dosis de drogas en obesos.

Desindexación de ecuaciones MDRD y CKD-EPI

Redal-Baigorr y otros²⁷, de Dinamarca recuerdan que lo obesos tienen hiperfiltración (como en la diabetes inicial) y que la utilidad de la indexación es comparar resultados de diferentes poblaciones. Que la indexación puede ocasionar consecuencias en la dosificación de medicamentos o evaluación de donantes vivos en los pacientes desviados del rango de superficie corporal normal y que las ecuaciones de estimación MDRD y CKD-EPI son expresadas como valor indexado a una superficie corporal (ml/min por 1,73 m²). Ello significa subestimación en obesos y sobrestimación en muy flacos. La performance en estos pacientes puede ser mejorada removiendo el factor normalizador de superficie y que así, como se puede desindexar la TFG medida desde el valor relativo al valor absoluto, puede hacerse con las ecuaciones de estimación de TFG. Compararon los resultados de TFG estimados con ecuaciones desindexadas con los valores obtenidos con ⁵¹Cr-EDTA en 185 pacientes.

Según sus autores, es el primer estudio clínico que compara MDRD y CKD-EPI desindexados con TFG por un estudio "Gold standard" y que los resultados fueron similares.

$$\text{Estimada TFG absoluta} = \text{Sup.Corp.del paciente} / 1,73\text{m}^2 \times \text{valor de MDRD ó CKD-EPI}$$

Para desajustar el Clearance de Creatinina ajustado (*relativo*) y conocer los valores *absolutos*:

Estimación de la TFG (ml / min) *absoluta* =

Estimación de la TFG (ml/min/1,73 m²) relativa x superficie del paciente / 1,73
 Clearance de Creatinina (ml/min) absoluto =
 Clear. de Creatinina relativo (ml/min/1,73 m²) x superficie del paciente / 1,73

Las ecuaciones para estimación de TFG, MDRD, CKD-EPI fueron desarrolladas o validadas frente a medición con procedimientos "gold standard" (Iohexol Iotalamato, EDTA) los que se emplearon ajustados a superficie. En el desarrollo de CKD-EPI se consideró peso, altura, índice de masa corporal.

CONCLUSIONES

Podríamos concluir: a) Los laboratorios al informar el Clearance de Creatinina deberían hacerlo en las dos versiones (absoluto y relativo) y adjuntar los valores de peso, altura y superficie corporal, mencionando la fórmula usada en la estimación la superficie. b) La Tasa de Filtración Glomerular obtenida de ecuaciones de estimación podría ser imprecisa en muchos casos. En caso de hacerse quizá sería oportuno informar el estimado *clearance de Creatinina* con la ecuación de Cockcroft-Gault en especial si el fabricante de un medicamento lo refiere a esta ecuación y para la TFG emplear la ecuación CKD-EPI en lugar de la MDRD. No obstante debería replantearse el aplicar ecuaciones de estimación de la TFG en estudios de laboratorio en población general, dada la imperfección de las mismas, que con frecuencia marcan enfermedad en población sana y a las dificultades en la interpretación de los resultados para el médico clínico no especialista en la materia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bright, R. Reports of Medical Cases, Selected

with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy. London: Richard Taylor for Longman, Rees, Orme, Brown, and Green, 1827-31. 2 v.

2. Bright R, Addison T. Elements of the Practice of Medicine. London: Longman, Orme, Brown, Green, and Longmans, 1839. V. 1, 613 p.

3. Bright R. Clinical Memoirs on Abdominal Tumours and Intumescence. London: The New Sydenham Society, 1860. 326 p.

4. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem J.* 1926; 20(3):447-60.

5. Addis T, Oliver J. *The Renal Lesion in Bright's Disease.* New York: Paul B. Hoeber, 1931. 628 p.

6. Hayman JM, Halsted JA, Seyler LE. A comparison of the creatinine and urea clearance tests of kidney function. *J Clin Invest* 1933;12(5):861-75.

7. Smith HW. Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 836-87. In: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease.* New York: Oxford University Press, 1951. 1049 p.

8. Fraga A. Evaluación del filtrado glomerular en nefropatía por diabetes. *Nefrología Argentina* 2010; 8(Supl. 1):21-6.

9. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (United States). National Kidney Disease Education Program. Disponible en: <http://nkdep.nih.gov/>

10. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006; 52(1):5-18.

11. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 145(4):247-54.

12. Perazzi B, Angerosa M. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2011; 45(2):265-72.

13. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990; 38(1):167-84.

14. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum

creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992; 38(10):1933-53.

15. Watschinger B, Kobinger I. Clearance tests with polyfructosans (Inutest). *Wien Z Inn Med.* 1964; 45:219-28.

16. Schock-Kusch D, Xie Q, Shulhevich Y, Hesser J, Stsepankou D, Sadick M, et al. Transcutaneous assessment of renal function in conscious rats with a device for measuring FITC-sinistrin disappearance curves. *Kidney Int.* 2011; 79(11):1254-8.

17. Wang E, Meier DJ, Sandoval RM, Von Hendy-Willson VE, Pressler BM, Bunch RM, et al. A portable fiberoptic ratiometric fluorescence analyzer provides rapid point-of-care determination of glomerular filtration rate in large animals. *Kidney Int.* 2012; 81(1):112-7.

18. Buclin T, Pechère-Bertschi A, Séchaud R, Décosterd LA, Munafo A, Burnier M, et al. Sinistrin clearance for determination of glomerular filtration rate: a reappraisal of various approaches using a new analytical method. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37(8):679-92.

19. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Sinha P, Conradt HS, Jung K. Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. *Clin Chem.* 1999; 45(4):567-8.

20. Filler G, Priem F, Lepage N et al Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729-36.

21. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Sauerbruch T, Woitas RP. Is beta-trace protein an alternative marker of glomerular filtration rate in liver transplant recipients? *Liver Int.* 2011;31(9):1345-51.

22. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A, et al. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2010; 56(5):740-9.

23. Löfberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest.* 1979; 39(7):619-26.

24. Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J, Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2002; 40(10):524-8.

25. Delanaye P, Cavalier E, Radermecker RP, Paquot N, Depas G, Chapelle JP, et al. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. *Nephron Clin Pract.* 2008; 110(3):c158-63.

26. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe

B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005; 51(8):1420-31.

27. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995; 47(1):312-8.

28. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007; 40(3-4):153-61.

29. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006; 69(2):399-405.

30. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(3):395-406.

31. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA.* 1967; 199(4):252-6.

32. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130(6):461-70.

33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16(1):31-41.

34. Walser M, Drew HH, Guldán JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993; 44(5):1145-8.

35. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141(12):929-37.

36. Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS, Burnett JC Jr, Cosio FG, Turner ST, et al. Limitations of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(11):1427-34.

37. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T,

Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(10):2749-57.

38. Pottel H, Martens F. Are eGFR equations better than IDMS-traceable serum creatinine in classifying chronic kidney disease? *Scand J Clin Lab Invest.* 2009; 69(5):550-61.

39. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604-12.

40. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leidecker-Foster C, Rynders G, Manzi J, et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(4):682-4.

41. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012; 367(1):20-9.

42. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol.* 2010; 11:8.

43. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007; 298(17):2038-47.

44. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(4):1117-21.

45. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem.* 2012; 58(4):680-9.

46. Chiurciu C, Garces N, Garay G, Holtz R, Douthat W, de Arteaga J, et al. Utilidad de las ecuaciones basadas en la concentración sérica de cistatina C en el estudio de la función renal. *Medicina (B Aires).* 2007; 67(2):136-42.

47. Rosa-Diez GJ, Varela F, Crucelegui S, Algranati SL, Greloni G. Comparación entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Medicina (B Aires).* 2011; 71(4):323-30.

48. Trimarchi H, Muryan A, Martino D, Toscano A, Iriarte R, Campolo-Girard V, et al. Evaluación del Volumen de Filtrado Glomerular en la Enfermedad Renal Crónica por las Ecuaciones Basadas en la Creatinina vs. Aquellas Basadas en la Cistatina C Comparadas con el

Radiorenograma con 99m TcDTPA en la Argentina. *Nefrología Argentina* 2012; 10(1):21-31.

49. Pérez-Loredo J, Lavorato CA, Negri AL, Der M, Lercari J, Casaliba A. Comparación gráfica de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular. *Rev Nefrol Diálisis Traspl* 2011; 31(1):34-43.

50. Rossing P, Astrup AS, Smidt UM, Parving HH. Monitoring kidney function in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1994; 37(7):708-12.

51. Nielsen S, Rehling M, Schmitz A, Mogensen CE. Validity of rapid estimation of glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(3):615-9.

52. Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2006; 29(5):1024-30.

53. Fontseré N, Salinas I, Bonal J, Bayés B, Riba J, Torres F, et al. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8):2152-8.

54. Poole SG, Dooley MJ, Rischin D. A comparison of bedside renal function estimates and measured glomerular filtration rate (Tc99mDTPA clearance) in cancer patients. *Ann Oncol.* 2002; 13(6):949-55.

55. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem.* 2010; 56(3):474-7.

56. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(10):2573-80.

57. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004; 4(11):1826-35.

58. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 156(11):785-95.

59. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(6):1003-9.

60. Wright S, Klausner D, Baird B, Williams ME,

- Steinman T, Tang H, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(10):1828-35.
61. Rosansky S, Glasscock RJ, Clark WF. Early start of dialysis: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1222-8.
62. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet*. 2001;358(9287):1046-50.
63. Marinovich S, Pérez-Loredo J, Lavorato C, Rosa-Diez G, Bisigniano L, Fernández V, et al. Initial glomerular filtration rate and survival in hemodialysis. The role of permanent vascular access. *Nefrología*. 2014;34(1):76-87.
64. McIntosh JF, Möller E, Van Slyke DD. Studies on urea excretion. III: The influence of body size on urea output. *J Clin Invest*. 1928;6(3):467-83.
65. Dreyer G, Ainley Walker EW, Ray W. On the blood volume of warm blooded animals; together with an inquiry into the value of some results obtained by the carbon monoxide method in health and disease. *Skand Arch Physiol*. 1913;28(1):299-324.
66. Taylor FB, Drury DR, Addis T. The regulation of renal activity. VIII. The relation between the rate of urea excretion and the size of the kidneys. *Am J Physiol*. 1923;65: 55-61.
67. MacKay EM. Kidney weight, body size and renal function. *Arch Intern Med* 1932;50(4):590-4.
68. Fisk EL, Crawford JR. How to make the periodic health examination: a manual of procedure. New York: Macmillan, 1927. 393 p.
69. Rubner, M. Ueber den Einfluss der Körpergröße auf Stoff - und Kraftwechsel. *Ztschr f Biol*. 1883;19(4):535-2.
70. Meeh, K. Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers. *Ztschr f Biol*. 1879;15(3):425-5.
71. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area of newborn infants. *Arch Intern Med*. 1916;17(6):863-1.
72. Faber HK, Melcher MS. A modification of the Du Bois height-weight formula for surface area of newborn infants. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1921;19:53-4.
73. Boyd E. The growth of the surface of the human body. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1935. 145 p.
74. Stevenson PH. Height-weight-surface formula for the estimation of body surface area in Chinese subjects. *Chin J Physiol*. 1937; 12:327-34.
75. Banerjee S, Sen R. Determination of the surface area of the body of Indians. *J Appl Physiol*. 1955;7(6):585-8.
76. Banerjee S, Bhattacharya AK. Determination of body surface area in Indian Hindu children. *J Appl Physiol*. 1961;16(6):969-70.
77. Fujimoto S, Watanabe T, Sakamoto A, Yukawa K, Morimoto K. Studies on the physical surface area of Japanese. 18. Calculation formulas in three stages over all ages. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 1968;23(5):443-50.
78. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep*. 1970;54(4):225-35.
79. Nwoye LO. Body surface area of Africans: a study based on direct measurements of Nigerian males. *Hum Biol*. 1989;61(3):439-57.
80. Shuter B, Aslani A. Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(3):250-4.
81. Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(3):E586-91.
82. Tikuisis P, Meunier P, Jubenville CE. Human body surface area: measurement and prediction using three dimensional body scans. *Eur J Appl Physiol*. 2001;85(3-4):264-71.
83. Nwoye LO, Al-Shehri MA. A formula for the estimation of the body surface area of Saudi male adults. *Saudi Med J*. 2003;24(12):1341-6.
84. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317(17):1098.
85. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978;93(1):62-6.
86. Yu CY, Lin CH, Yang YH. Human body surface area database and estimation formula. *Burns*. 2010;36(5):616-29.
87. Costeff H. A simple empirical formula for calculating approximate surface area in children. *Arch Dis Child*. 1966; 41(220):681-3.
88. Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism*. 2006;55(4):515-24.
89. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. Guideline 4 Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl. 1):S76-S92
90. Richard A. Kronmal RA. Spurious Correlation

and the Fallacy of the Ratio Standard Revisited. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 1993;156(3):379-92.

91. Hoste L, Pottel H Is body surface area the appropriate index for glomerular filtration rate? *Basic Nephrology Ed. intechopen Sabay M.* 2012 DOI 10.5772/26328

92. Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernández Lucas M, et al. La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología.* 2007;27(3):313-9.

93. Delanaye P, Krzesinski JM. Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? *Nephron Clin Pract.* 2011;119(4):c289-92.

94. Geddes CC, Woo YM, Brady S. Glomerular filtration rate. What is the rationale and justification of normalizing GFR for body surface area? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):4-6.

95. Schmieder RE, Beil AH, Weihprecht H, Messerli FH. How should renal hemodynamic data be indexed in obesity? *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(9):1709-13.

96. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, Molino D, Stellato D, Cirillo E, et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1144-8.

97. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278(5):F817-22.

98. Usatchov N, Zhouckova AV, Pushkarev AA, Schlyakhto EV. Renal function and haemodynamics in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol.* 1999;2(1):73-4.

99. Ribstein J, du Caïlar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension.* 1995;26(4):610-5.

100. Peters AM. The kinetic basis of glomerular filtration rate measurement and new concepts of indexation to body size. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(1):137-49.

101. Eriksen BO, Melsom T, Mathisen UD, Jenssen TG, Solbu MD, Toft I. GFR normalized to total body water allows comparisons across genders and body sizes. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1517-25.

102. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Semeraro R, D'Andria F, Gigante M, et al. Agreement between equations estimating glomerular filtration rate in elderly nursing home residents and in hospitalised patients: implications for drug dosing. *Age Ageing.* 2011;40(5):583-9.

103. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of

drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(1):33-42.

104. Jones G. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev.* 2011; 32(2):81-8.

105. Rostoker G, Andrivet P, Pham I, Griuncelli M, Adnot S. A modified Cockcroft-Gault formula taking into account the body surface area gives a more accurate estimation of the glomerular filtration rate. *J Nephrol.* 2007; 20(5): 576-85.

106. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1748-56.

107. Craig AJ, Samol J, Heenan SD, Irwin AG, Britten A. Overestimation of carboplatin doses is avoided by radionuclide GFR measurement. *Br J Cancer.* 2012;107(8):1310-6.

108. De Lemos ML, Hsieh T, Hamata L, Levin A, Swenerton K, Djurdjev O, et al. Evaluation of predictive formulae for glomerular filtration rate for carboplatin dosing in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1063-9.

109. Peral-Aguirreitia J, Lertxundi-Etxebarria U, Saracho-Rotaache R, Iturrizaga-Correcher S, Martínez-Bengochea MJ. Estimación de la tasa de filtración glomerular para el ajuste posológico de los fármacos: reina la confusión. *Nefrología.* 2012;32(1):115-7.

110. Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):164-178.

111. White CR, Blackburn TM, Seymour RS. Phylogenetically informed analysis of the allometry of Mammalian Basal metabolic rate supports neither geometric nor quarter-power scaling. *Evolution.* 2009;63(10):2658-67.

112. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia.* 1932;6(11):315-53.

113. Kolokotronis T, Van Savage, Deeds EJ, Fontana W. Curvature in metabolic scaling. *Nature.* 2010;464(7289):753-6.

114. Hu TM, Hayton WL. Allometric scaling of xenobiotic clearance: uncertainty versus universality. *AAPS PharmSci.* 2001;3(4):E29.

115. Heaf JG. The origin of the 1 x 73-m² body surface area normalization: problems and implications. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27(3):135-7.

116. Mager DE, Woo S, Jusko WJ. Scaling pharmacodynamics from in vitro and preclinical animal studies to humans. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 24(1):16-24.

117. Young JF, Luecke RH, Pearce BA, Lee T, Ahn H, Baek S, et al. Human organ/tissue growth algorithms that include obese individuals and black/white population organ weight similarities from autopsy data. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(8):527-40.
118. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hirsh J, et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3946-52.
119. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP: Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(7):642-8.
120. Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(15):1167-78.
121. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1051-65.
122. Hume R, Goldberg A. Actual and predicted-normal-cell and plasma volumes in primary and secondary polycythaemia. *Clin Sci*. 1964;26:499-508.
123. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58(2):119-33.
124. Janmahasatian S, Duffull SB, Chagnac A, Kirkpatrick CM, Green B. Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):964-5.
125. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. Encouraging the move towards predictive population models for the obese using propofol as a motivating example. *Pharm Res*. 2009;26(7):1626-34.
126. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1974;8:650-5.
127. Redal-Baigorri B, Rasmussen K, Heaf JG. The use of absolute values improves performance of estimation formulae: a retrospective cross sectional study. *BMC Nephrol*. 2013;14:271.