52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Les Essentiels
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Pharmacologie des agents anesthésiques chez l'obèse

V. Billard

Département des blocs opératoires et USCC, Institut Gustave Roussy, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif

Mail : billard@igr.fr

POINTS ESSENTIELS

- Le patient obèse se caractérise par une augmentation de sa masse grasse, une augmentation à un moindre degré de sa masse maigre, une augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin circulant.
- Ces modifications retentissent sur la pharmacocinétique des agents anesthésiques de façon variable selon leur lipophilie, leur fixation protéique et leur mécanisme d'élimination (hépatique ou autre, débit-dépendant ou non).
- Les doses de thiopental, propofol, midazolam doivent plutôt être calculés sur la base du poids réel.
- Les doses de fentanyl et sufentanil doivent être basées sur le poids réel chez l'obèse modéré et diminuées chez l'obèse morbide.
- Parmi les curares, succinylcholine, atracurium et cisatracurium seront plutôt administrés sur la base du poids réel, vécuronium et rocuronium sur la base du poids idéal.
- L'AIVOC tel qu'elle est aujourd'hui proposée en pratique clinique, permet d'ajuster automatiquement le modèle pharmacocinétique du propofol ou du rémifentanil chez l'obèse modéré, mais perd de sa précision chez l'obèse morbide à cause de la limitation du calcul de la masse maigre.
- L'administration des halogénés vise à contrôler la fraction téléexpiratoire (manuellement ou automatiquement en mode AINOC) de façon similaire chez l'obèse et le non-obèse, mais la connaissance des modifications pharmacocinétiques peut de comprendre son évolution dans le temps.
- Dans tous les cas, les doses administrées doivent être titrées pour être minimales en se basant aussi souvent que possible sur le monitoring des effets (EEG, curamètre, hémodynamique …).

Introduction

Lorsqu'un agent anesthésique est administré à un patient, sa diffusion et son élimination suivent des règles qui sont propres à chaque agent et constituent ses propriétés pharmacocinétiques.

Il en résulte au niveau du sang et des sites d'actions de cet agent une concentration qui conditionne l'intensité de ses effets. Les relations entre la concentration et les effets constituent les propriétés pharmacodynamiques de l'agent [1].

L'essentiel des modifications pharmacologiques liées à l'obésité porte sur la pharmacocinétique, c'est-à-dire que l'obèse aura besoin de la même concentration pour obtenir le même effet que le sujet maigre, mais les doses pour atteindre et maintenir cette concentration seront différentes.

Toutefois, lorsque l'obésité est associée à des pathologies comme une cardiopathie hypertensive, la tolérance à l'anesthésie et en particulier au surdosage peut être réduite et les concentrations optimales plus faibles. Enfin, à cause des difficultés de mobilisation d'un grand obèse et de la fréquence des syndromes d'apnées du sommeil, il est particulièrement crucial chez ces patients de produire une anesthésie rapidement réversible en fin d'intervention afin de profiter de la coopération du patient pour sa mobilisation et de limiter la dépression respiratoire résiduelle dues aux agents anesthésiques.

Rappels de pharmacocinétique et particularités du patient obèse

Les agents de l'anesthésie générale agissent par définition au niveau du système nerveux central, tissu riche en lipides, et sont donc nécessairement plutôt lipophiles mis à part les curares.

Lorsqu'une dose est injectée ou inhalée et atteint la circulation, elle se distribue au cours du temps en fonction de la teneur en eau ou en graisse de chaque organe et du débit de perfusion.

Une infime fraction de la dose circulante diffuse au système nerveux central (son site d'action) et induit des effets attendus (sommeil, immobilité) ou indésirables (hypotension, bradycardie, convulsions…). Cette fraction ne peut diffuser que si elle est libre de fixation protéique. Or l’obésité est souvent associée à une augmentation de l’alpha-1 glycoprotéine acide d’où une possible diminution de la fraction libre des agents qui se fixent dessus comme les morphiniques ou la xylocaïne. Il peut alors en résulter un retard de diffusion au site d’action et d’apparition des effets [2].

En même temps, une fraction de la dose circulante quitte la circulation de façon irréversible, le plus souvent en étant est métabolisée soit au niveau du sang et des tissus (suxaméthonium, mivacurium, atracurium, cisatracurium, ou remifentanil) soit par le foie, en fonction de ses capacités d'extraction et du débit sanguin hépatique (c'est-à-dire du débit cardiaque).

Il existe souvent une stéatose hépatique chez l’obèse, mais elle est rarement associée à une altération de la clairance intrinsèque des médicaments [3]. La clairance rénale est augmentée (par augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire) mais ceci a peu d'influence en anesthésie ou la plupart des agents sont métabolisés par le foie avant d'être éliminés.

L'évolution de la concentration au site d'action résulte à chaque instant de la compétition entre la diffusion au système nerveux central, la distribution au reste de l'organisme et l'élimination. Elle peut être décrite par des modèles mathématiques qui résument l’organisme à un ensemble de compartiments : 2 à 3 compartiments pour les agents intraveineux (**fig. 1**), 4 à 7 compartiments pour les agents inhalés (**fig. 2**), chaque compartiment étant caractérisé par son volume et sa « vitesse de remplissage » ou clairance.

Si tous les paramètres physiologiques du patient obèse (masse grasse, masse maigre, débit cardiaque) étaient un multiple de ceux du sujet maigre avec le même facteur multiplicatif, tous les paramètres des modèles pharmacocinétiques le seraient également et toutes les doses d'agents anesthésiques pourraient être calculées simplement en fonction du poids réel.

Figure 1 : *Modèle pharmacocinétique typique des agents intraveineux et influence potentielle des modifications physiologiques liées à l'obésité.*

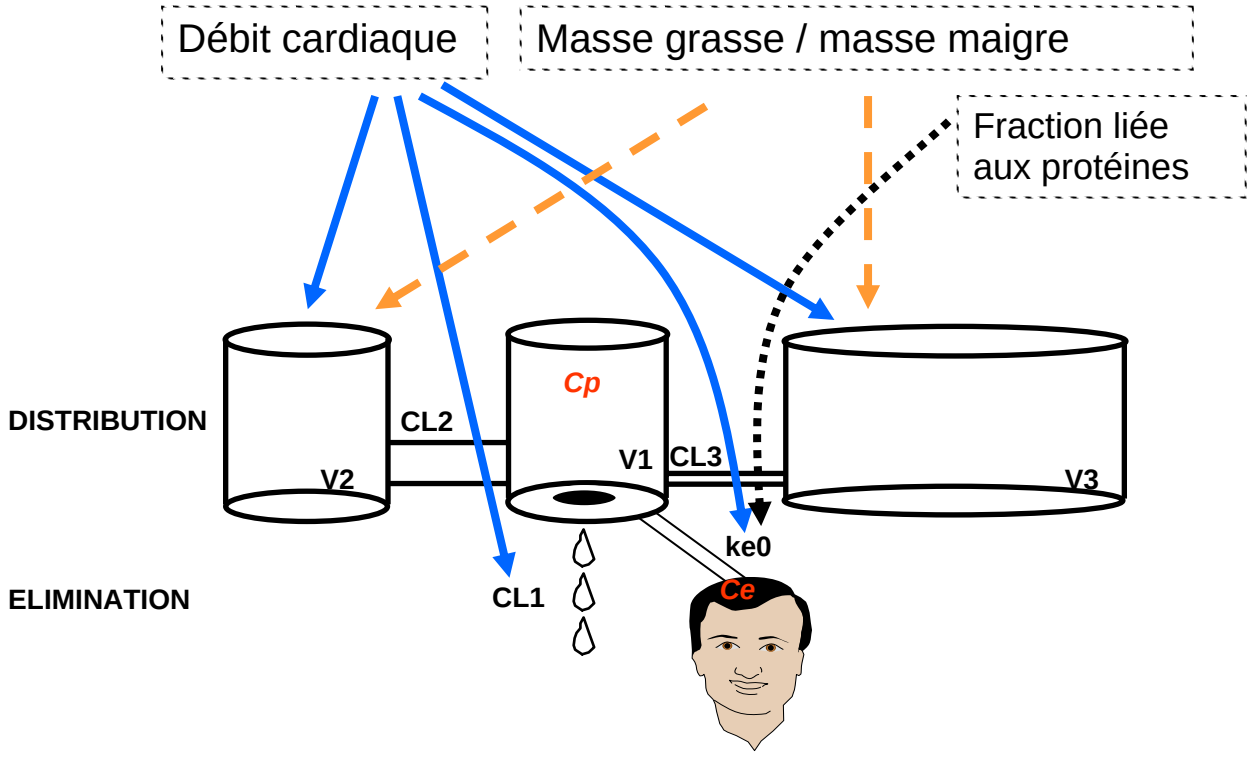
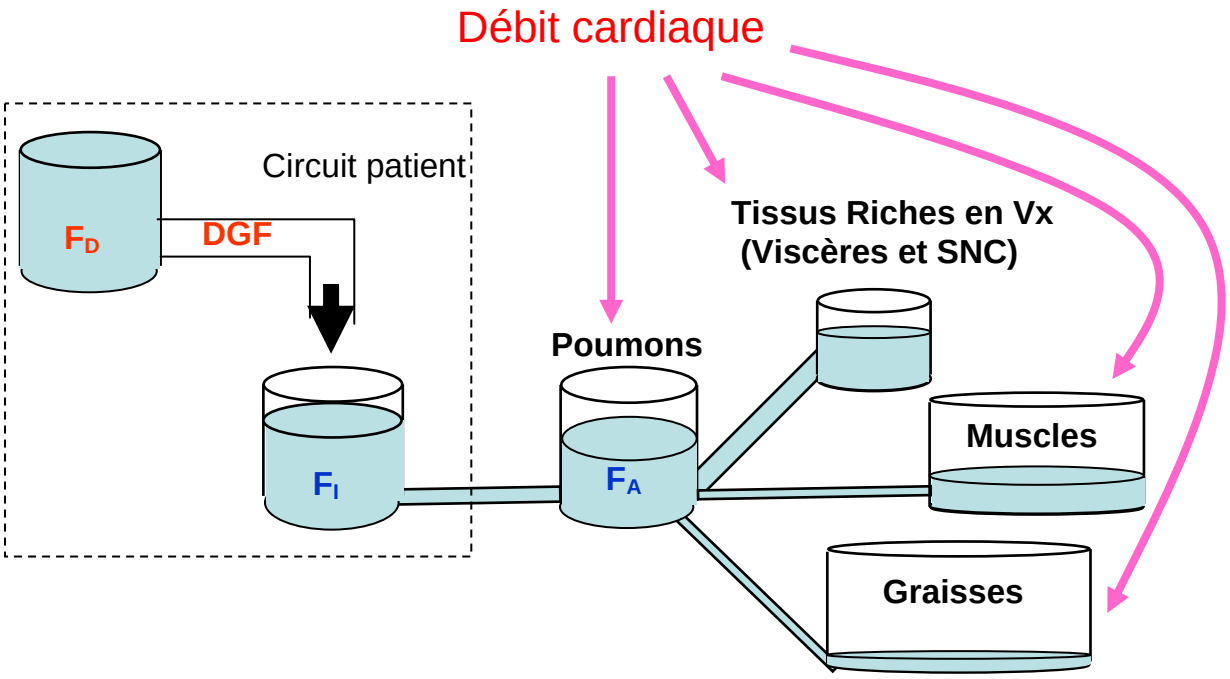


Figure 2 : *Modèle pharmacocinétique typique des agents inhalés et influence potentielle des modifications physiologiques liées à l'obésité.*



En fait, la masse grasse et la masse maigre sont toutes deux augmentées chez l'obèse, mais l'augmentation porte davantage sur la masse grasse [4], ce qui va induire un équilibre différent de la distribution aux différents compartiments selon les agents anesthésiques :

- Les agents très lipophiles (barbituriques, benzodiazépines, sufentanil …) vont être davantage stockés dans les graisses, d'où un retard à atteindre l'équilibre des concentrations et un pic moins haut. Pour obtenir le même effet, il faudra donc augmenter la dose plus que ne le suggère le poids réel du patient.
- Les agents moyennement lipophiles comme le propofol vont être stockés dans la masse grasse et dans la masse maigre, et les doses à administrer peuvent être calculées en fonction du poids réel.
- Les agents hydrophiles (curares, rémifentanil), qui ont un petit volume de distribution, vont se distribuer dans une masse maigre qui est proportionnellement plus faible chez l'obèse. Les doses doivent donc être calculées en fonction d'un poids qui est inférieur au poids réel, sous peine de surdosage [5].

Par ailleurs, l'obésité est associée à une augmentation du débit cardiaque qui peut accélérer l'élimination hépatique des agents à haut coefficient d'extraction hépatique (comme le propofol) ou l'élimination pulmonaire des halogénés [6]. Mais cette augmentation du débit porte davantage sur les tissus richement vascularisés ce qui atténue l'augmentation des volumes de distribution. Enfin, le volume sanguin et le volume des organes richement vascularisés sont augmentés, ce qui peut obliger à augmenter la dose initiale [2].

Poids réel, poids idéal ou masse maigre ?

De nombreuses recettes de cuisine aussi nombreuses qu'arbitraires ont été publiées depuis plusieurs décades pour remplacer le poids réel dans le calcul des doses des médicaments hydrophiles. En général, elles n'étaient valables que pour un agent, voire pour une gamme de poids étroite et n'étaient pas extrapolables. Deux facteurs de pondération sont un peu plus robustes et peuvent être retenus : le poids idéal et la masse maigre.

Le poids idéal a été décrit par Lorentz en 1929 comme étant le poids associé à l'espérance de vie la plus longue. Il correspond en gros au poids d'un patient «moyen » qui ne serait ni obèse, ni dénutri. Sa formule de calcul est :

- Poids idéal homme = Taille (cm) – 100 – (Taille – 150) / 4
  Poids idéal femme = Taille (cm) – 100 – (Taille – 150) / 2

Connu de longue date, le poids idéal a été proposé pour exprimer les doses d'agents hydrophiles comme certains curares ou le rémifentanil. Mais il n'a pas de base pharmacologique et conduit souvent à sous-doser les patients obèses lorsqu'il est utilisé pour calculer les doses à administrer.

Plus récemment, les pharmacologues ont proposé d'exprimer les doses en fonction de la masse maigre, ce qui serait plus proche de la distribution réelle des agents.

La masse maigre ou la différence entre le poids total et la masse grasse, peut être indirectement mesurée par exemple par la calorimétrie indirecte, la densitométrie hydrostatique (immersion totale dans une baignoire et pesée de la baignoire !), la bio-impédance (passage d'un courant entre les 2 pieds ou un pied et une main et mesure d'impédance pour deux fréquences) ou l'absorption de rayons X à deux fréquences (DEXA). Bien entendu, aucune de ces méthodes n'est de pratique assez courante pour être utilisable pour tous les patients obèses anesthésiés, en dehors de la chirurgie bariatrique où la composition corporelle

n'est pas seulement une information nécessaire à l'anesthésiste, mais surtout un élément de surveillance avant et après chirurgie.

Plusieurs formules ont donc été proposées (et validées par rapport aux méthodes de mesure) qui permettent d'estimer la masse maigre en fonction du poids, de la taille et du sexe sans recourir à aucune exploration physiologique. Les 3 plus souvent citées sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Référence	**Formule**
James [7]	H : 1,1 x P - 128 $(P / T)^2$ F : 1,07 x P - 148 $(P / T)^2$
Hume [8]	H : (0.3281 x P) + (0.33929 x T) - 29.5996 F : (0.29569 x P) + (0.41813 x T) - 43.2933
Janmahasatian et al. [9]	H : 9270 x P / (6680 + 216 x BMI) F : 9270 x P / (8780 + 244 x BMI)

La plus utilisée en pharmacologie a été la formule de James. Malheureusement, elle n'a été établie que pour des patients de moins de 130 kg et son caractère non linéaire fait, qu'au-delà de cette valeur, la masse maigre diminue pour devenir négative ! La plus grave conséquence de cette extrapolation inadéquate a été l'utilisation de cette formule de la masse maigre dans les modèles pharmacocinétiques utilisés en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.

Pour le propofol, la masse maigre intervient en effet dans le calcul de la clairance [10] et la sous-estimer induit un surdosage majeur en propofol. Pour le rémifentanil, elle intervient à la fois dans le calcul de la clairance et des volumes de distribution (Vc et V2) [11] et la sous-estimer induit un sous-dosage. Plusieurs solutions ont été proposées à ce problème :

Certains auteurs ont proposé d'augmenter artificiellement la taille des patients [12]: cet artifice repousse le seuil au-delà duquel la masse maigre diminue mais au prix d'une surestimation de la masse maigre pour les obèses modérés.

Les industriels impliqués dans l'AIVOC ont proposé (et appliqué) de bloquer l'accès à l'AIVOC pour un BMI > 42 $kg.m^{-2}$ chez l'homme ou > 35 $kg.m^{-2}$ chez la femme. Cette mesure temporaire a l'avantage d'éviter les valeurs les plus énormes des paramètres pharmacocinétiques mais laisse pour le propofol ou le rémifentanil persister un petit risque de surdosage qui peut être corrigé par la titration sur les effets (EEG, pression artérielle, …).

A moyen terme, la solution consiste à revalider une autre formule de la masse maigre (l'une des 2 formules du tableau ci-dessus ou une nouvelle formule établie chez l'obèse morbide), et à revalider avec cette formule les modèles pharmacocinétiques qui la prennent en compte.

Application aux différentes classes d'agents anesthésiques

Hypnotiques intraveineux

Thiopental

Les modifications pharmacocinétiques sont en grande partie la conséquence de l'augmentation de débit

cardiaque et résultent en une diminution du la concentration maximale après un bolus par rapport à un patient mince [13]. Le volume de distribution n'est pas modifié et la T1/2 d'élimination n'est diminuée qu'au stade de cardiopathie hypokinétique [14]. Ces différences disparaissent en exprimant le modèle cinétique en fonction du poids réel.

Le thiopental doit donc être administré en fonction du poids réel.

Propofol

Sa clairance et son volume de distribution augmentent chez l'obèse parallèlement au poids réel alors que le volume de distribution initial n'est pas influencé [15]. Ces modifications suggèrent d'utiliser le poids réel pour ajuster les doses. Une seule étude a trouvé une corrélation entre la clairance et la masse maigre [10], mais il y avait peu de patients étaient obèses dans la population étudiée.

Les doses de propofol doivent donc être plutôt ajustées au poids réel pour l'entretien [3] et au poids idéal ou à la masse maigre pour l'induction [16]. En AIVOC, le modèle de Marsh [17] (qui prend en compte le poids réel) peut être utilisé. Le modèle de Schnider [10] est acceptable pour les obèses modérés, mais, avec les limitations actuelles de calcul de la masse maigre (cf. ci-dessus), il sous-dose probablement les obèses morbides.

Benzodiazépines

Le volume de distribution du midazolam est très augmenté chez l'obèse [18] qu'il s'agisse du volume initial ou à l'équilibre. En conséquence, il est nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir le même degré de sédation, mais au prix d'un retard de réveil qui peut faire totalement contre-indiquer cet agent si un réveil rapide et complet est souhaité [3].

Les doses de midazolam doivent être ajustées au poids réel, mais les indications doivent être soigneusement pesées à cause de la durée prolongée de la sédation.

Morphiniques

Pour le fentanyl

Les modèles pharmacocinétiques disponibles qui ne sont pas ajustés au poids surestiment la concentration de fentanyl chez l'obèse plus que chez le sujet maigre (MDPE -45 ± 20% pour le modèle de Shafer [19], -25 ± 29% pour le modèle de Scott [20]). Ce biais est en rapport avec une augmentation de la clairance [21]. Mais celle-ci ne varie pas linéairement avec le poids et atteint une sorte de plateau au-delà de 140 kg ce qui a conduit Shibutani et al. [21] à ajuster les doses selon un facteur correctif qui s'atténue avec le poids.

La dose de fentanyl à administrer à un patient entre 140 et 200 kg sera calculée sur un poids corrigé de 100 à 108 kg. Cette complexité peut faire remettre en question l'utilisation du fentanyl chez l'obèse.

Pour le sufentanil

L'augmentation du volume de distribution et de la demi-vie d'élimination est parallèle au poids. Mais le modèle de Gepts [22] qui ne prend en compte aucun poids a une performance tout à fait acceptable avec

(biais moyen - 13%), pour un BMI < 40 [23]. En revanche, au-delà de 140 kg, la concentration est surestimée par le modèle de Gepts car la clairance est sous estimée [23] ce qui induit un sous dosage.

Pour les obèses modérés, l'ajustement des doses de sufentanil au poids n'est pas nécessaire, et les logiciels d'AIVOC qui ne prennent pas en compte le poids sont tout à fait licites. Au-delà de 140 kg, il est préférable d'administrer les doses de sufentanil en fonction du poids réel et de ne pas utiliser le modèle de Gepts. Toutefois, le sufentanil s'accumule de façon majeure avec un risque de dépression respiratoire postopératoire prolongée qui doit conduire à titrer tout au long de l'entretien pour n'administrer que la dose minimum nécessaire.

Rémifentanil

Il est le moins lipophile des morphiniques et combine un petit volume de distribution avec une clairance élevée plasmatique et tissulaire. En conséquence, son volume de distribution chez l'obèse est bien moins augmenté que sa masse totale et l'administration de doses ajustées au poids réel conduit à un surdosage marqué [24]. Il n'est donc pas étonnant que les modèles pharmacocinétiques prennent en compte non le poids réel, mais la masse maigre [11]. En AIVOC, l'ajustement à la masse maigre est automatique mais les logiciels actuellement commercialisés ne sont pas adaptés à l'obèse morbide, car ils incorporent une estimation inappropriée de la masse maigre par la formule de James [25] et induisent un sous dosage.

L'administration manuelle du rémifentanil doit être ajustée à la masse maigre (ou au poids idéal) et non au poids réel. L'administration en AIVOC est adaptée aux obèses modérés mais sous dose (avec le matériel actuel) les obèses morbides, ce qui doit être compensé en titrant sur les effets désirés.

Curares

Les particularités cinétiques des curares varient d'un curare à l'autre, principalement à cause de leur métabolisme différent.

- Le vécuronium et le rocuronium, métabolisés par le foie ont une clairance hépatique diminuée chez l'obèse avec une prolongation de l'effet nécessitant un espacement des doses [26]. Cette différence disparaît si la clairance est rapportée au poids idéal [27].
- L'atracurium et le cisatracurium ont un délai d'action inchangé, mais une concentration de pic plus haute chez l'obèse que chez le patient maigre lorsqu'ils sont ajustés sur le poids réel. En revanche, l'entretien à ce régime induit un effet prolongé [28].
- Atracurium, cisatracurium CL NS, Css ↗ → effet prolongé (Leykin 2004)
- La succinylcholine a un effet moins intense et plus court chez l'obèse en raison d'une augmentation des volumes extracellulaires et de l'activité des pseudocholinestérases. La dose doit donc être au moins ajustée au poids réel voire davantage.

Au total, la succinylcholine doit plutôt être ajustée sur le poids réel, ainsi que le cisatracurium et l'atracurium à l'induction, alors que le vécuronium et le rocuronium doivent plutôt être ajustés sur le poids idéal. Pour l'entretien, l'ajustement sur le poids idéal et surtout l'ajustement des doses basé sur le monitoring de la curarisation est préférable.

Halogènes

Les modifications pharmacocinétiques ne retentissent pas sur l'ajustement des doses, car depuis bien longtemps les anesthésistes ajustent les halogénés en raisonnant sur la concentration expirée et non sur le nombre de ml dépensés. Aujourd'hui, il est même possible de choisir directement la fraction téléexpiratoire et de demander à la machine d'anesthésie de l'atteindre et de la maintenir. Mais les modifications cinétiques sont néanmoins intéressantes à connaître car elles peuvent influencer la vitesse d'équilibration, la consommation et le réveil.

L'augmentation de la masse grasse induit une augmentation de la consommation d'halogénés par le patient [6] et un retard de l'équilibration qui affecte surtout les agents plus solubles comme l'isoflurane [29]. Cette consommation augmentée peut éventuellement s'accompagner d'une augmentation des métabolites toxiques [4].

L'influence du BMI sur les délais de réveil est plus visible avec le sévoflurane qu'avec le desflurane [30] et concerne la récupération précoce [31] mais pas le délai de sortie de SSPI.

CONCLUSION

Les modifications de la pharmacologie des agents anesthésiques associées à l'obésité sont complexes car l'obèse n'est pas un multiple du patient maigre. La connaissance des principales spécificités et de leurs conséquences sur la pharmacocinétique des différents agents permet de choisir aussi judicieusement que possible le facteur de pondération à appliquer dans le calcul des doses (poids réel, poids idéal masse maigre ou rien…). Mais cette pondération reste imprécise et se superpose à la variabilité des besoins pharmacodynamiques, rendant plus indispensable que jamais l'évaluation des effets par le monitorage et la titration afin de minimiser les concentrations atteintes.

Références

1. Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). Ann Fr Anesth Réanim 2004 ; 23 : 986-97

2. Servin F. Particularités pharmacologiques liées à l'obésité. JEPU 2008 ;

3. Ogunnaike BO, Jones SB, Jones DB, Provost D, Whitten CW. Anesthetic considerations for bariatric surgery. Anesth Analg 2002 ; 95 : 1793-805

4. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. Clin.Pharmacokinet. 1993 ; 25 : 103-14

5. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. Clin.Pharmacokinet. 2000 ; 39 : 215-31

6. Eger EI, Saidman LJ. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. Anesth.Analg. 2005 ; 100 : 1020-33

7. James WPT. Research on obesity. London : 1976

8. Hume R. Prediction of lean body mass from height and weight. J Clin.Pathol. 1966 ; 19 : 389-91

9. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. Clin.Pharmacokinet. 2005 ; 44 : 1051-65

10. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale D, Shafer SL, et al . The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. Anesthesiology 1998 ; 88 : 1170-82

11. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL, et al . Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology 1997 ; 86 : 10-23

12. La Colla L, Albertin A, La Colla G. Pharmacokinetic model-driven remifentanil administration in the morbidly obese: the 'critical weight' and the 'fictitious height', a possible solution to an unsolved problem? Clin.Pharmacokinet. 2009 ; 48 : 397-8

13. Wada DR, Bjorkman S, Ebling WF, Harashima H, Harapat SR, Stanski DR. Computer simulation of the effects of alterations in blood flows and body composition on thiopental pharmacokinetics in humans. anesthesiology 1997 ; 87 : 884-99

14. Weiss M, Krejcie TC, Avram MJ. A minimal physiological model of thiopental distribution kinetics based on a multiple indicator approach. Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 1525-32

15. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. anesthesiology 1993 ; 78 : 657-65

16. 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 : 1626-34

17. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991 ; 67 : 41-8

18. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology 1984 ; 61 : 27-35

19. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. Anesthesiology 1990 ; 73 : 1091-102

20. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharmacol Exp Ther 1987 ; 240 : 159-66

21. Shibutani K, Inchiosa MA, Jr., Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). Anesthesiology 2004 ; 101 : 603-13

22. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al . Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. anesthesiology 1995 ; 83 : 1194-204

23. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aime M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. anesthesiology 2003 ; 98 : 65-73

24. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al . Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 1998 ; 89 : 562-73

25. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Porta A, Aldegheri G, Di Candia D, et al . Predictive performance of the 'Minto' remifentanil pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing from a new method for calculating lean body mass. Clin Pharmacokinet 2010 ; 49 : 131-9

26. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Halevy JD, Diaz J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient. Anesth Analg 1992 ; 74 : 515-8

27. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. Anesth Analg 2004 ; 99 : 1086-9, table

28. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The effects of cisatracurium on morbidly obese women. Anesth Analg 2004 ; 99 : 1090-4, table

29. Lemmens HJ, Saidman LJ, Eger EI, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. Anesth Analg 2008 ; 107 : 1864-70

30. McKay RE, Malhotra A, Cakmakkaya OS, Hall KT, McKay WR, Apfel CC. Effect of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. Br J Anaesth 2010 ; 104 : 175-82

31. Strum EM, Szenohradszki J, Kaufman WA, Anthone GJ, Manz IL, Lumb PD. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. Anesth Analg 2004 ; 99 : 1848-53, table