

Pharmacologie anesthésique du sujet obèse : en pratique

M Carles, M Raucoules-Aimé

Pôle d'Anesthésie Réanimations

CHU de Nice

E Mail : raucoules.m@chu-nice.fr

La connaissance des modifications induites par l'obésité sur les agents anesthésiques permet de choisir le protocole anesthésique le mieux adapté et d'ajuster précisément les doses. Les enjeux sont différents à l'induction et en peropératoire (stabilité hémodynamique et bonnes conditions de réalisation des différentes étapes anesthésique et chirurgicales) ou au réveil (effets résiduels respiratoires de l'anesthésie).

Modifications pharmacocinétiques

Les modifications pharmacocinétiques chez l'obèse dépendent de l'importance de l'obésité et des caractéristiques lipophiles du médicament. ^[1,2] Des modifications du volume de distribution et de la fixation protéique, une clairance rénale accrue et des modifications de la clairance hépatique ont été décrites.

Volume de distribution

La plupart des médicaments sont administrés sur la base d'une dose par unité de poids, partant du principe que la clairance est proportionnelle au poids du corps et que le volume de distribution par unité de poids reste constant. Ces suppositions ne sont pas valables dans l'obésité à cause des changements de la composition corporelle et du volume de distribution, des modifications possibles des fonctions rénales et hépatiques. Chez l'obèse le volume du compartiment central (où les médicaments sont d'abord distribués) est le plus souvent inchangé. On constate cependant une diminution relative de l'eau totale corporelle et de la masse maigre, une augmentation du tissu adipeux, des modifications de la fixation protéique, une augmentation de la volémie et du débit cardiaque. Il est aussi observé une augmentation des concentrations en acides gras libres, triglycérides, cholestérol et alpha-1 glycoprotéine acide (concentrations parfois doublées chez le sujet obèse par rapport à celles observées chez

les sujets de poids normal).^[3] Ces modifications affectent la diffusion des médicaments hydro- et lipophiles, pouvant conduire à des erreurs dans les doses administrées. Tandis que quelques médicaments comme le thiopental, la lidocaïne et la plupart des benzodiazépines ont un volume de distribution accru, d'autres médicaments comme la digoxine, la cimétidine et le rémifentanyl peuvent avoir la même distribution chez l'obèse que chez le patient de poids normal.^[2] Une distribution accrue d'un médicament prolonge sa demi-vie d'élimination, et ceci malgré une clairance inchangée ou même augmentée.^[1]

Fixation aux protéines plasmatiques

La fixation protéique et les concentrations d'albumine plasmatique ne sont significativement pas modifiées par l'obésité^[2]. Cependant, l'augmentation de concentration de l'alpha-1 glycoprotéine acide et l'hyperlipidémie^[2] peuvent affecter la fixation protéique, réduisant ainsi la concentration du médicament sous forme libre, et donc active, comme pour la lidocaïne, la bupivacaine, l'alfentanil, le fentanyl (en partie) ou le sufentanil.

Élimination des médicaments

La clairance rénale est augmentée à cause de l'élévation conjointe du flux sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.^[3] L'augmentation de la filtration glomérulaire est à l'origine d'une élévation de la clairance des médicaments qui ne sont pas biotransformés avant l'excrétion rénale et sont filtrés par le glomérule.^[2] En conséquence, la clairance des agents éliminés par filtration glomérulaire (vancomycine, aminosides) est augmentée chez l'obèse.

Le métabolisme hépatique des médicaments est en partie modifié par l'obésité.^[1,2] Le débit hépatique étant modérément augmenté, l'élimination des médicaments débit-dépendants comme la lidocaïne, le vérapamil et le midazolam n'est pas modifiée.^[1,2] Cependant, l'insuffisance cardiaque peut affecter l'élimination de ces médicaments par diminution du flux sanguin hépatique. De même l'obésité entraîne une infiltration graisseuse du foie voire une fibrose hépatique qui peuvent en compromettre le fonctionnement alors même que les tests usuels de fonction hépatique sont normaux.^[4] La clairance de la plupart des agents qui subissent un métabolisme de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) est peu modifiée chez le sujet obèse.^[5] Par contre, la clairance hépatique des agents conjugués s'accroît de façon étroitement corrélée à l'augmentation du poids du corps.^[6] L'obésité ne modifie pas l'absorption digestive des médicaments et n'a donc aucun effet sur leur biodisponibilité.

Médicaments utilisés en anesthésie

L'étude des modifications induites par l'obésité sur le devenir des agents anesthésiques montre bien qu'il est impossible d'avoir une attitude univoque, et que le schéma thérapeutique doit être élaboré au cas par cas en tenant compte des caractéristiques connues de l'agent lui-même, et pas seulement de la classe pharmacologique à laquelle il appartient. Malheureusement, pour certains agents, les données de la littérature restent parcellaires. Il ne semble pas par ailleurs que l'obésité modifie les relations pharmacocinétiques / pharmacodynamiques, et les concentrations d'agents hypnotiques au moment du réveil ne sont pas modifiées par cet état. [7,8]

Thiopental

Comme avec d'autres médicaments fortement lipophiles, le volume de distribution de la phase terminale et le volume de distribution à l'état stable (V^{ss}) du thiopental sont trois à quatre fois plus élevés chez les obèses (28,5 h versus 6,3 h). [9] Un effet prolongé de ce médicament est donc attendu. À cause de l'augmentation du volume sanguin, du débit cardiaque, de la masse musculaire, du débit de perfusion des graisses et du ratio plasma-graisse (0,8), la dose de thiopental devrait être augmentée chez les patients obèses. [10] Cependant, les seules recommandations disponibles sont celles de Jung et al., qui ont suggéré des doses rapportées au poids plus faibles que chez le sujet de poids normal. [11]

Propofol

L'utilisation du propofol chez les patients obèses est maintenant mieux connue. Le propofol est certes un agent liposoluble, mais pas suffisamment pour se concentrer préférentiellement dans le tissu adipeux. Son V^{ss} augmente proportionnellement au poids du corps. Le propofol est éliminé après avoir été conjugué : sa clairance d'élimination augmente également avec le poids du corps. Les influences contraires de ces deux modifications sur la demi-vie d'élimination s'annulent et ce paramètre n'est par conséquent pas prolongé chez l'obèse. [7] Il n'existe pas d'accumulation lorsque l'on utilise une dose comparable à celle proposée pour les sujets de poids normal. Pour Kirby et al., le calcul de la dose doit être fait sur la masse maigre et non pas sur le poids réel. [12] Le meilleur modèle pharmacocinétique pour l'AIVOC de propofol chez les sujets obèses est le modèle de Marsh, pondéré en fonction du poids corporel. [13] Dans l'étude de Servin et al., un débit de perfusion utilisant le poids corrigé

(poids idéal + $[0,4 \times \text{excès de poids}]$) permet d'obtenir un bon niveau d'anesthésie. ^[8] Le propofol chez l'obèse procure un réveil rapide et de bonne qualité, au prix d'une consommation importante de produit. ^[8,15]

Benzodiazépines

Il n'y a aucune recommandation claire concernant les benzodiazépines dans l'obésité. Leur distribution large dans les graisses et leur demi-vie d'élimination allongée expliquent leurs effets prolongés. ^[1,2] Le volume du compartiment central pour le midazolam est identique à celui des patients de poids normal quand on utilise le poids réel. ^[16] Ainsi le midazolam à l'induction doit être administré en fonction du poids total. ^[16] La même recommandation pourrait être faite aussi pour le diazépam. En revanche, les réinjections doivent être espacées, et au mieux évitées. Pour certains auteurs, lorsque c'est possible, il vaut mieux choisir dans cette population des benzodiazépines relativement moins lipophiles et éliminées par conjugaison (oxazépam, lorazépam, alprazolam...). ^[6,17,18]

Kétamine

Il n'existe pas de données sur la pharmacologie de la kétamine chez l'obèse. Certains auteurs préconisent son utilisation à petites doses pour réaliser des gestes de durée courte en ventilation spontanée en raison de son faible retentissement sur les fonctions cardiorespiratoires et de son intérêt dans l'analgésie postopératoire. ^[19]

Etomidate

Il n'existe aucune étude chez l'obèse. C'est une molécule liposoluble, et partant du fait qu'il existe une augmentation probable du volume de distribution, la dose d'induction devrait être basée sur le poids total.

Curares

Les curares sont des agents hydrosolubles. L'augmentation des compartiments hydriques de l'organisme chez l'obèse explique les difficultés que l'on rencontre pour préciser les schémas posologiques d'utilisation des curares dans cette population. ^[20,21] Pour le suxaméthonium, il est habituellement recommandé des doses calculées sur le poids total. ^[22] Cette recommandation est basée sur l'augmentation de l'activité plasmatique des pseudocholinestérases (en proportion directe du poids) et sur l'augmentation du volume

extracellulaire. Cependant l'administration de 120 à 140 mg intraveineux permet l'intubation trachéale dans des conditions satisfaisantes, même chez des patients pesant plus de 140 kg. Le suxaméthonium a aussi été employé avec succès à doses modérées (75 à 100 mg) chez des patients pesant 130 kg ^[23]. Le pancuronium est peu liposoluble. Ainsi, la dose totale par kg de poids nécessaire pour obtenir chez l'obèse 90 % de dépression de hauteur de *twitch* est comparable à celle du sujet de poids normal. ^[24] Le délai de récupération est prolongé, si l'on administre le vécuronium par kg de poids, en raison d'une altération de la clairance hépatique et d'un volume de distribution plus grand. ^[25] Le vécuronium doit donc être administré selon le poids de masse maigre. Le temps de récupération pour l'atracurium n'est pas modifié, probablement grâce à ses modalités particulières d'élimination. ^[25] Aucune différence n'a été trouvée pour le volume de distribution, la clairance et la demi-vie d'élimination. Ainsi, l'atracurium semble bien adapté pour la curarisation chez l'obèse, à condition de prendre en compte le poids idéal. ^[25] La demi-vie d'élimination du rocuronium dépend essentiellement de sa clairance hépatique. On peut donc s'attendre à une durée d'action prolongée. Cependant l'augmentation de la filtration glomérulaire et donc de l'élimination rénale vient probablement compenser une éventuelle baisse de la clairance hépatique. Malgré un volume de distribution inférieur à celui du sujet de poids normal, il semble que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du rocuronium soient comparables chez le sujet obèse et chez le sujet de poids normal. ^[26] Il est donc préférable chez l'obèse d'utiliser le poids idéal pour calculer la dose de rocuronium. ^[26]

Opiacés

Les modifications pharmacocinétiques des opiacés chez les patients obèses sont peu ou pas connues et il n'y a aucune preuve que les opiacés les plus lipophiles, comme le fentanyl ou le sufentanil, aient des effets plus prolongés. Les concentrations sériques de fentanyl sont comparables chez l'obèse et les patients de poids normal après l'administration de $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de poids total, suggérant que le fentanyl puisse être administré aux doses usuelles et sur la base du poids total. ^[27] Il a été suggéré que la dose initiale et les doses d'entretien d'alfentanil soient calculées selon le poids de masse maigre chez les patients obèses, à cause d'une demi-vie d'élimination prolongée. ^[28] Cependant, des doses d'induction et d'entretien calculées selon le poids total ont aussi été proposées. Nous avons évalué le modèle décrit par Maitre sur une population de patients obèses lors de l'administration de l'alfentanil en AIVOC en utilisant le poids total. Nous retrouvons un biais et une imprécision acceptables, et une tendance à la sous-

estimation des concentrations plasmatiques par le modèle. ^[29] Nous avons évalué la performance de l'anesthésie à objectif de concentration (AIVOC) avec le sufentanil pour des obésités morbides au cours de la cœliochirurgie pour gastroplastie. ^[30] Une concentration cible de $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ permet d'obtenir une bonne analgésie en peropératoire. Si la perfusion de sufentanil est stoppée à l'exsufflation du péritoine, les concentrations au réveil sont compatibles avec une ventilation spontanée et une bonne analgésie. Les débits habituellement recommandés chez les patients de poids normal peuvent donc être utilisés chez l'obèse. Les propriétés pharmacologiques du rémifentanil (petit volume de distribution, clairance élevée, absence d'effets résiduels) en font un agent de choix pour l'anesthésie de l'obèse morbide. ^[31,32] L'administration en AIVOC semble la plus logique dans cette population dans la mesure où le dispositif prend en compte la pharmacocinétique du produit. Si le poids ne semble pas modifier la pharmacodynamie du rémifentanil, ^[34] il semble cependant préférable de calculer les doses de perfusion en fonction du poids idéal ou du poids de masse maigre. ^[35] Cependant, une difficulté non encore résolue reste dans ce contexte l'estimation de la masse maigre, qui est une covariable significative du modèle inclus aujourd'hui dans les systèmes d'AIVOC pour le remifentanil. ^[36] La formule la plus usitée pour le calcul de la masse maigre est extrapolée au-delà de 135 kg et donne des résultats à l'évidence faux pour les patients de poids supérieur. Par conséquent, les dispositifs d'AIVOC aujourd'hui disponibles ne permettent pas l'utilisation de cette formule, et donc de l'AIVOC avec ce modèle chez les patients dont l'index de masse corporelle est trop élevé.

Anesthésiques locaux

Le volume de distribution de la lidocaïne est augmenté dans l'obésité et n'est pas modifié lorsqu'il est corrigé par rapport au poids. ^[37] La lidocaïne devrait donc être administrée en fonction du poids total. La pharmacologie des anesthésiques locaux et des opiacés administrés par voie péridurale est complexe et non entièrement élucidée. Pour certains auteurs, un plus grand contenu extradural en graisses chez ces patients nécessiterait des doses initiales plus importantes. Cependant, l'absorption dans les graisses pourrait prolonger les effets des médicaments et modifier le niveau et la durée de l'anesthésie. ^[38,39] De plus, l'engorgement des veines péridurales et la grande quantité de graisse diminuent le volume de l'espace péridural. Au total, il semble en fait préférable de réduire de 20 à 25 % les doses nécessaires en anesthésiques locaux pour la rachianesthésie et l'anesthésie péridurale et d'administrer les anesthésiques locaux par méthode de titration. ^[38,39] Pour ce qui est des blocs plexiques et des

infiltrations de cicatrice, des cas cliniques rapportent l'injection de mélanges à des doses équivalentes à celles utilisées chez les patients non-obèses. ^[40,41]

Agents anesthésiques par inhalation

Il existe très peu de données concernant l'utilisation du protoxyde d'azote chez les patients obèses. Le seul inconvénient évident est une réduction de la fraction inspirée d'oxygène chez ces patients à risque accru d'hypoxémie.

Les anesthésiques halogénés liposolubles ont tendance à s'accumuler dans le tissu adipeux, et la quantité administrée augmente avec le poids du corps pour le même effet pharmacologique. En conséquence, la quantité de métabolites fabriquée augmente, faisant naître des inquiétudes sur leurs éventuels effets délétères. ^[42-45] Le sévoflurane, moins liposoluble que l'isoflurane, ne se dégrade pas plus chez l'obèse que chez le sujet de poids normal pour certains. ^[46] Cependant, lorsque l'administration est plus prolongée, son usage s'accompagne d'une élévation de la concentration plasmatique de fluorure. ^[47] L'accumulation des halogénés liposolubles peut également se traduire dans cette population par des réveils retardés. L'utilisation du desflurane, le moins liposoluble et le moins métabolisé, semble ici une option logique. ^[48-50] Au total, le sévoflurane et le desflurane, de par leur faible solubilité dans les graisses et donc leur absence de stockage, et du fait d'une production d'ions fluor équivalente à celle du sujet de poids normal, sont les agents volatils de choix chez les obèses. ^[51-53]

Conclusion

Le comportement d'un organisme obèse vis-à-vis d'un agent pharmacologique donné n'est le plus souvent qu'extrapolé à partir des données obtenues chez des patients de poids normal. Si l'on ne connaît pas précisément les caractéristiques physicochimiques et cinétiques de l'agent, il faut procéder par titration en mesurant l'effet pharmacologique chaque fois que c'est possible, et privilégier lorsqu'on les connaît les agents dont la distribution dans les graisses est limitée et la durée d'action brève.

Références

- [1] Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 199-213
- [2] Blouin RA, Kolpek JH, Mann HJ. Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm* 1987; 6: 706-714
- [3] Abernethy DR, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of drugs in obesity. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 108-124
- [4] Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67: 811-816
- [5] Salazar DE, Sorge CL, Corcoran GB. Obesity as a risk factor for drug induced organ injury. VI. Increased hepatic P450 concentration and microsomal ethanol oxidizing in the obese overfed rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 315-350
- [6] Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Shader R. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam and acetaminophen. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 873-880
- [7] Stockholm KH, Biochner-Mortensen J, Hoiland-Carlson PF. Increased glomerular filtration rate and adrenocortical function in obese women. *Int J Obes* 1980; 4: 57-63
- [8] 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: 657-665
- [9] Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI, O'Leary-Escolas U. Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 89-93
- [10] 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: 884-899
- [11] Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Saunders R. Thiopental disposition in lean and obese patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 1982 ; 56: 269-274
- [12] Kirby IJ, Howard EC. Propofol in a morbidly obese patient. *Anaesthesia* 1987; 42: 1125-1126

- [13] Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children [see comments]. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-48
- [14] Helmers J, Kraaijenhagen R, Van Leeuwen L, Zuurmon W. Propofol infusions in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 1988; 43 (suppl.): 120
- [15] Servin F, Pommereau R, Leresche M, Grenon D, Desmots J. Use of propofol to induce and maintain general anaesthesia in morbidly obese patients. *Eur J Anaesth* 1991; 8: 323-324
- [16] 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
- [17] Abernethy D, Greenblatt D, Divoll M, Smith R, Shader R. The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 177-183
- [18] Greenblatt D, Arendt R, Abernethy D, Giles H, Sellers E, Shader R. In vitro quantitation of benzodiazepines lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 1983; 55: 985-989
- [19] Leclerc C. Is Ketamine useful for anesthesia in morbid obesity? *Ann Fr Anesth Réanim* 2001; 20: 422-423
- [20] Feingold A. Pancuronium requirement of the morbidly obese. *Anesthesiology* 1979; 50: 269-270
- [21] Tsueda K, Warren JE, McCafferty LA, Nagle JP. Pancuronium requirements during anesthesia for the morbidly obese. *Anesthesiology* 1978; 48: 438-439
- [22] Lemmens HJ, Brodsky JB. The dose of succinylcholine in morbid obesity. *Anesth Analg* 2006; 102: 438-442
- [23] Fox GS, Whalley DG, Bevan OR. Anaesthesia for the morbidly obese: experience with 110 patients. *Br J Anaesth* 1981; 53: 811-816
- [24] Tsueda, Warren JE, McCafferty LA, Nagle JP. Pancuronium bromide requirement during anesthesia for the morbidly obese. *Anesthesiology* 1978; 48: 438-439
- [25] Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstoft M. Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 1988; 67: 1149-1153

- [26] Puhlinger FK, Keller C, Klein SA, Osser A, Giesinger S, Benzer A. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 507-510
- [27] Bennett R, Batenhorst R, Graves DA, Foster TS, Griffen WO, Wright BD. Variation in postoperative analgesic requirements in the morbidly obese following gastric bypass surgery. *Pharmacotherapy* 1982; 2: 50-53
- [28] Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000; 85: 91-108
- [29] Pérus O, Marsot A, Romain E, Dahman M, Paci A, Raucoules-Aimé M, Simon N. Evaluation de la performance d'un modèle pharmacocinétique de population pour l'administration intraveineuse en objectif de concentration (AIVOC) de l'alfentanil chez le patient obèse [Abstract R427]. *Ann Fr Anesth Réanim* 2009; 28S:S197-S200.
- [30] Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aimé M. Performance of sufentanil target controlled infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003; 98: 65-73
- [31] De Baerdemaeker LE, Jacobs S, Den Blauwen NM, Pattyn P, Herregods LL, Mortier EP, Struys MM. Postoperative results after desflurane or sevoflurane combined with remifentanil in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2006; 16: 728-33
- [32] La Colla L, La Colla G, Albertin A, Poli D, Baruffaldi Preis FW, Mangano A. The use of propofol and remifentanil for the anaesthetic management of a super-obese patient. *Anaesthesia* 2007; 62: 842-845
- [33] Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanil or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 498-503.
- [34] Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998; 89: 562-573
- [35] 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

- [36] Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33
- [37] Abernethy DR, Greenblatt DJ. Lidocaine disposition in obesity. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1183-1186
- [38] Panni MK, Columb MO. Obese parturients have lower epidural local anaesthetic requirements for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 2006; 96: 106-110
- [39] Taivainen T, Tuominen M, Rosenberg PH. Influence of obesity on the spread of spinal analgesia after injection of plain 0,5 % bupivacaine at the L3-4 and L4-5 interspace. *Br J Anaesth* 1990; 64: 542-546
- [40] Reid TD, Sanjay P, Woodward A. Local anesthetic hernia repair in overweight and obese patients. *World J Surg* 2009; 33: 138-141
- [41] Gautam PL, Kathuria S, Kaul TK. Infiltration block for caesarean section in a morbidly obese parturient. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 580-581
- [42] Bentley JB, Vaughan RW, Miller MS. Serum inorganic fluoride levels in obese patients during and after enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1979; 58: 409-412
- [43] Bentley JB, Vaughan RW, Gandolfi AJ, Cork RC. Halothane biotransformation in obese and nonobese patients. *Anesthesiology* 1982; 57: 94-97
- [44] Strube PJ, Hulands GH, Halsey MJ. Serum fluoride levels in morbidly obese patients: enflurane compared with isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1987; 42: 685-689
- [45] Lemmens HJ, Saidman LJ, Eger EI, 2nd, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg* 2008; 107: 1864-1870.
- [46] Frink EJ, Jr., Malan TP, Jr., Brown EA, Morgan S, Brown BR, Jr. Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. *Anesth Analg* 1993; 76: 1333-1337
- [47] Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 1018-1021

- [48] Vallejo MC, Sah N, Phelps AL, O'Donnell J, Romeo RC. Desflurane versus sevoflurane for laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *J Clin Anesth* 2007; 19: 3-8
- [49] Strum EM, Szenohradszki J, Kaufman WA, Anthonie 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: 1848-1853
- [50] De Baerdemaeker LE, Struys MM, Jacobs S, Den Blauwen NM, Bossuyt GR, Pattyn P, Mortier EP. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. *Br J Anaesth* 2003; 91: 638-650
- [51] La Colla G, La Colla L, Turi S, Poli D, Albertin A, Pasculli N, Bergonzi PC, Gonfalini M, Ruggieri F. Effect of morbid obesity on kinetic of desflurane: wash-in wash-out curves and recovery times. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 275-279
- [52] La Colla L, Albertin A, La Colla G, Mangano A. Faster wash-out and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. *Br J Anaesth* 2007; 99: 353-358
- [53] Arain SR, Barth CD, Shankar H, Ebert TJ. Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: sevoflurane or desflurane. *J Clin Anesth* 2005; 17: 413-419