

DOI: 10.25237/revchilanestv53n4-11

Anestesia intravenosa total en el paciente obeso

Total intravenous anesthesia in obese

Luis Ignacio Cortínez^{1,*} ¹ Profesor Titular, División de Anestesiología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Fecha de recepción: 03 de abril de 2024 / Fecha de aceptación: 07 de abril de 2024

ABSTRACT

The obese patient generally receives total intravenous anesthesia extrapolated from the pharmacological model of mesomorph patients. A new formula is proposed to adjust and adapt the values so that they are more adjusted and useful for obese patients.

key words: TIVA, obese patients.

RESUMEN

El paciente obeso en general recibe anestesia total intravenosa de extrapolación de modelos farmacológicos de pacientes mesomorfos. Se propone una nueva fórmula para ajustar y adecuar los valores de tal forma que sean más ajustados y útiles para los obesos.

Palabras clave: TIVA, obesidad.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica frecuente en adultos y niños, caracterizada por la presencia de un exceso de grasa corporal que conlleva un aumento en el riesgo de sufrir problemas de salud. Tradicionalmente, la administración de anestesia intravenosa (TIVA manual y TCI) en pacientes obesos se ha realizado utilizando esquemas de dosis extrapolados de pacientes no obesos. El uso de tales esquemas ha demostrado ser inadecuado en los obesos y, comúnmente, se asocian con sobredosis[1],[2]. Las estrategias de dosificación de anestésicos intravenosos en pacientes obesos requieren enfoques que difieren de los utilizados en pacientes delgados debido a los cambios fisiológicos y farmacológicos asociados con la obesidad[3]. En los últimos años se han desarrollado nuevas investigaciones y desarrollado modelos farmacocinéticos que incluyen información proveniente de pacientes obesos. Estos nuevos modelos han permitido mejorar los esquemas de dosificación y la seguridad de la TIVA y TCI en estos pacientes.

En este capítulo revisaremos primero los cambios de composición corporal del paciente obeso y sus implicancias en la dosificación de anestésicos intravenosos, analizando distintos

descriptores de tamaño corporal. Luego describiremos escenarios clínicos simulados de TCI para propofol, remifentanil y dexmedetomidina en pacientes obesos, pediátricos y adultos.

Clasificación

El grado y la severidad de la obesidad, generalmente se definen en función del Índice de Masa Corporal (IMC), que se calcula como el peso total del cuerpo en kilogramos (kg) dividido por la altura en metros al cuadrado. Los pacientes pueden clasificarse con sobrepeso o levemente obesos si su IMC está entre 25 y 29,9 kg/m², moderadamente a severamente obesos con un IMC de 30 a 39,9 kg/m² y mórbidamente obesos si el IMC es ≥ 40 kg/m².

La obesidad es más difícil de definir en niños. La fórmula utilizada para calcular el IMC en adultos no es directamente aplicable en niños como medida para definir grados de obesidad. El peso no aumenta linealmente con la edad[4] o la altura. El IMC en niños debe interpretarse con referencia a la edad y el sexo. Un IMC de 20 kg/m² en un joven adulto implica delgadez; el mismo IMC en un niño de 5 años sugiere un grado de obesidad[5]. Hay tablas disponibles que sirven como referencias para

lcortine@uc.cl

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-8768>

ISSN: 0716-4076



el IMC por edad[6]. Sin embargo, hay técnicas más precisas para diagnosticar y cuantificar la grasa corporal, como la bioimpedanciometría y la densitometría corporal[7].

Cambios de composición corporal y sus implicancias farmacológicas

La obesidad se caracteriza por la presencia de exceso de grasa corporal. El aumento desproporcionado de la masa grasa va acompañado de un aumento moderado de la masa corporal magra y la tasa metabólica basal[8]-[11]. Además, el incremento en la secreción de péptidos proinflamatorios generados por el exceso de grasa visceral, junto con un mayor consumo de energía, debido a una mayor masa magra, están asociados con cambios significativos en el sistema cardiovascular, que incluyen: aumento del volumen sanguíneo, mayor volumen sistólico y un gasto cardíaco más alto[11].

El mayor tamaño corporal de los pacientes obesos generalmente, provoca un mayor volumen de distribución y mayor eliminación de medicamentos que los observados en un individuo delgado. Sin embargo, la magnitud de este aumento es variable, dependiendo de las propiedades físicas del medicamento[12]. Además, la obesidad se considera una enfermedad inflamatoria crónica que se asocia con diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares[11], compromiso renal[13], enfermedad hepática grasa[14] y fibrosis hepática[15]. La comorbilidad asociada puede tener impacto en la disposición de las drogas y contribuye en la alta variabilidad farmacocinética observada en esta población. Pese a los esfuerzos por construir modelos farmacocinéticos de obesos, persiste un alto grado de variabilidad interindividual no predicha con las covariables disponibles en los modelos actuales.

Descriptores de tamaño corporal

Uno de los principales problemas en la modelación farmacocinética es el ajuste de los volúmenes y los aclaramientos al tamaño corporal. Idealmente, los modelos farmacocinéticos y los esquemas de dosificación deberían basarse en descriptores que reflejen con mayor precisión los cambios en la composición corporal de los obesos que sean relevantes para cada fármaco en particular. El descriptor necesario para predecir la dosis inicial o de carga puede no ser el mismo que se requiere para predecir la dosis de mantenimiento. Sorprendentemente, pocos estudios han intentado distinguir entre los efectos de la obesidad y aquellos debidos a diferencias en tamaño[16].

Peso real o peso total

El peso total es el descriptor del tamaño corporal más utilizado en la dosificación de medicamentos. Los modelos de dosificación por kg de peso total asumen que los volúmenes y las velocidades de aclaramiento aumentan, proporcionalmente al peso de manera lineal. Dado que la depuración o aclaramiento de un medicamento aumenta de manera no lineal con el peso[17], el uso de modelos proporcionales al peso, derivados de sujetos delgados, en pacientes obesos los pone en riesgo de sobredosis[18],[19] (Figura 1). Los conceptos alométricos han sido utilizados con éxito para describir cambios no lineales relacionados con el tamaño en las depuraciones o clearances. Un modelo alométrico escala los volúmenes usando un exponente

de 1, las depuraciones o clearances usando un exponente de 3/4 y los tiempos de vida media con un exponente de 1/4, con respecto al tamaño corporal[2],[20],[21]. Los beneficios para la predicción de dosis utilizando alometría, particularmente en los extremos del peso están comprobados[2],[20],[22]-[25]. Una revisión de la escala de tamaño alométrico en obesos se puede encontrar en publicaciones previas[26]. Otras opciones de escalado no lineal incluyen el uso de otros descriptores como la superficie corporal[27], el peso magro[28], la masa libre de grasa (FFM) o la masa magra y la masa de grasa normal (NFM) [29] (Figura 2).

Peso ideal

La altura y sexo se utilizan comúnmente para estimar el peso ideal en adultos[30]. Alternativamente, se puede derivar utilizando el método inverso del IMC. Este es el IMC ideal (IMC50; el valor medio del IMC de una población), corregido por la altura en metros (Ecuación 1).

$$\text{Peso ideal} = \text{IMC}_{50} \cdot \text{Talla}^2$$

Aunque el peso ideal es, frecuentemente, utilizado para la dosificación de medicamentos, tanto en adultos obesos como

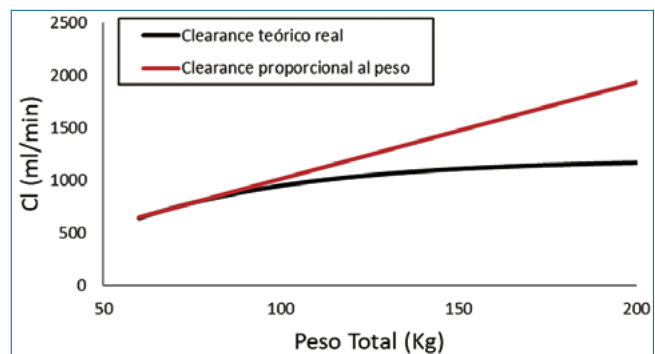


Figura 1. Métricas del tamaño corporal utilizadas para describir el aclaramiento de una droga. Las predicciones se basan en un sujeto típico de 70 kg y se extrapolan a 200 kg. Existe una relación no lineal entre el peso y el aclaramiento y el uso del modelo lineal basado en el peso total sobrestima cada vez más el aclaramiento en adultos con un peso superior a 70 kg.

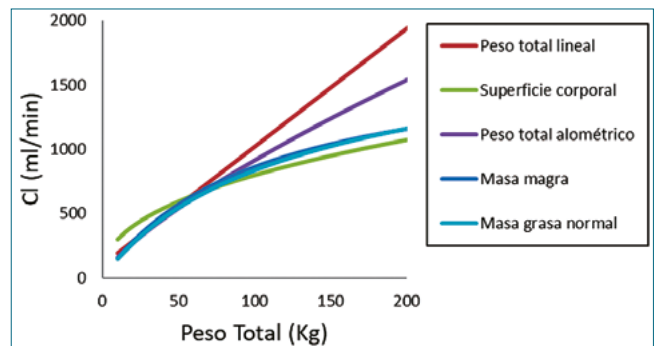


Figura 2. Distintas métricas utilizadas para describir la relación entre tamaño corporal y aclaramiento.

en niños obesos[31], comúnmente es necesario una mayor dosis que la estimada a partir de este escalón, por lo que su uso podría asociarse a sub dosificación[17],[32]-[36]. Esto se explica porque las dosis ajustadas a peso ideal no cambian con el aumento de masa magra y/o masa grasa presentes en el paciente obeso. Es decir, un paciente normo peso y otro obeso de la misma estatura recibirían la misma dosis.

Peso ajustado o peso corregido

Este descriptor se derivó para ajustar las dosis en personas obesas[37]. Utiliza el peso ideal más una cantidad variable de exceso de peso, que se estima para cada fármaco mediante un factor de corrección (FC). El peso ajustado con un FC de 0,4 (40% del exceso de peso) ha sido propuesto para ajustar las dosis de mantenimiento de propofol con buenos resultados[34],[38]. Su cálculo es simple lo que lo hace muy atractivo para la clínica. (Ecuación 2).

$$\text{Peso corregido} = \text{Peso ideal} + \text{FC} \cdot (\text{Peso total} - \text{Peso ideal})$$

Peso magro o masa magra

El peso total de un individuo se compone de masa magra y masa grasa. La masa magra es la diferencia entre el peso total y la masa grasa. Normalmente, la masa magra varía entre el 70% y el 90% del peso total. Esta proporción disminuye en la obesidad debido al exceso de grasa. Se ha afirmado que la masa magra es el descriptor de tamaño óptimo para la mayoría de los fármacos utilizados en anestesia con la suposición explícita de que la depuración de los fármacos está linealmente relacionada con la masa magra[39]-[42].

Hay problemas para implementar la masa magra en la práctica de la TCI porque las fórmulas (ecuación 3 y 4) utilizadas en los modelos de Schnider[43] y Minto[44], para calcular la masa magra[28], son inapropiadas para los pacientes con obesidad mórbida generando valores, progresivamente, menores después de un IMC crítico (42 kg/m² en hombre 36 kg/m² en la mujer)[45] (Figura 3). Los métodos utilizados para sortear este problema en las bombas TCI utilizadas para adultos incluyen el cálculo de una altura ficticia[46], un peso corporal ajustado[47]

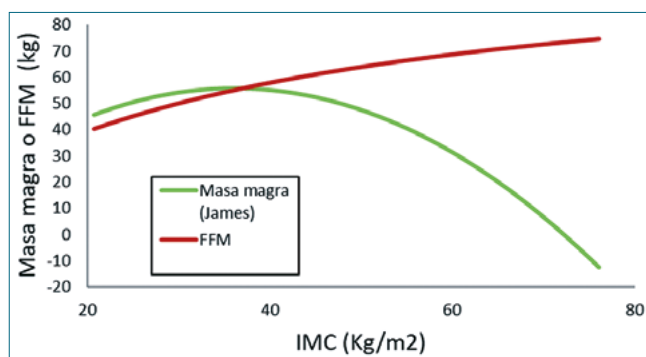


Figura 3. Comportamiento anómalo de ecuación de masa magra (ecuación descrita por James) en obesidad mórbida. Esta ecuación es utilizada en los modelos de Schnider y Minto.

o estableciendo límites en el peso máximo programable permitido[48].

$$\text{Masa magra (hombre)} = 1.10 \cdot \text{Peso} - 0.0128 \cdot \text{IMC} \cdot \text{Peso}$$

$$\text{Masa magra (mujer)} = 1.07 \cdot \text{Peso} - 0.0148 \cdot \text{IMC} \cdot \text{Peso}$$

Existen cálculos simplificados para la estimación de la Masa Magra en niños o adultos, utilizando un peso ajustado con un factor de corrección de 30% asumiendo que en promedio el 30% del exceso de peso es tejido magro[40],[49],[50]. Esto se puede expresar de la siguiente manera (Ecuación 5):

$$\text{Masa magra} = \text{Peso ideal} + 0.3 \cdot (\text{Peso total} - \text{Peso ideal})$$

Masa libre de grasa

Una métrica de tamaño alternativa a la masa magra es la masa libre de grasa (FFM; "free fat mass"). La masa magra comprende músculos, huesos, órganos vitales y líquido extracelular. La FFM además incluye lípidos en el SNC, la médula ósea y las membranas celulares[51],[52]. Este lípido comprende menos del 3%-5% del peso corporal total y, en consecuencia, la FFM se utiliza a menudo, indistintamente, con la masa magra en la práctica clínica. La FFM se puede medir utilizando impedanciometría o se puede predecir a partir del sexo, la altura y el peso corporal (Ecuación 6). Esta ecuación está validada para uso en obesidad mórbida.

$$\text{FFM} = \text{WHSmax} \times \text{Talla}^2 \frac{\text{Peso Total}}{(\text{WHS50} \times \text{Talla}^2 \times \text{Peso Total})}$$

Para hombres, WHSmax es 42,92 kg.m⁻² y WHS50 es 30,93 kg.m⁻² y para mujeres WHSmax es 37,99 kg.m⁻² y WHS50 es 35,98 kg.m⁻². [7].

El ajuste de la composición corporal con FFM puede mejorar las predicciones de la tasa de filtración glomerular y el aclaramiento del fármaco[16]. El aclaramiento de remifentanilo y dexmedetomidina aumenta con la FFM[20],[23]. Además, la FFM funcionó bien para escalar dosis de remifentanilo[23], dexmedetomidina[20] y cisatracurio[53].

La extrapolación de la fórmula FFM desarrollada en adultos se ha descrito para niños de tan solo 3 años[54]. Este trabajo sugiere que las niñas tienen una FFM similar a la predicha en adultos según la altura, el peso y el sexo. Los niños tienen una FFM inferior a la prevista hasta aproximadamente el inicio de la pubertad y se acercan a las predicciones de los adultos en la edad adulta temprana.

Masa grasa normal

La idea de agregar una fracción de masa grasa a la FFM se ha utilizado para estimar la masa que describa mejor la estructura y la función al ser usada en modelación alométrica. Esta masa se ha denominado masa grasa normal (NFM). En[55] se puede encontrar una revisión de los conceptos alométricos y su aplicación al NFM. La NFM se calcula a partir de la FFM y la masa grasa (es decir, Peso Total menos FFM) y un parámetro adicional Ffat que es específico de la estructura biológica o variable de función (Ecuación 7). Este descriptor fue superior a

FFM para describir los cambios de volumen de distribución de dexmedetomidina en una población diversa que incluía niños y adultos (obesos y no obesos)[56].

$$NFM = FFM + Ffat \cdot (\text{Peso Total} - FFM)$$

TCI de propofol en obesos

La limitación más importante para realizar TCI con propofol en pacientes con obesidad mórbida es la ausencia de modelos apropiados para esta población en las bombas TCI disponibles actualmente. Los modelos farmacocinéticos tradicionales empleados en TCI no se derivaron de pacientes obesos[43],[57] y las observaciones en los obesos revelaron una capacidad predictiva deficiente y una tendencia a la sobredosis[1],[47],[58]. Los cambios en el aclaramiento de propofol en adultos obesos se predicen mejor utilizando alometría y el peso como descriptor de tamaño en lugar de la masa magra o el peso ideal[59],[60]. Las consideraciones en adultos para aumentar la dosis de propofol mediante escalamiento alométrico del peso total son similares en niños (> 2 años)[2],[25],[61],[62].

De los nuevos modelos disponibles para pacientes obesos, los desarrollados por el grupo de Eleveld et al.[61],[63] merecen una mención especial, ya que ha mostrado un buen desempeño en pacientes adultos obesos[47]. Además, debería ser apropiado para su uso de un amplio rango etario. Existe otro modelo derivado para realizar TCI a sitio de efecto en pacientes con obesidad mórbida (IMC > 35 kg/m²). A diferencia de nuestro modelo anterior[59] y el primer modelo de Eleveld[61], derivados de individuos obesos y delgados, este modelo se desarrolló, exclusivamente, a partir de datos de pacientes obesos y escala linealmente todos los parámetros al peso total, lo que limita su uso sólo para los obesos. El modelo mostró un buen rendimiento predictivo en datos independientes de pacientes con obesidad mórbida.

Para comprender mejor el comportamiento de los modelos actuales de propofol en el paciente obeso, realizamos un escenario TCI simulado (Figura 4). Esta simulación muestra una concordancia, relativamente buena, entre ambos modelos desarrollados con individuos obesos (los modelos Eleveld y Cortinez) y respalda el uso de peso ajustado con FC de 0,4 como una forma sencilla de mejorar el rendimiento del modelo Marsh. Este mismo ajuste puede ser usado en TIVA manual.

La TCI en niños obesos es más incierta que en adultos según los escasos estudios disponibles. Realizamos un escenario TCI simulado en un niño obeso para comparar los modelos Absalom[64], Kataria[65], y Eleveld[61] (Figura 5). Aunque ninguno de estos modelos se desarrolló con datos de niños obesos, se debe esperar que las relaciones alométricas del peso total incluidas en los modelos de Absalom y de Eleveld funcionen mejor que las relaciones lineales de peso total presentes en el modelo de Kataria. Este último modelo, probablemente, provocará una sobredosis en el niño obeso y pudiera ser una mejor opción utilizarlo con un peso corregido como se muestra en la Figura 5.

Dada la alta variabilidad farmacocinética de los pacientes obesos un ajuste de dosis basado en electroencefalografía es altamente recomendable en niños y adultos.

TCI de remifentanil en obesos

Al igual que con el propofol, la limitación más importante

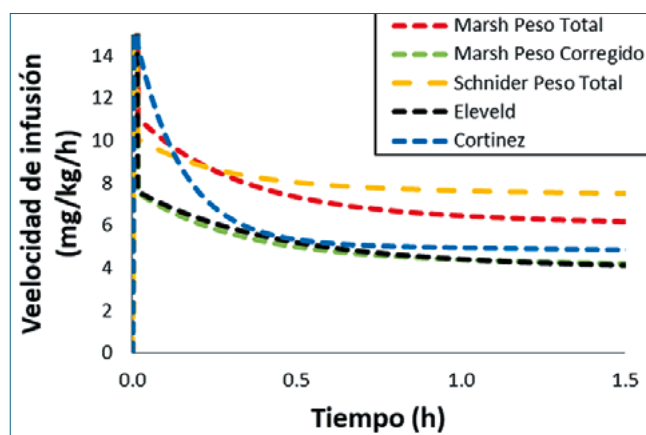


Figura 4. Velocidades de infusión de propofol previstas para alcanzar y mantener una concentración plasmática objetivo de 3 mcg/ml. Las predicciones se realizan con el modelo Marsh con peso total o peso ajustado, el modelo Schnider con peso total, el modelo Eleveld con peso total, y el nuevo modelo Cortinez con peso total. El escenario simulado es el de un sujeto masculino de 30 años, 170 cm, con un peso de 140 kg.

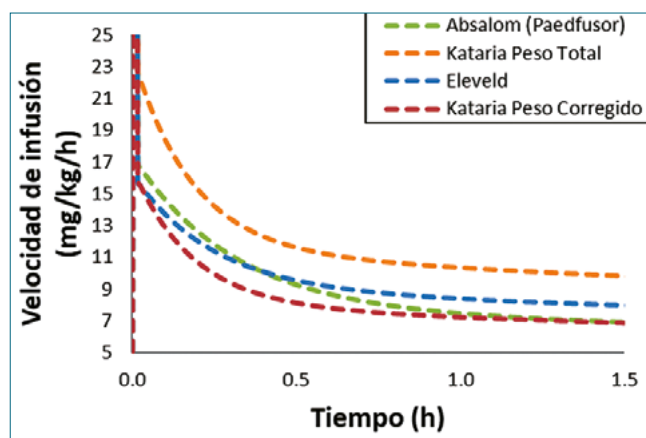


Figura 5. Velocidades de infusión de propofol previstas para alcanzar y mantener una concentración plasmática objetivo de 3 mcg/ml. Las predicciones se realizan con el modelo Absalom (Paedfusor), el modelo Kataria (peso total y peso ajustado FC=0,4) y el modelo Eleveld. El escenario simulado es el de un niño varón de 5 años, de 105 cm, con un peso total de 36 kg.

para realizar TCI con remifentanil en pacientes con obesidad mórbida es la ausencia de modelos apropiados en las bombas TCI. El modelo Minto[44] actualmente incorporado en las bombas TCI no se obtuvo con individuos obesos. Además, este modelo escala algunos de sus parámetros (V1, V2, CL) con la masa magra, que se calcula con una ecuación que no es apropiada para personas con obesidad mórbida[66]. Egan y cols., describieron por primera vez que los regímenes de dosificación de remifentanil en personas obesas y delgadas escalaban mejor utilizando la masa corporal magra que con el peso total [67]. Un estudio reciente de Kim et al.[68], caracterizó la disposición de remifentanil en sujetos adultos de pesos muy diferentes. El conjunto de datos utilizado para la construcción del modelo procedía de nueve estudios publicados anteriormente [43],[66],[68]-[74] e incluía rangos de IMC de 16,1 a 73,7 kg/

m². El modelo desarrollado incorporó peso total, masa magra y edad como covariables de los parámetros farmacocinéticos. Otro estudio, reciente realizado por Eleveld et al.[22], caracterizó el perfil farmacocinético y farmacodinámico de remifentanilo en pacientes adultos y niños no obesos a partir de tres conjuntos de datos anteriores[44],[69],[70]. Se derivó modelo final con todos los parámetros escalados a FFM[54] utilizando relaciones alométricas[61].

Un escenario TCI simulado muestra que tanto el modelo Eleveld[61] como el de Kim[68] disminuyen consistentemente sus velocidades de infusión (mcg/kg/min) en un paciente obeso (Figura 6). Esta simulación respalda el uso de ambos modelos en la población obesa. Aunque el modelo de Eleveld no se derivó con datos de sujetos obesos, la escala de tamaño de los volúmenes y los aclaramientos utilizando relaciones alométricas con la FFM parece predecir, adecuadamente, los cambios farmacocinéticos del remifentanilo en esta población. El modelo de Minto[44] predice esquemas de infusión más bajos en los obesos que los predichos en un paciente normo peso. A diferencia de lo que ocurre con el modelo de Schnider de propofol en obesos, la estimación errónea de la masa magra, en este modelo determina una pequeña subpredicción del aclaramiento de remifentanilo en obesos (Figura 6).

No existen modelos pediátricos de remifentanilo derivados con datos de niños obesos y, por lo tanto, las predicciones del modelo son inciertas en esta población. La administración de remifentanilo mediante TCI sigue siendo problemática porque los niños tienen, en proporción a su tamaño, mayores volúmenes de aclaramiento y distribución que los adultos[69],[71]-[73]. Tanto el modelo de Eleveld[61] como el de Rigby-Jones[74] derivados de datos que incluyen niños se utilizan para simular un escenario de TCI (Figura 7). En coherencia con las simulaciones realizadas en sujetos adultos, se predicen tasas de infusión más bajas (mcg/kg/min) en un niño obeso que en un niño delgado.

TCI de dexmedetomidina en obesos

La dexmedetomidina se administra, frecuentemente, como adyuvante anestésico en TIVA, disminuyendo el consumo de

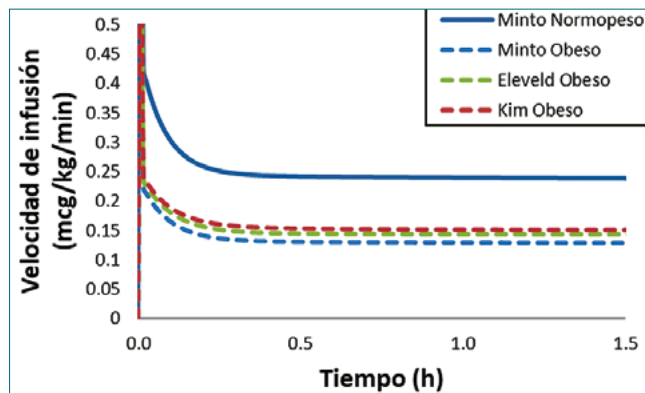


Figura 6. Velocidades de infusión de remifentanilo previstas para alcanzar y mantener una concentración plasmática objetivo de 6 ng/ml. Las predicciones se realizan con el modelo Minto (paciente normo peso y beso), el modelo Eleveld, y el modelo Kim. El escenario simulado es el de un sujeto masculino de 30 años, de 170 cm, con un peso total de 70 kg o 140 kg.

propofol y opioides[76],[77]. Al igual que con las otras drogas revisadas, las infusiones de dexmedetomidina por kilogramo de peso total generan concentraciones más altas del fármaco en pacientes obesos que en los no obesos[75]. Estas concentraciones más altas se explican por el poco efecto de la masa grasa sobre los volúmenes y clearances de la droga. La masa libre de grasa (FFM) es un descriptor adecuado para escalar las dosis de dexmedetomidina en los obesos[76]. Un modelo farmacocinético universal construido con datos de adultos (obesos y no obesos) y niños ha sido descrito por Morse y colaboradores para dexmedetomidina[56]. En este modelo la FFM fue el mejor descriptor de los cambios de clearances asociados al tamaño corporal y NFM, un escalar que permite agregar una fracción de masa grasa a la FFM, fue el mejor descriptor para describir los cambios observados en los volúmenes de distribución. En consecuencia las velocidades de infusión de dexmedetomidina durante el mantenimiento anestésico (mcg/kg/h) deben reducirse con el aumento del peso corporal. Una forma simple puede ser utilizando un peso ajustado con un factor de corrección de aproximadamente 0,3-0,4 (Figura 8).

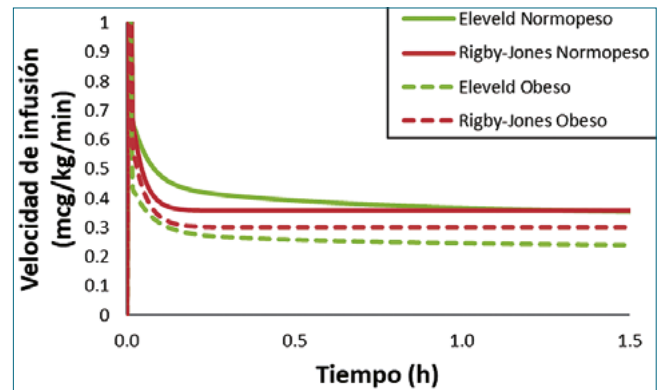


Figura 7. Velocidades de infusión de remifentanilo previstas para alcanzar y mantener una concentración plasmática objetivo de 6 ng/ml. Las predicciones se realizan con el modelo Rigby-Jones y el modelo Eleveld. El escenario simulado es el de un niño varón de 5 años, de 105 cm, con un peso total de 18 kg o 36 kg.

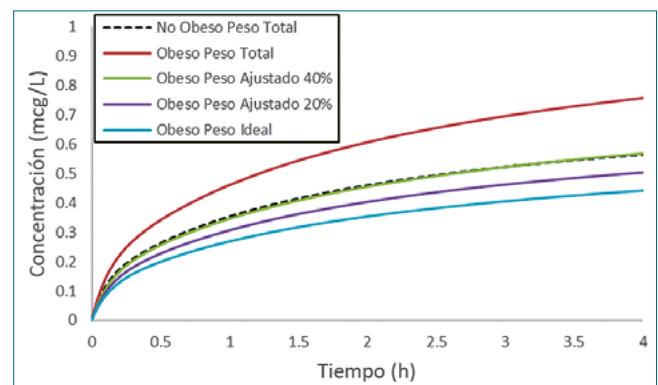


Figura 8. Infusiones continuas de dexmedetomidina de 0,5 mcg/kg/h utilizando diferentes descriptores de tamaño. De acuerdo con el modelo de Morse un peso ajustado de 0,4 en un paciente simulado de 140 kg resulta en concentraciones similares al esquema de peso real en paciente normo peso (70 kg).

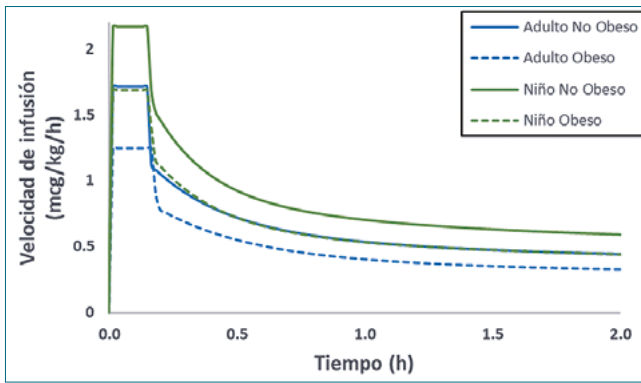


Figura 9. Velocidades de infusión de dexmedetomidina con bolo inicial de 10 minutos previstas para alcanzar y mantener una concentración plasmática objetivo de 0,5 ng/ml. Las predicciones se realizan con el modelo universal de Morse. El escenario simulado es el de un adulto de 30 años, de 170 cm, con un peso total de 70 kg o 140 kg y de un niño de 5 años, de 105 cm, con un peso total de 18 kg o 36 kg.

Actualmente, hay modelos de dexmedetomidina para adultos en bombas TCI. Lamentablemente, si bien se han desarrollado modelos de dexmedetomidina para niños estos no están disponibles en las bombas de TCI[77]. La farmacocinética de dexmedetomidina se ha descrito en niños considerando escalamiento alométrico y maduración de clearances con la edad 78. Utilizando el modelo universal de dexmedetomidina de Morse se puede apreciar la disminución de dosis de mantención (mcg/kg/h) necesarias en pacientes obesos tanto en adultos como en niños (Figura 9).

Referencias

1. Coetzee JF. Allometric or lean body mass scaling of propofol pharmacokinetics: towards simplifying parameter sets for target-controlled infusions. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Mar;51(3):137–45. <https://doi.org/10.2165/11596980-000000000-00000> PMID:22316280
2. Eleveld DJ, Proost JH, Absalom AR, Struys MM. Obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Nov;50(11):751–3. <https://doi.org/10.2165/11594080-000000000-00000> PMID:21973272
3. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Sep;39(3):215–31. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00004> PMID:11020136
4. Sumpter AL, Holford NH. Predicting weight using postmenstrual age-neonates to adults. *Paediatr Anaesth.* 2011 Mar;21(3):309–15. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03534.x> PMID:21320235
5. Must A, Anderson SE. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. *Int J Obes (Lond).* 2006 Apr;30(4):590–4. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803300> PMID:16570087
6. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000 May;320(7244):1240–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240> PMID:10797032

7. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051–65. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00004> PMID:16176118
8. Webb P. Energy expenditure and fat-free mass in men and women. *Am J Clin Nutr.* 1981 Sep;34(9):1816–26. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.9.1816> PMID:7282608
9. McNeill G, Rivers JP, Payne PR, de Britto JJ, Abel R. Basal metabolic rate of Indian men: no evidence of metabolic adaptation to a low plane of nutrition. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1987 Nov;41(6):473–83. PMID:3429266
10. Horgan GW, Stubbs J. Predicting basal metabolic rate in the obese is difficult. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Feb;57(2):335–40. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601542> PMID:12571669
11. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007 Aug;4(8):436–43. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0943> PMID:17653116
12. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(3):199–213. <https://doi.org/10.2165/00003088-198611030-00002> PMID:3524955
13. Deliberato RO, Ko S, Komorowski M, de La Hoz MA, Frushicheva MP, Raffa JD, et al. Severity of illness scores may misclassify critically ill obese patients. *Crit Care Med.* 2017. PMID:29194147
14. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth.* 2000 Jul;85(1):91–108. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.91> PMID:10927998
15. Moretto M, Kupski C, da Silva VD, Padoin AV, Mottin CC. Effect of bariatric surgery on liver fibrosis. *Obes Surg.* 2012 Jul;22(7):1044–9. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0559-y> PMID:22108808
16. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Nov;82(5):505–8. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100381> PMID:17952107
17. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Aug;58(2):119–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02157.x> PMID:15255794
18. Holford S, Allegaert K, Anderson BJ, Kukanich B, Sousa AB, Steinman A, et al. Parent-metabolite pharmacokinetic models for tramadol – tests of assumptions and predictions. *J Pharmacol Clin Toxicol.* 2014;2:1023.
19. Shibusani 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 Sep;101(3):603–13. <https://doi.org/10.1097/0000542-200409000-00008> PMID:15329584
20. Cortínez LI, Anderson BJ, Holford NH, Puga V, de la Fuente N, Auad H, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Dec;71(12):1501–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1948-2> PMID:26407689
21. Anderson BJ, McKee AD, Holford NH. Size, myths and the clinical pharmacokinetics of analgesia in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet.* 1997 Nov;33(5):313–27. <https://doi.org/10.2165/00003088-199733050-00001> PMID:9391745
22. Germovsek E, Barker CI, Sharland M, Standing JF. Scaling clearance in paediatric pharmacokinetics: all models are wrong, which are useful? *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Apr;83(4):777–90.

- <https://doi.org/10.1111/bcp.13160> PMID:27767204
23. Eleveld DJ, Proost JH, Vereecke H, Absalom AR, Olofson E, Vuyk J, et al. An Allometric Model of Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2017 Jun;126(6):1005–18. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001634> PMID:28509794
 24. Cortínez LI, Anderson BJ, Penna A, Olivares L, Muñoz HR, Holford NH, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth*. 2010 Oct;105(4):448–56. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq195> PMID:20710020
 25. Diepstraten J, Chidambaram V, Sadhasivam S, Esslinger HR, Cox SL, Inge TH, et al. Propofol clearance in morbidly obese children and adolescents: influence of age and body size. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(8):543–51. <https://doi.org/10.1007/BF03261930>
 26. Holford NH, Anderson BJ. Allometric size: the scientific theory and extension to normal fat mass. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Nov;109S:S59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.056> PMID:28552478
 27. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: tenth paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic)*. 1916;17(6_2):863–71. <https://doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>
 28. James W. Research on obesity. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
 29. 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. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443150-00007> PMID:15568893
 30. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother*. 2000 Sep;34(9):1066–9. <https://doi.org/10.1345/aph.19381> PMID:10981254
 31. Collier H, Nasim M, Gandhi A. Prescribing in obese children: how good are paediatricians? *Arch Dis Child*. 2017 Jan;102(1):61–2. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310603> PMID:27461279
 32. Anderson BJ, Holford NH. Getting the dose right for obese children. *Arch Dis Child*. 2017 Jan;102(1):54–5. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311696> PMID:27655657
 33. Badaoui R, Cabaret A, Alami Y, Zogheib E, Popov I, Lorne E, et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex in laparoscopic bariatric surgery: in support of dose reduction. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016 Feb;35(1):25–9. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2015.09.003> PMID:26597732
 34. 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 Apr;78(4):657–65. <https://doi.org/10.1097/0000542-199304000-00008> PMID:8466066
 35. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino JS Jr. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Feb;39(2):545–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.2.545> PMID:7726530
 36. Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT, Claudius C, Sørensen AM, Viby-Mogensen J, et al. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg*. 2009 Sep;109(3):787–92. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b0826a> PMID:19690247
 37. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(5):643–7. <https://doi.org/10.1007/BF00542215> PMID:6873144
 38. Cortínez LI, De la Fuente N, Eleveld DJ, Oliveros A, Crovari F, Sepulveda P, Ibacache M, Solari S: Performance of Propofol Target-Controlled Infusion Models in the Obese: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *Anesth Analg* 2014
 39. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105 Suppl 1:i16–23. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq312> PMID:21148651
 40. Mortensen A, Lenz K, Abildstrøm H, Lauritsen TL. Anesthetizing the obese child. *Paediatr Anaesth*. 2011 Jun;21(6):623–9. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03559.x> PMID:21429056
 41. Lemmens HJ. Perioperative pharmacology in morbid obesity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Aug;23(4):485–91. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833b0a8c> PMID:20531173
 42. Scherrer PD, Mallory MD, Cravero JP, Lowrie L, Hertzog JH, Berkenbosch JW; Pediatric Sedation Research Consortium. The impact of obesity on pediatric procedural sedation-related outcomes: results from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Paediatr Anaesth*. 2015 Jul;25(7):689–97. <https://doi.org/10.1111/pan.12627> PMID:25817924
 43. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1170–82. <https://doi.org/10.1097/0000542-199805000-00006> PMID:9605675
 44. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):10–23. <https://doi.org/10.1097/0000542-199701000-00004> PMID:9009935
 45. Green B, Duffull S. Caution when lean body weight is used as a size descriptor for obese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Dec;72(6):743–4. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.129306> PMID:12496756
 46. La Colla L, Albertin A, La Colla G. Pharmacokinetic model-driven remifentanyl administration in the morbidly obese: the 'critical weight' and the 'fictitious height', a possible solution to an unsolved problem? *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(6):397–8. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948060-00005> PMID:19650678
 47. Cortínez LI, De la Fuente N, Eleveld DJ, Oliveros A, Crovari F, Sepulveda P, et al. Performance of propofol target-controlled infusion models in the obese: pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg*. 2014 Aug;119(2):302–10. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000317> PMID:24977639
 48. Bouillon T, Shafer SL. Does size matter? *Anesthesiology*. 1998 Sep;89(3):557–60. <https://doi.org/10.1097/0000542-199809000-00002> PMID:9743389
 49. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 1983;7(2):99–107. PMID:6862762
 50. Smith HL, Meldrum DJ, Brennan LJ. Childhood obesity: a challenge for the anaesthetist? *Paediatr Anaesth*. 2002 Nov;12(9):750–61. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2002.00781.x> PMID:12519133
 51. Keys A, Brozek J. Body fat in adult man. *Physiol Rev*. 1953 Jul;33(3):245–325. <https://doi.org/10.1152/physrev.1953.33.3.245> PMID:13088292
 52. Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: a review. *Hum Biol*. 1981 May;53(2):181–225.

- PMID:7239496
53. Li JY, Zou QR, Peng XM. [Pharmacokinetics of a cisatracurium dose according to fat-free mass for anesthesia induction in morbidly obese patients]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2016 Oct;36(10):1396–400. PMID:27777205
 54. Al-Sallami HS, Goulding A, Grant A, Taylor R, Holford N, Duffull SB. Prediction of Fat-Free Mass in Children. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Nov;54(11):1169–78. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0277-z> PMID:25940825
 55. Holford NH, Anderson BJ. Allometric size: the scientific theory and extension to normal fat mass. *Eur J Pharm Sci*. 2017 Nov;109S:S59–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.056> PMID:28552478
 56. Morse JD, Cortinez LI, Anderson BJ. A Universal Pharmacokinetic Model for Dexmedetomidine in Children and Adults. *J Clin Med*. 2020 Oct;9(11):9. <https://doi.org/10.3390/jcm9113480> PMID:33126702
 57. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991 Jul;67(1):41–8. <https://doi.org/10.1093/bja/67.1.41> PMID:1859758
 58. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*. 2009 Jul;103(1):26–37. <https://doi.org/10.1093/bja/aep143> PMID:19520702
 59. Cortinez LI, Anderson BJ, Penna A, Olivares L, Muñoz HR, Holford NH, et al. Influence of obesity on propofol pharmacokinetics: derivation of a pharmacokinetic model. *Br J Anaesth*. 2010 Oct;105(4):448–56. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq195> PMID:20710020
 60. van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MY, Deneer VH, van Ramshorst B, Wiezer RJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Nov;50(11):739–50. <https://doi.org/10.2165/11592890-000000000-00000> PMID:21973271
 61. Eleveld DJ, Proost JH, Cortinez LI, Absalom AR, Struys MM. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg*. 2014 Jun;118(6):1221–37. <https://doi.org/10.1213/ANE.000000000000165> PMID:24722258
 62. Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):727–38. <https://doi.org/10.1097/0000542-200003000-00017> PMID:10719952
 63. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):942–59. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.018> PMID:29661412
 64. Absalom A, Kenny G. 'Paedfusor' pharmacokinetic data set. *Br J Anaesth*. 2005 Jul;95(1):110. <https://doi.org/10.1093/bja/aei567> PMID:15941735
 65. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*. 1994 Jan;80(1):104–22. <https://doi.org/10.1097/0000542-199401000-00018> PMID:8291699
 66. James WP. *Research on Obesity*. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
 67. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, Jaarsma RL, Sperry RJ, Yee JB, et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*. 1998 Sep;89(3):562–73. <https://doi.org/10.1097/0000542-199809000-00004> PMID:9743391
 68. Kim TK, Obara S, Egan TD, Minto CF, La Colla L, Drover DR, Vuyk J, Mertens M, the Remifentanil Pharmacokinetics in Obesity I: Disposition of Remifentanil in Obesity: A New Pharmacokinetic Model Incorporating the Influence of Body Mass. *Anesthesiology* 2017; 126: 1019-1032
 69. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures [table of contents]. *Anesth Analg*. 2001 Dec;93(6):1393–401. <https://doi.org/10.1097/0000539-200112000-00008> PMID:11726413
 70. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanil-propofol interactions. *Anesthesiology*. 2003 Aug;99(2):347–59. <https://doi.org/10.1097/0000542-200308000-00016> PMID:12883407
 71. Davis PJ, Wilson AS, Siewers RD, Pigula FA, Landsman IS. The effects of cardiopulmonary bypass on remifentanil kinetics in children undergoing atrial septal defect repair. *Anesth Analg*. 1999 Oct;89(4):904–8. <https://doi.org/10.1213/0000539-199910000-00016> PMID:10512263
 72. Marsh DF, Hodkinson B. Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia*. 2009 Mar;64(3):301–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05731.x> PMID:19302645
 73. Rigby-Jones AE, Priston MJ, Sneyd JR, McCabe AP, Davis GI, Tooley MA, et al. Remifentanil-midazolam sedation for paediatric patients receiving mechanical ventilation after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2007 Aug;99(2):252–61. <https://doi.org/10.1093/bja/aem135> PMID:17578905
 74. Rigby-Jones AE, Nolan JA, Priston MJ, Wright PM, Sneyd JR, Wolf AR. Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants, and children in an intensive care unit. *Anesthesiology*. 2002 Dec;97(6):1393–400. <https://doi.org/10.1097/0000542-200212000-00010> PMID:12459664
 75. Cortinez LI, Anderson BJ, Holford NH, Puga V, de la Fuente N, Auad H, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;71(12):1501–8. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1948-2> PMID:26407689
 76. Rolle A, Paredes S, Cortinez LI, Anderson BJ, Quezada N, Solari S, et al. Dexmedetomidine metabolic clearance is not affected by fat mass in obese patients. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):969–77. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.040> PMID:29661414
 77. Morse JD, Cortinez LI, Anderson BJ. Pharmacokinetic concepts for dexmedetomidine target-controlled infusion pumps in children. *Paediatr Anaesth*. 2021 Sep;31(9):924–31. <https://doi.org/10.1111/pan.14235> PMID:34085357
 78. Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, Diaz SM, Vilo S. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care—a pooled analysis. *Paediatr Anaesth*. 2009 Nov;19(11):1119–29. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2009.03133.x> PMID:19708909