



Propofol induction: normalizing the dose in morbidly obese patients

John H. P. Friesen, MD

Received: 11 January 2017/Revised: 14 February 2017/Accepted: 21 February 2017/Published online: 3 March 2017
© Canadian Anesthesiologists' Society 2017

The estimation of appropriate induction doses for obese patients remains controversial but is of considerable importance. Too low a dose risks awareness and sympathetic response and too high a dose risks hypotension and cardiovascular instability. The study by Subramani *et al.* in this issue of the *Journal*¹ reports induction doses of propofol that are clinically relevant for morbidly obese patients. Propofol was infused at a rate of $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ lean body weight (LBW) until a target criterion was met. The target in the LBW group was a total dose of $2.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LBW, and the target in the bispectral index (BIS) group was a decrease in the BIS score to 50. When the target for each group was reached, adequacy of induction was assessed every 30 sec until no response was observed to trapezius squeeze. In the LBW group, 18 of 30 patients were still responsive after the initial dose of $2.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LBW. In the BIS group, all but one of 30 patients were unresponsive at the target BIS of 50, which corresponded to a mean value of $3.83 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LBW. Under the conditions of this study, $2.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LBW of propofol was not adequate for 60% of the patients, and $3.83 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LBW of propofol was enough for all but one patient.

Lean body weight is total body weight (TBW) minus the fat mass. It can be measured using dual-energy x-ray absorptiometry or bioelectrical impedance analysis, but in practice, it is usually estimated using a formula published by Janmahasatian² that expresses LBW as a function of TBW and the body mass index (BMI):

$$\begin{aligned}\text{LBW (kg) for males} &= 9,720\cdot\text{TBW}/(6,680 + 216\cdot\text{BMI}) \\ \text{LBW (kg) for females} &= 9,720\cdot\text{TBW}/(8,780 + 244\cdot\text{BMI}).\end{aligned}$$

Lean body weight has been recommended for use as a weight scalar when calculating estimated induction doses for morbidly obese patients. This can be justified on theoretical grounds by considering the front-end kinetics that apply to a single intravenous injection. The drug is injected into the circulation and so is diluted by the cardiac output. The first-pass plasma concentration of propofol to which the brain is exposed is inversely proportional to the cardiac output.³ Use of a full recirculatory model can account for the effects of early distribution and clearance, but the main conclusion remains—i.e., brain concentration of propofol depends strongly on the cardiac output.⁴ For patients with differing degrees of obesity, the cardiac output correlates well with LBW⁵ but not with total or ideal weight. Drug clearance in obese patients also correlates with lean weight.⁶ Induction doses can be expected to scale in proportion to LBW.

In spite of these considerations, the Subramani study found that using lean weight to estimate induction doses for obese patients resulted in significant underdosing. Using doses based on LBW, the amounts required in this study (close to $3.83 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) are higher than the propofol induction doses of $2.0\text{--}2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ that are usually adequate for patients of normal weight. Subramani *et al.* conclude that the use of LBW as a weight scalar results in underestimation of propofol doses and inadequate anesthesia. The reason for this apparent discrepancy can be understood by considering the LBW function graphed in the Figure. The arrow shows that this curve is well below the total weight line, even for patients with a normal BMI. This means that a dose based on total weight will correctly estimate doses for non-obese patients, but it cannot be scaled for obese patients without somehow “jumping” to the lean weight curve. The only way to create a curve that “jumps” smoothly and still ends up proportional to the

J. H. P. Friesen, MD (✉)

Department of Anesthesia & Perioperative Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada
e-mail: john.friesen@umanitoba.ca

original function is to multiply every point by the same factor. If the normalization factor is correctly chosen, the new weight scalar will be equal to the total weight for non-obese patients, as illustrated by the normalized lean weight curve. Mathematically, this is accomplished by substituting $BMI = 22$ into the Janmahasatian formula and solving for the ratio of total weight to lean weight. The resulting factors are 1.23 for males and 1.52 for females. I have proposed this function as a candidate weight scalar to calculate drug doses for obese patients.⁷

Consider a female weighing 100 kg (height, 165 cm; BMI, $36.7 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) who presents for bariatric surgery. Her LBW is about 52 kg. Is it reasonable to use a weight of 52 kg when estimating her induction dose of propofol? If she successfully loses weight and weighs only 60 kg (same height; BMI $22.0 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) when she returns for another procedure, her dose will be based on her non-obese weight of 60 kg. In this scenario, her estimated propofol dose would be greater than it was before she lost 40 kg. If the normalized lean weight function in the Figure were used to estimate her dose on both occasions, instead of “jumping” from the LBW curve to the total weight curve, both doses would be in proportion to her lean weight. Furthermore, her obese dose would be greater than her non-obese dose, but less than proportional to her TBW.

The normalized lean weight function is equal to TBW for patients of normal weight and proportional to LBW for all patients (both obese and non-obese) irrespective of height and weight. A weight scalar for induction doses should possess these characteristics. There is a lack of studies on normalized lean weight in the clinical trials of drug doses in obesity, so it is interesting to recalculate the mean doses reported by Subramani *et al.* In principle, this simply requires dividing the dose as given in $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ LBW by the normalization factor to obtain the dose in $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ normalized lean weight. Nevertheless, the calculation is complicated by the need to take into account the different factors for males and females as well as the number of each sex in the two groups. When these particulars are included in the calculation, the resulting dose required for the BIS group to reach the target BIS value of 50 is $2.54 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. At this dose, all but one of the 30 patients were unresponsive to painful stimulation. This is consistent with what might be expected for non-obese patients given this dose, and it is therefore consistent with using normalized lean weight as a weight scalar. The target dose of $2.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ lean weight in the LBW group recalculates to $1.76 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, at which 18 of 30 patients remained responsive. Again, this is consistent with what might be expected at this dose in healthy patients of normal weight. The Subramini study did not include a group of non-obese patients and was not designed to ask whether normalized lean weight would

perform better than lean weight as a weight scalar; however, these results are consistent with that hypothesis.

The authors of this paper favour BIS monitoring as a way to observe brain activity and reduce the need for weight-based methods of estimating induction doses. Certainly this is a goal to pursue and may well become standard care in the future. At the present time, depth of anesthesia monitoring has its own set of problems, including latency, uncertain interpretation, proprietary algorithms, confounding effects of certain drugs, and expense.⁸ The group whose propofol dose was infused to a BIS value of 50 received more propofol than the group whose dose was titrated to a clinical endpoint (non-response to trapezius squeeze). The predetermined BIS target used for the study protocol possibly resulted in the administration of more drug than was necessary for patients in that group.

No single weight scalar can be expected to estimate doses equally well for both peak effect and duration. Individual patient factors, such as age, sex, and fitness, determine safe and effective doses. It is also possible that there might be changes in pharmacodynamics with morbid obesity that would modify conclusions based on pharmacokinetics. The Subramani study found that using LBW as a weight scalar resulted in underestimating propofol induction doses in morbidly obese patients, but it is interesting to notice that their results are consistent with the use of normalized lean weight for this purpose. This study could have been stronger if it had included a group of non-obese patients. The question regarding how best to estimate anesthetic induction doses is relevant to

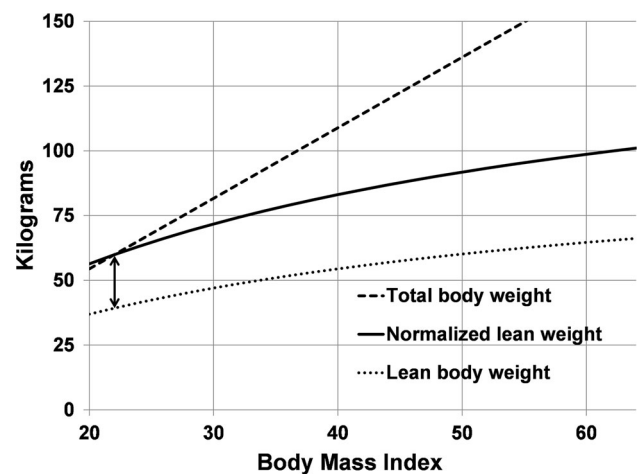


Figure The vertical arrow indicates the difference between lean body weight and total body weight for non-obese patients. Function values are plotted for female patients, all of whom have the same height (165 cm) but different weight

La flèche verticale indique la différence entre le poids maigre et le poids total chez les patients non obèses. Les valeurs de fonction sont relevées pour des patientes de la même taille (165 cm) mais de poids différents

ensuring patient safety and avoiding the dangers of over or underdosing.⁹ It would be useful to develop and perform a follow-up study designed specifically to test the hypothesis that normalized lean weight is an appropriate weight scalar for induction doses of propofol. These considerations lay out an avenue for future research.

L'induction au propofol: normalisation de la posologie destinée aux patients obèses morbides

L'estimation de doses d'induction qui soient adaptées pour les patients obèses demeure controversée et revêt une importance cruciale : en effet, une dose insuffisante entraînerait un risque de conscience peropératoire et de réponse sympathique, alors qu'une dose trop élevée pourrait provoquer de l'hypotension et une instabilité cardiovasculaire. L'étude de Subramani *et coll.*, publiée dans ce numéro du *Journal*,¹ fait état de doses d'induction de propofol pertinentes d'un point de vue clinique pour les patients obèses morbides. Le propofol a été perfusé à un taux de $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ du poids maigre jusqu'à obtention du critère ciblé selon le groupe d'étude. Dans le groupe 'poids maigre', la cible était une dose totale de $2,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ du poids maigre, et dans le groupe 'BIS', la cible était une réduction du score de l'indice bispectral (BIS) à 50. Dans les deux groupes, lors de l'atteinte de la cible, la suffisance de l'induction a été évaluée toutes les 30 secondes jusqu'à ce qu'aucune réponse ne soit plus observée lors d'un test de pression sur le muscle trapèze. Dans le groupe 'poids maigre', 18 des 30 patients étaient encore réactifs après la dose initiale de $2,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ du poids maigre. Dans le groupe 'BIS' en revanche, 29 des 30 patients n'avaient plus de réaction lorsque le BIS cible de 50 avait été atteint, soit à une valeur moyenne de propofol égale à $3,83 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ du poids maigre. Donc, selon les conditions mises en place dans cette étude, une dose correspondant à $2,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ du poids maigre n'a pas été suffisante chez 60 % des patients, alors qu'une dose de $3,83 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ du poids maigre a suffi pour tous les patients sauf un.

Le poids maigre correspond au poids total moins la masse grasse. Il peut être mesuré par absorptiométrie bi-énergétique (*dual-energy x-ray absorptiometry* – DEXA) ou par analyse de l'impédance bioélectrique. Toutefois, dans la pratique, il est en général estimé en utilisant une formule publiée par Janmahasatian,² laquelle exprime le poids maigre en tant que fonction du poids total et de l'indice de masse corporelle (IMC), soit :

Poids maigre (kg) pour les hommes = $9720\cdot\text{poids total}/(6680 + 216\cdot\text{IMC})$

Poids maigre (kg) pour les femmes = $9720\cdot\text{poids total}/(8780 + 244\cdot\text{IMC})$

L'utilisation du poids maigre a été recommandée comme mesure scalaire pour estimer les doses d'induction adéquates pour les patients obèses morbides. Cela se justifie, en théorie, par la considération initiale de la cinétique qui s'applique à une injection intraveineuse unique. Le médicament est injecté dans la circulation et est ainsi dilué par le débit cardiaque. La concentration plasmatique de propofol de premier passage à laquelle le cerveau est exposé est inversement proportionnelle au débit cardiaque.³ Les effets de la distribution précoce et de la clairance peuvent s'expliquer en utilisant un modèle de recirculation complète, mais la conclusion principale demeure : les concentrations de propofol dans le cerveau sont fortement liées au débit cardiaque.⁴ Chez les patients présentant différents degrés d'obésité, le débit cardiaque affiche une bonne corrélation au poids maigre,⁵ mais pas au poids total ni au poids idéal. Chez les patients obèses, la clairance médicamenteuse est également corrélée au poids maigre.⁶ On peut donc s'attendre à ce que les doses d'induction soient ajustées proportionnellement au poids maigre.

Malgré ces considérations, l'étude de Subramani a observé que le recours au poids maigre pour estimer les doses à injecter chez des patients obèses entraînait un sous-dosage important. En utilisant des doses fondées sur le poids maigre, les quantités requises dans cette étude – près de $3,83 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ – se sont révélées plus élevées que les doses d'induction de propofol de 2,0 à $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ habituellement suffisantes pour l'induction de patients de poids normal. Subramani et ses collègues concluent que l'utilisation du poids maigre en tant que mesure scalaire entraîne la sous-estimation des doses de propofol et, par conséquent, une anesthésie inadaptée. La raison de cette divergence apparente peut s'expliquer en examinant la fonction du poids maigre illustrée dans la figure. La flèche montre que cette courbe est bien en dessous de la ligne de poids total et ce, même chez les patients avec un IMC normal. En d'autres termes, une dose fondée sur le poids total estimera de façon correcte les doses pour les patients non obèses, mais ne peut être échelonnée pour les patients obèses sans « sauter » d'une manière ou d'une autre à la courbe de poids maigre. La seule façon de créer une courbe qui « saute » aisément tout en finissant par être proportionnelle à la fonction originale consiste à multiplier chaque point par le même facteur. Si le facteur de normalisation est bien choisi, la nouvelle mesure scalaire sera égale au poids total chez les patients non obèses, comme l'illustre la courbe de poids maigre

normalisé. D'un point de vue mathématique, on y parvient en substituant un $IMC = 22$ dans la formule de Janmahasatian et en résolvant l'équation du rapport du poids total par rapport au poids maigre. Les facteurs ainsi obtenus sont de 1,23 pour les hommes et 1,52 pour les femmes. J'ai déjà proposé cette fonction ailleurs comme mesure scalaire candidate pour calculer les doses de médicaments chez les patients obèses.⁷

Prenons une femme se présentant pour une chirurgie bariatrique et pesant 100 kg (taille 165 cm, $IMC 36,7$). Son poids maigre est d'environ 52 kg. Est-il raisonnable d'utiliser un poids de 52 kg pour estimer sa dose d'induction de propofol? Si elle parvient à perdre du poids et revient subir une autre intervention mais ne pèse que 60 kg (même taille, $IMC 22,0$), sa dose sera fondée sur son poids non obèse de 60 kg. Dans un tel cas, sa dose estimée de propofol serait supérieure à celle qu'on lui aurait administrée avant qu'elle ne perde 40 kg. Si la fonction de poids maigre normalisé telle qu'illustrée dans la figure est utilisée pour estimer les doses d'induction à ces deux occasions au lieu de « sauter » de la courbe de poids maigre à la courbe de poids total, on peut voir que les deux doses seront proportionnelles à son poids maigre. En outre, sa dose 'obèse' sera plus élevée que sa dose 'non obèse', mais moins élevée que si elle était proportionnelle à son poids total.

La fonction de poids maigre normalisé est égale au poids total chez les patients de poids normal, et proportionnelle au poids maigre chez les patients de toutes tailles et de tous poids, qu'ils soient obèses ou non. Il s'agit là des caractéristiques qu'une mesure scalaire devrait posséder pour calculer une dose d'induction. Le poids maigre normalisé n'a jamais été étudié dans une étude clinique de doses médicamenteuses chez des patients obèses, c'est pourquoi il est intéressant de recalculer les doses moyennes rapportées par Subramani *et coll.* En principe il suffit de diviser la dose telle qu'administrée en $mg \cdot kg^{-1}$ du poids maigre par le facteur de normalisation pour obtenir la dose en $mg \cdot kg^{-1}$ du poids maigre normalisé, mais cette opération est encore plus compliquée parce qu'il faut tenir compte des facteurs différents selon le sexe et du nombre de personnes de chaque sexe dans chacun des groupes. Avec cette opération, la dose nécessaire pour que le groupe 'BIS' atteigne la valeur de BIS cible de 50 s'est élevée à $2,54 mg \cdot kg^{-1}$. À cette dose, 29 des 30 patients n'ont pas réagi à la stimulation douloureuse. Cela correspond à nos prévisions pour des patients non obèses étant donné la dose; l'utilisation du poids maigre normalisé comme mesure scalaire est ainsi justifiée. Dans le groupe 'poids maigre', la dose cible de $2,6 mg \cdot kg^{-1}$ du poids maigre se recalcule à $1,76 mg \cdot kg^{-1}$, dose à laquelle 18 des 30 patients du groupe présentaient encore une réponse. Ces résultats

sont à nouveau en adéquation avec ce qui serait attendu à une telle dose chez des patients en bonne santé de poids normal. L'étude de Subramini n'a pas inclus de groupe de patients non obèses, et n'a pas été conçue pour déterminer si un poids maigre normalisé constituerait une meilleure mesure scalaire que le poids maigre, mais les résultats concordent avec une telle hypothèse.

Les auteurs de cet article semblent avoir une préférence pour le monitoring du BIS en tant que méthode d'observation de l'activité cérébrale; ce type de monitoring permet également de réduire le besoin de méthodes fondées sur le poids pour estimer les doses d'induction. Il ne fait aucun doute que cet objectif soit celui à atteindre, et cela pourrait bien devenir la norme de soins à l'avenir. À l'heure actuelle toutefois, le monitoring de la profondeur de l'anesthésie comporte des écueils qui lui sont propres, qu'il s'agisse de sa latence, de son interprétation incertaine, des algorithmes brevetés, des effets confondants de certains médicaments, ou de son coût.⁸ Le groupe ayant reçu une perfusion de propofol jusqu'à atteindre une valeur de BIS de 50 a reçu davantage de propofol que le groupe titré selon un critère clinique (soit la non-réponse à une pression exercée sur le muscle trapèze). Il est possible que la cible de BIS prédéterminée utilisée selon le protocole de l'étude ait entraîné l'administration d'une quantité de propofol plus importante que nécessaire aux patients de ce groupe.

Il n'existe pas de mesure scalaire qui puisse estimer les doses de façon aussi précise tant pour l'effet maximal que pour la durée. Des facteurs individuels liés au patient tels que l'âge, le sexe et la condition physique permettent de déterminer des doses sécuritaires et efficaces. Il est également possible que la pharmacodynamie soit modifiée en raison de facteurs liés à l'obésité morbide, lesquels auraient un impact sur toute conclusion fondée sur la pharmacocinétique. L'étude de Subramani a observé qu'en utilisant le poids maigre comme mesure scalaire, on sous-estimait les doses d'induction de propofol chez les patients obèses morbides, mais il est intéressant de noter que leurs résultats concordent avec l'utilisation du poids maigre normalisé à cette fin. Cette étude aurait eu plus d'impact si elle avait inclus un groupe de patients non obèses. La question de savoir comment estimer au mieux les doses d'induction de l'anesthésie est pertinente à la sécurité des patients et permet d'éviter les dangers d'une surdose ou d'une sous-dose.⁹ Une étude de suivi, conçue spécifiquement pour tester l'hypothèse qu'un poids maigre normalisé constitue une bonne mesure scalaire pour calculer les doses d'induction de propofol, serait utile et devrait être réalisée. Ces réflexions pavent le chemin pour de futures recherches.

Conflicts of interest None declared.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Gregory L. Bryson, Deputy Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Funding None.

Conflit d'intérêt Aucun.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Gregory L. Bryson, rédacteur en chef adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

Financement Aucun.

References

1. Subramani Y, Riad W, Chung F, Wong J. Optimal propofol induction dose in morbidly obese patients: A randomized controlled trial comparing the bispectral index and lean body weight scalar. *Can J Anesth* 2017; 64: this issue. DOI: [10.1007/s12630-017-0852-x](https://doi.org/10.1007/s12630-017-0852-x)
2. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1051-65.
3. Krejcie TC, Avram MJ. What determines anesthetic induction dose? It's the front-end kinetics, doctor! *Anesth Analg* 1999; 89: 541-4.
4. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg* 1999; 89: 545-52.
5. Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJ. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. *Anesth Analg* 2011; 113: 57-62.
6. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 505-8.
7. Friesen JH. Lean-scaled weight: a proposed weight scalar to calculate drug doses for obese patients. *Can J Anesth* 2013; 60: 214-5.
8. Whitlock EL, Villafranca AJ, Lin N, et al. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial. *Anesthesiology* 2011; 115: 1209-18.
9. Friesen JH. Estimating the induction dose of propofol in morbid obesity: striking a happy medium. *Br J Anaesth* 2016; 116: 730-1.