

ESTADO ACTUAL DEL MANEJO PERIOPERATORIO DEL PACIENTE GERIÁTRICO

[Dra. Ana María Reguera Espelet](#)

Hospital Universitario de la Princesa
Universidad Autónoma de Madrid, España
Editora de AnesNet

Conferencia presentada en el I Congreso Virtual Mexicano de Anestesiología
(Septiembre 2001)

[II Congreso Virtual Mexicano de Anestesiología \(IICVMA\) y
I Congreso Virtual Latinoamericano de Anestesiología
\(ICVLAA\) \(Noviembre 2002\)](#)



[Versión pdf](#)

INTRODUCCIÓN

La población geriátrica es el grupo de edad de más rápido crecimiento en los países desarrollados. La esperanza de vida ha aumentado drásticamente debido en gran parte a los avances en la tecnología médica. En EEUU en 1990 comprendía al 13% de la población y se esperaba que fuera el 18% en el 2020 y del 25% en el año 2050. En este período el número de personas mayores de 85 años será de más del doble.

Este cambio demográfico en la población quirúrgica ha tenido un impacto tremendo en la práctica de la anestesia. Hace unos años éramos conservadores a la hora de una indicación quirúrgica en un anciano dado que las condiciones acompañantes determinaban un aumento de la morbimortalidad asociada a la cirugía. Actualmente, los recientes avances en la práctica de la anestesia y el establecimiento de técnicas mínimamente invasivas en cirugía han desembocado en una disminución en la morbimortalidad y que nos encontremos cada vez con mayor frecuencia con pacientes quirúrgicos de edad avanzada y con mayor número de enfermedades asociadas, que puede hacer que nuevamente aumenten los índices de morbi-mortalidad.

El avance más importante que hemos realizado los anestesiólogos ha sido el comprender la necesidad de distinguir claramente entre el proceso de envejecimiento como opuesto al de edad avanzada-enfermedades relacionadas. Las consecuencias de las alteraciones tisulares y de las estructuras orgánicas observadas en la población geriátrica, y cuales aumentan en severidad y magnitud con el devenir de los años, refleja el aspecto de envejecimiento por si mismo. Por otro lado, los cambios en la estructura y función que no se observan en todos los miembros de la población geriátrica, o aquellas alteraciones que no parecen tener una interrelación entre severidad y edad cronológica, son las llamadas enfermedades relacionadas con la edad avanzada

El envejecimiento se caracteriza por cambios degenerativos tanto en la estructura como en la función de órganos y tejidos. Estos cambios ocurren virtualmente a nivel subcelular, celular, y tisular. Ciertos órganos sufren alteraciones funcionales claramente definidas y relacionadas con el envejecimiento. Aunque la función puede estar mantenida al mínimo pero aún a un adecuado nivel, el mantenimiento a menudo requiere la administración diaria de medicaciones, frecuentemente omitidas en el paciente indigente o abandonado.

Los órganos involucrados más importantes para la práctica anestésica son aquellos relacionados con los sistemas nerviosos autónomo, central y periférico; sistema cardiovascular y nervioso; y sistemas hepático y renal. Un manejo anestésico óptimo depende de la clara comprensión de los cambios normales en la fisiología y anatomía del anciano y los cambios farmacodinámicos y cinéticos que se producen con la edad.

Para una mejor comprensión haremos un breve repaso a los cambios anatómicos y fisiológicos que se producen a medida que avanza la edad y de que forma estos cambios van a modificar nuestra práctica de la anestesia.

CAMBIOS ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS ASOCIADOS CON LA EDAD (Efectos de la edad sobre la farmacología de las drogas anestésicas)

1. Composición corporal

Con el aumento de la edad existe una pérdida de tejidos, hueso, y agua intracelular, a menudo compensada con el aumento de grasa corporal total. A los 80 años de edad se pierden promedio 6 kg de masa músculo-esquelética, se ganan 5 kg de tejido adiposo y el agua corporal total se reduce en un 12 %.

Debido a los cambios en la composición corporal se producen paralelamente cambios en los volúmenes en que se distribuyen las drogas.

Así, la disminución de la masa corporal produce una disminución en V2 (compartimento de equilibrio rápido); la disminución del agua corporal total determina una disminución del V1 (compartimento central) que se traduce un aumento en el pico de concentración de las drogas cuando se administran en bolo o infusiones rápidas; el aumento de la grasa corporal determina un aumento en el V3 (compartimento de equilibrio lento), que se traduce en una mayor duración del efecto de las drogas, con demora en el tiempo de recuperación postanestésica (existe una salida de agentes anestésicos liposolubles desde los depósitos grasos hacia la circulación sanguínea).

Esto explica porqué los ancianos son más sensibles a las drogas anestésicas que los pacientes jóvenes. Este aumento de la sensibilidad tiene una base farmacocinética: la misma dosis determina una mayor concentración de droga en el paciente anciano que en el paciente joven ya que la mayoría de las drogas anestésicas siguen este modelo farmacocinético multicompartmental. Por ejemplo, el aumento de "sensibilidad" al pentothal descrito por Homer y Stanski (1) en los ancianos comparado con los jóvenes, se debe en realidad a la disminución en el volumen de distribución, lo que determina un aumento en la concentración para cualquier dosis administrada.

Así, las drogas liposolubles como fentanilo, y meperidina, al estar aumentada la grasa corporal y por lo tanto V3, (el compartimento de equilibrio lento), tendrán una mayor duración de acción en ancianos que en pacientes jóvenes. En tanto, aquellas drogas hidrosolubles, como la morfina, al estar disminuida el agua corporal total, y por lo tanto el compartimento central también (V1) a igual dosis producirán una mayor concentración plasmática en los pacientes de mayor edad.

La reducción de la masa muscular determinará una menor predecibilidad en cuanto al efecto cuando una droga se administra de forma intramuscular.

Los cambios esqueléticos incluyen estrechamiento de los discos intervertebrales, acortamiento y algunas veces fusión de las vértebras con aumento de la xifosis torácica, todo lo cual contribuye a la pérdida de estatura. Tal vez debido a una disminución de la absorción vascular y al acortamiento de la longitud de la columna vertebral (2,3)

la respuesta a la anestesia regional en el anciano está alterada. Un nivel ligeramente superior de bloqueo sensorial ocurre típicamente cuando se usan dosis de adulto de anestésico local para bloqueo subaracnoideo. De igual forma, los requerimientos de dosis segmentarias de anestésicos locales durante la analgesia epidural están disminuídos.

Cuando se produce esta xifosis torácica se desarrolla una extensión compensatoria de la cabeza sobre la columna cervical. Por lo tanto, puede verse muy limitada la extensión del cuello durante la intubación endotraqueal (4) Además, la osteoartritis, osteoporosis y artritis reumatoide, tan común en esta edad y tanto en hombres como mujeres, tienen efectos obvios en el manejo de la vía aérea y en la colocación durante la cirugía. Las atrofiás en la piel, que se vuelve frágil al trauma y/o presión prolongada, deben tenerse en cuenta para proporcionar el almohadillado adecuado de las zonas de peligro (cuidado con adhesivos, planchas de electrobisturí, electrodos EKG, etc).

2. Metabolismo basal

Los cambios en la composición corporal que se producen en el anciano reducen los requerimientos metabólicos basales entre un 10% al 15% comparado con los jóvenes(5).

La reducción correspondiente en la producción de calor y la alteración simultánea de la vasoconstricción termorreguladora mediada por el sistema autónomo coloca la paciente quirúrgico de edad en riesgo especial de hipotermia postoperatoria(6) .

3. Reflejos de la vía aérea

Los reflejos laríngeos, faríngeos y otros de la vía aérea son menos efectivos en los ancianos. Su capacidad para prevenir la aspiración pulmonar de elementos extraños se ve también alterada. Además, la salivación disminuye con la edad, de tal forma que podemos observar lengua y labios secos durante la laringoscopia, a pesar de que el paciente tenga un buen nivel de hidratación. Por ello es necesario reducir las necesidades de premedicación anticolinérgica (7).

4. Sistema nervioso central y periférico

a) Cambios morfológicos, fisiológicos y bioquímicos asociados a la edad

□ Cambios morfológicos

Inevitablemente el peso del cerebro y el número de neuronas disminuye con la edad (8) Esta disminución comienza en el adulto joven y se acelera después de los 60 años, de tal forma que las personas sanas pierden 2-3 gr/año. Estos cambios se deben en gran parte a pérdida de sustancia blanca, especialmente en los lóbulos frontales. La relación entre volumen cerebral y cráneo, normalmente del 95% disminuye a partir de los 60 años hasta cerca de un 80%, mientras que el volumen ventricular se triplica. Existe una pérdida progresiva de volumen de los hemisferios que refleja la pérdida de interneuronas, que afecta principalmente a la corteza cerebral y a la sustancia blanca subcortical. Es muy difícil cuantificar la extensión de la pérdida neuronal con la edad por factores técnicos y por la variabilidad regional. Sin embargo, los últimos datos de los que se disponen indican que la magnitud de la pérdida neuronal es mucho menor que lo que se creía hace años atrás.

También la edad afecta las terminaciones neuronales y las sinapsis (disminución en el tamaño neuronal, pérdida de complejidad del árbol dendrítico y reducción en el número de sinapsis)(8). Sin embargo estos cambios son específicos en sistema límbico y corteza y puede que sean patológicos más que normales. El stress crónico puede ser un factor.

En contraste a la pérdida de neuronas con la edad proliferan los astrocitos y la microglia (9). El significado de este hecho se desconoce, pero ambos tipos de células cuando están activadas elaboran citocinas que parecen estar relacionadas con el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.

□ Fisiología

La fisiología de la circulación cerebral es normal en el anciano sano. El CBF global está reducido de un 10-20% pero no por enfermedad arterial, sino porque tiene menos masa cerebral que perfundir (10), por lo que esta disminución es una consecuencia de una reducción en la demanda metabólica.

□ Cambios bioquímicos

Numerosos sistemas neurotransmisores están alterados durante el envejecimiento (9) Por ejemplo están disminuidos los niveles de dopamina, sitios de captación y transporte. Los enlaces colinérgicos y los niveles de colina acetyltransferasa también disminuyen, hallazgo de particular significado dado que la alteración en la neurotransmisión colinérgica es uno de los hechos centrales en la Enfermedad de Alzheimer (11)

b) Alteraciones cognitivas

La incidencia de la declinación cognitiva asociada a la edad es muy común. Aproximadamente un 5% de los mayores de 65 años sufre demencia, generalmente consecuencia de enfermedad severa, mientras que alteraciones cognitivas menores se observan en los 2/3 de los ancianos “sanos”(12) Estos cambios pueden dividirse en secundarios a enfermedades o como declinación cognitiva primitiva, pero la línea que los separa es muy sutil.

Las manifestaciones incluyen: 1)enlentecimiento en el tiempo de reacción, que se debe a disminución de la sensibilidad sensorial (por ejemplo por sordera) así como a cambios centrales como el enlentecimiento en el procesamiento central de la información;2) deterioro de la inteligencia “líquida” por ejemplo la capacidad para evaluar y responder a nuevos eventos. Sin embargo, aquellas funciones que dependen de la inteligencia “cristalizada” (por ej.acumulación de conocimientos) se mantiene relativamente estable; 3)disminución de la memoria a corto plazo: está comprometida la capacidad de almacenar información reciente así como la adquisición de nuevos datos.

Es importante hacer notar que esta declinación cognitiva asociada a la edad es muy variable y se ve afectada positivamente por la actividad física(13).

La edad produce una disminución generalizada de la densidad neuronal, con una pérdida del 30% del grueso de la masa cerebral a los 80 años; la atrofia es especialmente evidente en la materia gris. Existe una reducción de la velocidad de conducción tanto aferente como eferente, así como en el procesamiento de las señales dentro del sistema nervioso y médula espinal. El umbral de activación requerido por los órganos especiales de los sentidos tales como visión, tacto, olfato, audición, sensación de dolor y temperatura, aumenta progresivamente. Sin embargo, las funciones integradas globales del sistema nervioso, tales como inteligencia, personalidad y memoria son comparables a las de los adultos jóvenes (14).

Hay una depleción generalizada de neurotransmisores, dopamina, norepinefrina, tirosina, y serotonina, y un aumento simultáneo en la actividad enzimática, tales como monoamino-oxidasa y catecol-O-metiltransferasa, las cuales son esenciales para el metabolismo de los neurotransmisores (15). Como resultado, las enfermedades de Parkinson y Alzheimer reflejan déficits específicos de neurotransmisores y son las patologías más comunmente vistas en la población geriátrica. El flujo sanguíneo cerebral global (CBF) cae en proporción a la reducción de la masa cerebral; cualquier disminución del CBF es una consecuencia no una causa de atrofia cerebral (5).

La enfermedad cerebrovascular es muy común en este grupo de edad. Se ha descrito que el 6% de la población geriátrica quirúrgica presenta en el momento de la cirugía historia previa de ACV, de etiología generalmente cardiovascular e hipertensiva (16). Los ancianos son susceptibles al delirio como consecuencia de casi todas de las enfermedades físicas, stress, o intoxicación, aún a dosis terapéuticas, de las drogas más frecuentemente utilizadas (17). Por esto, el uso concurrente de más de una droga, especialmente de aquellas con actividad colinérgica, deberán ser utilizadas con precaución. La concentración alveolar mínima (MAC) de la mayoría de los agentes inhalatorios disminuye gradualmente a medida que aumenta la edad. El mismo principio se observa en la anestesia regional donde se requieren pequeñas dosis de A.L. para lograr el mismo nivel de anestesia epidural o espinal (7).

El patrón de sueño en los ancianos está alterado, lo cual se manifiesta en que pasan más tiempo en la cama y permanecen menos tiempo de sueño. Este aumento de vigilia nocturno se traduce en fatiga durante el día y la probabilidad de quedarse dormido en cualquier momento. Como resultado, es muy frecuente la disfunción respiratoria nocturna (síndrome de apnea de sueño), especialmente en hombres (18).

Envejecimiento, anestesia y disfunción cognitiva postoperatoria

Los cambios estructurales y funcionales asociados a la edad avanzada descritos anteriormente implican que el SNC del anciano tiene disminuída la reserva funcional, lo que hace al anciano mas susceptible a la disfunción cognitiva postoperatoria (POCD)

La disfunción cognitiva postoperatoria se presenta como alteraciones de la memoria y concentración luego del alta hospitalaria y puede persistir semanas o meses después de la cirugía. Se parece a la demencia, pero en la mayoría de los casos los déficits no son tan severos y la mayoría de los estudios que existen se han realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y ortopédica.

El delirio es una alteración aguda de la conciencia que tiende a fluctuar a lo largo del día (19). Es dos veces más frecuente en el anciano, ocurriendo en el 10-15% de los pacientes quirúrgicos de edad avanzada, elevándose hasta el 30 y 50% en la población de cirugía ortopédica y cardíaca (20)

Se desconoce el mecanismo pero puede estar relacionado con el menor nivel de neurotransmisores tales como la acetilcolina.

Los **factores etiológicos** son la hipoxia, interacciones medicamentosas (particularmente anticolinérgicos, benzodiazepinas y tricíclicos) abuso de alcohol, depresión, demencia y alteraciones metabólicas.

Como **factores de riesgo** se incluyen el uso de restricciones físicas, malnutrición, utilización de sonda vesical, y el uso de más de tres medicamentos (21,22)

Varios estudios han demostrado que ciertas drogas pueden estar asociadas con delirio postoperatorio: ketamina, benzodiazepinas y aún el propofol pero en los ancianos la asociación más estrecha es con los agentes anticolinérgicos: atropina y escopolamina (19). Esto probablemente se deba a la deficiencia colinérgica basal y sugiere que con excepción del glicopirrolato que no cruza la barrera hematoencefálica, las medicaciones con propiedades anticolinérgicas deben utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. De todas formas no existen en la actualidad guías clínicas definitivas que proporcionen la lista de drogas que se deberían evitar para reducir el riesgo de delirio postoperatorio. Solo nos queda basarnos en nuestra experiencia que una vez más nos aconseja que es mejor evitar la “polifarmacia” en el anciano ya que se ha demostrado que el delirio si está relacionado con el número de medicaciones prescriptas (22,23)

En cuanto a su relación con la **técnica anestésica** curiosamente el tipo de anestesia no varía el riesgo

de desarrollar delirio. Por lo que la incidencia de confusión postoperatoria es similar independientemente de si se utiliza anestesia general, epidural o espinal (24).

Un estudio reciente realizado en pacientes mayores de 60 años intervenidos por fractura de cadera demostraron que la técnica anestésica (regional vs general) no tenía impacto sobre la morbimortalidad incluyendo el estado cognitivo en el postoperatorio. Otro estudio en pacientes ancianos bajo cirugía no-cardíaca, asocia scores de dolor altos con un ligero aumento del riesgo de delirio en los 3 primeros días del postoperatorio (25) Todavía debe probarse que un mejor control del dolor postoperatorio reducirá la disfunción cognitiva postoperatoria (26). Solo se ha encontrado relación con la duración de la anestesia como factor de riesgo en la disfunción cognitiva postoperatoria precoz (27)

Otro de los problemas intraoperatorios que presuntamente se asocian a disfunción cognitiva en el postoperatorio es la hipotensión intraoperatoria. Un estudio realizado en ancianos bajo anestesia epidural con marcada hipotensión intraoperatoria demostró que la incidencia era similar que cuando se mantenía un estado de normotensión (28).

No existen evidencias de que la anestesia *per se* sea la culpable, por lo que se supone que tienen importancia factores no-anestésicos. Podrían incluirse factores genéticos y un conjunto de factores consecuencias fisiológicas y sociales de la hospitalización y cirugía. No se ha identificado ninguna técnica superior a otra para minimizar este problema en el paciente anciano.

Hasta que no se realicen estudios clínicos más definitivos sugerimos evitar la polifarmacia, hipoxemia e hipercarbia y proporcionar un adecuado control del dolor postoperatorio para minimizar la incidencia de delirio postoperatorio en este grupo de pacientes.

5. Sistema Nervioso Autónomo

La masa de tejido adrenal y la secreción de cortisol disminuye al menos un 15% a los 80 años. La concentración plasmática de epinefrina y norepinefrina, consistentemente elevadas tanto en reposo como en rta al stress, crean un estado progresivamente hiperadrenérgico (5,29).

Existe una depresión marcada de la respuesta de los órganos autonómico-dependientes, los cuales son parcialmente compensados por el estado hiperadrenérgico. Se observa una disminución de la respuesta de los receptores a las moléculas tanto agonistas como antagonistas, lo que sugiere que predominan los cambios cualitativos y no cuantitativos (30).

La respuesta de los baroreceptores, respuesta vasoconstrictora al frío y respuesta cardíaca a los cambios posturales se vuelven progresivamente más lentos en comenzar, de menor magnitud y menos efectivos en estabilizar la presión arterial en gran variedad de circunstancias (31). El sistema nervioso autónomo en los ancianos se comporta de forma "atenuada". Existen amplias variaciones de la presión arterial cuando se compara con pacientes jóvenes, y tanto la hipertensión como la hipotensión producen respuestas reflejas que son pequeñas en magnitud, de menor duración, y menos efectivas en proporcionar presiones de perfusión continua a los órganos (14). Estos cambios pueden ser mayores en pacientes que no hayan recibido su medicación o solo la hayan recibido esporádicamente.

La sensibilidad general de los receptores, incluyendo los receptores beta adrenérgicos, está reducida. Existe un estado endógeno de bloque beta adrenérgico que se manifiesta en una disminución de la respuesta tanto a las drogas agonistas como antagonistas (32)

La sensibilidad en los órganos efectores también se modifica con la edad. Parte de estos cambios se deben a cambios a nivel de los mecanismos droga receptor-efector. Por ej: el número y estructuras de los receptores beta-adrenérgicos no varían en el miocardio del anciano. La respuesta cronotrópica e

inotrópica del anciano a las drogas beta-adrenérgicas parecen ser el resultado de alteraciones post-receptor, en el mecanismo por el cual se une al receptor.

6. Sistema cardiovascular

El CI (índice cardíaco) cae progresivamente un 1% por año a partir de los 30 años (33). Muchos estudios recientes demuestran que pacientes ancianos, normalmente activos, en condiciones adecuadas mantienen un CI en reposo en niveles, la mayoría de las veces, indistinguibles de los jóvenes; el CO está levemente disminuído pero en proporción a la disminución de la masa corporal y superficie corporal total (14). Si está reducido, es debido a alteraciones patológicas inducidas por HTA, enfermedad coronaria o valvular.

La edad si tiene influencia sobre la mecánica cardíaca. Los ancianos suelen desarrollar cierto grado de hipertrofia concéntrica. En la 1º fase, mantienen el volumen sistólico por el mecanismo de Frank Starling. Aumentan la precarga y reducen la frecuencia cardíaca, de esta forma el ventrículo izquierdo ligeramente engrosado es capaz de mantener el gasto cardíaco apropiado. Aunque en reposo, la FC está ligeramente disminuída, la FC máxima se reduce considerablemente (34)

El volumen sistólico como tal no se altera por la edad, aunque la capacidad para aumentar la contractilidad miocárdica en respuesta al stress está alterada.

Aunque en reposo la frecuencia cardíaca disminuye ligeramente con la edad, la frecuencia cardíaca máxima se reduce considerablemente, lo que sugiere un aumento de actividad del sistema parasimpático debido a cambios degenerativos que involucran el sistema de conducción cardíaco (18,34)

La insuficiencia cardíaca congestiva es 6 veces más frecuente en los pacientes mayores de 65 años comparado con aquellos menores de 54 años, y generalmente está asociado con hipertensión y cardiopatía isquémica (35)

Los cambios en la dinámica cardiovascular tiene implicancias en la farmacocinética de las drogas anestésicas. Virtualmente todas las drogas anestésicas disminuyen en algún grado el CO (gasto cardíaco). Dado que el corazón de los ancianos está comprometido mecánicamente, es más sensible a los efectos hipotensores de las drogas anestésicas. Esto hace que haya que disminuir la dosis de inducción dado que se distribuirá en el cerebro una dosis relativamente mayor.

Los objetivos perioperatorios deberán incluir el mantenimiento del ritmo sinusal, disminuir la frecuencia cardíaca, controlar la tensión arterial y optimizar la volemia, y ser capaz de detectar y tratar rápidamente la isquemia miocárdica. Puede estar indicada la monitorización invasiva: PVC o cateter de arteria pulmonar en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción diastólica

7. Sistema respiratorio

La consecuencia funcional primaria debida a la edad es la pérdida de la retracción elástica pulmonar, disminuyendo la eficacia del intercambio gaseoso y creando una alteración difusa de la relación ventilación/perfusión (V/Q). Los pacientes ancianos sin ninguna enfermedad pulmonar definible desarrollan un cuadro simil-enfisema con aumento de la compliance pulmonar por disminución de la retracción elástica pulmonar (14). La disminución de la elasticidad permite una sobredistensión del alveolo y un colapso de las vías aéreas de menor tamaño. El colapso de la vía aérea aumenta el volumen residual y la capacidad de cierre. Aún en individuos normales, la capacidad de cierre excede la capacidad funcional residual, lo que agrava aún más el mismatch de la V/Q (relación ventilación-perfusión). La capacidad vital y el volumen forzado espiratorio en 1 seg (FEV1) también están disminuídos. La calcificación y engrosamiento de las uniones costocondrales del tórax reducen

la compliance de la pared torácica, sin embargo, la compliance neta pulmonar muchas veces no cambia (5).

La disminución de la compliance torácica y el aumento de la resistencia de la vía aérea aumentan el trabajo respiratorio. La tensión arterial de O₂ cae linealmente con la edad. Después de los 20 años de edad, la presión parcial de O₂ disminuye a razón de 0.5 mmHg por año, y la diferencia de O₂ alveolo-arterial (AADO₂) aumenta con la edad (16). La respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia en los ancianos es la mitad que en los jóvenes (18). Cerca del 15% de la población geriátrica también presenta evidencias de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el preoperatorio. La reserva pulmonar limitada y el stress de la cirugía pueden aumentar la necesidad postoperatoria de ventilación mecánica (14).

8. Sistema Renal

La pérdida de tejido renal bilateral es aproximadamente del 30% a los 80 años con respecto a un adulto joven de 30 años. Más de un tercio de los glomérulos y sus estructuras asociadas han desaparecido. El flujo renal total disminuye en un 50%, una disminución del 10% cada 10 años a partir de la adultez precoz (37).

El flujo sanguíneo renal se relaciona inversamente con la edad. El aclaramiento de creatinina puede predecirse por la edad y peso utilizando la ecuación de Danziner y colab (38)

$$\text{Hombres: ClCr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg \%)}}$$

Mujer: 85% del valor en hombres

La ecuación establece que el aclaramiento renal está disminuido en los pacientes ancianos aún cuando la creatinina sea normal.

La combinación de estos cambios producen una declinación gradual de la filtración glomerular. Como resultado, el paciente anciano es vulnerable a la sobrecarga de líquidos y el efecto acumulativo de las drogas que dependen del aclaramiento renal. El tiempo medio de eliminación virtual renal de ciertas drogas anestésicas que se eliminan por esta vía y sus metabolitos está prolongado en los ancianos, especialmente en aquellos que presentan insuficiencia renal pre-existente.

A pesar de lo cambios marcados en la reserva funcional renal, las concentraciones séricas de creatinina generalmente permanecen dentro de límites normales, dado que la disminución de la masa músculo-esquelética genera una carga progresivamente menor de creatinina.

La capacidad de concentrar la orina disminuye con la edad, sobre todo después de la deprivación de líquidos. También está alterada la capacidad de conservar el Na, haciendo a este grupo de edad susceptible a la hiponatremia (18). Aunque los ancianos liberan concentraciones elevadas de hormona antidiurética en respuesta a la carga de salino hipertónico, la retención de agua es menos eficiente que la que se ve en adultos jóvenes, probablemente debido a una disminución en la respuesta de los órganos efectores a esta hormona (36).

La disminución del aclaramiento de creatinina obviamente aumenta las concentraciones y determina un retardo en la excreción de las drogas que son eliminadas por el riñón. El anestésico más común es el pancuronio (85%), por lo que existen pocas razones para utilizar el pancuronio en ancianos.

9. Sistema Hepático

El tamaño del hígado disminuye marcadamente con la edad. Aproximadamente un 40-50% del tejido hepático adulto joven puede involucionar a los 80 años y el flujo hepático está reducido proporcionalmente (39). Sin embargo, existe un pequeño cambio cualitativo en la función hepatocelular. La pérdida del tejido hepático bien perfundido parece jugar un papel más importante en la disminución relacionada con la edad del aclaramiento de las drogas. La velocidad de aclaramiento hepático de las drogas anestésicas y drogas coadyuvantes que requieren biotransformación hepática, especialmente aquellas que utilizan un mecanismo de "1º paso", está reducido (40). Además la síntesis hepática de colinesterasa plasmática y albúmina es también deficiente produciendo una alteración de la farmacocinética de algunas drogas (18).

Efectos sobre la unión a proteínas: los sitios primarios de unión a las proteínas plasmáticas son la albúmina y alfa1-ácido glicoproteína

Con la edad disminuye la albúmina, lo cual puede alterar la biodisponibilidad de ciertas drogas unidas a proteínas (41) y aumenta la alfa1 ácido glicoproteína. (42). Los efectos de estos cambios depende por lo tanto de cual de las dos proteínas sea el sitio primario de unión, y el impacto relativo de estos cambios sobre el aclaramiento de la fracción libre, volumen de distribución y potencia aparente. Por ejemplo, el diazepam se une primariamente a la albúmina, por lo tanto aumenta su fracción libre en los ancianos, por lo que se asocia a una disminución de sus requerimientos por existir una mayor cantidad de droga libre en plasma (activa).

Otro ej: la lidocaína se une primariamente a la alfa1 ácido glicoproteína, por lo tanto disminuye la fracción libre de lidocaína, por lo que se reduce el aclaramiento en pacientes ancianos.

Con la edad disminuye el volumen del hígado, el volumen sanguíneo hepático y la capacidad intrínseca hepática (43) El efecto de estos cambios producirá una disminución del aclaramiento de las drogas anestésicas, ya que la mayoría de las drogas intravenosas usadas en la práctica son metabolizadas en el hígado (excepción del remifentanilo y varios relajantes musculares)

Los anestésicos también disminuyen el flujo sanguíneo hepático (44). Durante la cirugía abdominal, el flujo sanguíneo hepático disminuye un tercio. Los ancianos son más susceptibles que los jóvenes a estas disminuciones del flujo sanguíneo(45). Dado que edad + anestesia disminuyen el flujo, es probable que se reduzcan los requerimientos de las dosis de mantenimiento para aquellas drogas que se metabolizan rápidamente en hígado (por ejemplo : propofol)

La velocidad de metabolismo no se ve limitada por la disminución del flujo en aquellas drogas que se metabolizan lentamente (por ej. alfentanilo), sino que se limita por la capacidad metabólica. Estas drogas es improbable que muestren cualquier disminución en el aclaramiento como resultado de la disminución del flujo hepático.

10. Sistema Gastrointestinal

El vaciado gástrico está retardado por una disminución de la motilidad esofágica e intestinal. El tono del esfínter gastroesofágico también se reduce con la edad. Estos cambios aumentan el riesgo de aspiración pulmonar(18).

11. Sistema Endocrino

Existe un 10% de hipotiroidismo subclínico en los pacientes ancianos, especialmente en mujeres, y se manifiesta solamente por un aumento en la concentración plasmática de hormona tiroidea. La incidencia de diabetes tipo 2 es también muy alta (38)

CONCLUSIONES

Como anestesistas y clínicos perioperatorios, nuestro papel probablemente deberá enfocarse en la estabilización y optimización de las condiciones médicas preoperatorias inmediatas, selección de una técnica anestésica apropiada y manejo del dolor agudo postoperatorio.

1. Valoración preoperatoria

Una buena valoración comienza siempre con una historia clínica completa seguida de un examen físico continuando con la revisión de los datos de las pruebas complementarias realizadas. Estas pruebas se realizan con la intención de optimizar las condiciones para la cirugía. En la práctica realizamos a todos los adultos sanos mayores de 60 años un hemograma, bioquímica, radiografía de tórax y electrocardiograma.

En los últimos años debido al aumento de los costes sanitarios se han realizado revisiones sobre la utilidad de realizar estas pruebas como parte de la valoración preanestésica en este grupo de pacientes viéndose que no existen evidencias de que estas pruebas puedan predecir o mejorar los resultados finales. Un estudio muy reciente (46) realizado sobre 19.000 pacientes sometidos a cirugía de cataratas con o sin estudios complementarios preoperatorios demostró que la morbimortalidad en ambos grupos era similar. Los autores recomiendan realizar pruebas complementarias en pacientes ancianos bajo cirugías de riesgo similar al de la cirugía de cataratas solo en el caso en que la historia clínica o las enfermedades concomitantes lo hagan necesario. Dado que el riesgo asociado con la cirugía de cataratas es muy pequeño no podemos generalizar estos resultados a toda la población geriátrica y con todos los tipos de cirugía.

En un estudio reciente (47) en más de 500 pacientes geriátricos bajo cirugía no-cardíaca se demostró que la prevalencia preoperatorias de valores de electrolitos anormales y trombocitopenia era muy bajo (0.5%-5%); de anemia del 10%, creatinina aumentada del 12% e hiperglucemia del 7%. Ninguno de estos valores alterados se asoció con resultados postoperatorios adversos al relacionarlos con estado físico del paciente y tipo de cirugía. Los autores, en vista de estos resultados, recomiendan extender las recomendaciones de eliminar las pruebas de laboratorio de rutina (especialmente hemoglobina, recuento plaquetario, creatinina, glucosa, y electrolitos) en pacientes geriátricos con co-morbilidad asociada escasa ($ASA \leq 2$), mientras que son partidarios de mantener la indicación basándose en el tipo de cirugía, patología asociada y la creencia de que estas pruebas modificarán nuestra conducta perioperatoria.

2. Selección de la técnica anestésica

A principios de la década de los '70 teníamos la percepción de que la anestesia regional debería ser más segura que la anestesia general en pacientes ancianos, los estudios realizados en los últimos años han determinado que no existen diferencias en cuanto a la morbimortalidad entre estos dos tipos de técnica cuando se aplican a pacientes de edad avanzada.

Las dos razones teóricas por las cuales la anestesia regional debería ser más segura que la anestesia general son: 1) la anestesia regional proporciona una anestesia sin stress, lo cual es importante ya que muchas de las complicaciones perioperatorias son consecuencia de la respuesta de stress a la cirugía(48); y 2) la anestesia regional previene la sensibilización central, o fenómeno de "wind-up" y proporciona analgesia preemptiva (49).

Sin embargo, en la última década, basándonos en las evidencias aportadas por los resultados de estudios bien diseñados nos han forzado a reevaluar nuestras actitudes. Así han demostrado que la dehiscencia de anastomosis intestinales era del 17% independientemente de la técnica anestésica empleada (50), no encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad postoperatoria (14 días) luego de cirugía de cadera (anestesia general 3% vs anestesia regional 7%) (51)

En cuanto a la incidencia de complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares después de cirugía

de rodilla no hubo diferencias significativas entre los dos tipos de técnica anestésica empleada (24)

En 1987 Holland y colaboradores(52) revisaron la mortalidad quirúrgica dentro de las primeras 24 hs del postoperatorio y encontraron que el 40% de los casos en que la muerte estaba asociada a la anestesia o cirugía el gran contribuyente a esta situación era una mala preparación preoperatoria.

Resumiendo, los aspectos más importante de esta preparación incluyen:

- a) mantenimiento de adecuada ventilación y oxigenación;
- b) restaurar el volumen intravascular en pacientes hipovolémicos (por ej. deshidratados, sepsis, hemorragia) e hipervolémicos (por ej. en insuficiencia cardíaca) y
- c) normalizar las variables hemodinámicas (TA, FC, CO)

Efectos de la edad sobre la farmacología de las drogas anestésicas

La MAC de los anestésicos volátiles declinan progresivamente con la edad cerca de un 30% con respecto a los valores en adultos jóvenes (37) La dosis efectiva media (ED50) para los anestésicos intravenosos también disminuye (35) El volumen de distribución aumentado, la disminución del aclaramiento renal, y la reducción del metabolismo hepático pueden manifestarse como un aumento del tiempo de vida media de eliminación de drogas tales como diacepam, digoxina, aminoglucósidos, lidocaína, vecuronio y propanolol (41).

Los problemas médicos de los ancianos son más complejos que aquellos de otros grupos de edad e incluyen una alta incidencia de enfermedades, una mayor prevalencia de enfermedades crónicas, alteraciones funcionales severas, y alta incidencia de múltiples problemas médicos. A este bajo nivel de reservas manifiesto se le agrega el del stress del período perioperatorio. De hecho, esta disminución de la reserva funcional es el mayor determinante del riesgo (33)

Adicionalmente el efecto acumulativo del tabaco, alcohol y toxinas ambientales aceleran el deterioro físico. Esto determina una mayor variabilidad farmacocinética y farmacodinámica que deriva en una incidencia mayor de reacciones adversas a drogas en el anciano (53) Para evitarlo, deberá tenerse mayor cuidado en la dosificación y si está indicado, monitorización del tratamiento terapéutico con drogas.

Tabla 1. Ajuste drogas utilizadas en anestesia en el paciente anciano

Drogas	Requerimientos
Atropina	Aumentar la dosis para rta sobre FC
Barbitúricos, propofol, etomidato	Disminuir leve o moderadamente la dosis inicial y la velocidad de infusión; prever aumento de la duración de acción tanto por vía sistémica como epidural; mayor incidencia de rigidez y depresión respiratoria
Benzodiazepinas	Disminuir dosis inicial moderadamente; anticiparse al aumento en la duración de acción (excepto midazolam)
Beta-agonistas	Aumentar la dosis para rta cardiovascular
Anestésicos locales (anestesia espinal/epidural)	Pequeña a moderada disminución en los requerimientos de dosis segmentaria; anticipar efectos prolongados

Relajantes musculares no-despolarizantes	Igual o ligero aumento dosis inicial; anticiparse al aumento en duración de acción (excepto mivacurio y atracurio)
Opiáceos	Reducción marcada en la inducción, menor en la infusión
Succinilcolina	Ligera reducción en dosis inicial;
Anestésicos volátiles	Disminuída MAC: disminuir las concentraciones inspiradas
Neostigmina	No cambios en dosis ni eficacia; efecto ligeramente prolongado; prever bradiarritmias postoperatorias
Atropina	Aumentar la dosis para igual dosis respuesta, prever síndrome anticolinérgico central
Adrenalina, isoproterenol, otros agonistas adrenérgicos; beta-agonistas	Aumentar la dosis para igual respuesta cardiovascular

3. Manejo del dolor agudo postoperatorio

Ya hemos hablado del envejecimiento como proceso biológico que produce una pérdida progresiva de adaptabilidad a los estímulos externos. Este proceso hace que este grupo de pacientes sean especialmente vulnerables a las consecuencias adversas del stress perioperatorio. Las investigaciones clínicas y básicas han descrito claramente los efectos adversos y altamente peligrosos del dolor severo no tratado. Estos efectos son:

- a. Disminución de la función pulmonar con atelectasias e hipoxemia
- b. Aumento de la actividad simpática (taquicardia, hipotensión, isquemia miocárdica, ileo pralítico y respuesta catabólica exagerada)
- c. Sensibilización neural central con desarrollo de dolor neuropático crónico

Como indicamos con anterioridad, parece que existen evidencias de que es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción cognitiva postoperatoria.(26)

Por estas razones una anestesia efectiva es un componente esencial de los cuidados postoperatorios de los pacientes ancianos.

Esto supone un desafío ya que las enfermedades asociadas y las alteraciones fisiológicas asociadas al proceso de envejecimiento pueden afectar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de las drogas analgésicas.

Un mal manejo del dolor contribuye a mayores períodos de recuperación, mayor utilización de recursos sanitarios y lo que es más importante contribuir a un compromiso de los resultados.

Por lo tanto es conveniente el tratamiento del dolor postoperatorio no solo para asegurar el confort del paciente, sino para reducir la morbilidad, estancia hospitalaria y costes sanitarios

Problemas relacionados con el tratamiento del dolor

Sigue existiendo todavía miedo a una sobredosificación o a la presencia de efectos adversos cuando se trata el dolor agudo, y más aún en los pacientes ancianos. Las enfermedades asociadas, los

tratamientos crónicos que ellas conllevan, pueden interferir con el metabolismo de las drogas analgésicas y potenciar el riesgo de efectos adversos.

Recientemente se han dirigido los esfuerzos a utilizar una combinación de agentes y/o técnicas para obtener mejores resultados sin grandes costes y efectos adversos significativos. Así, el manejo del dolor postoperatorio se engloba en dos amplias categorías: a) analgesia pre-emptiva o profiláctica y b) mantenimiento de la analgesia postoperatoria

En los dos casos se puede realizar a través de la combinación de agentes (técnica multimodal o de analgesia balanceada)

□ **Analgesia profiláctica (Pre-Emptive analgesia)**

▪ **Drogas antiinflamatorias no-esteroides (AINE's)**

Las propiedades analgésicas de los AINE's son atribuidas a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual media en la síntesis periférica y central de prostaglandinas (las que a su vez sensibilizan a las aferentes nociceptivas a otros mediadores). El bloqueo total no se puede obtener solo con estas drogas, pero tienen efecto sinérgico con otras drogas analgésicas. Por eso parece razonable administrar profilácticamente los AINE's y mantenerlos en el postoperatorio con el fin de prevenir la sensibilización mediada por las prostaglandinas. Existen pequeñas diferencias en los efectos de las diferentes tipos de AINE's y su administración se basa en los posibles efectos colaterales adversos

Diclofenaco: 150 mg/día, administrado cada 8 hs es la dosis habitual, aunque en ancianos la dosis debe disminuirse a la mitad. La vía IM debe evitarse por que es muy dolorosa. Se puede administrar por vía intravenosa en dosis de 75 mg.

El AINE's debe estar en los tejidos antes de que comience la cirugía, por eso debe administrarse 1 hora preoperatoriamente

Con el ketorolaco se debe también disminuir la dosis a la mitad en los ancianos y nunca administrarse en aquellos pacientes en tratamiento con sales de litio. La dosis en ancianos ronda los 60 mg/día en ancianos de menos de 50 kg de peso. Puede administrarse intramuscular o intravenoso, y la 1ª dosis no debe exceder nunca los 10 mg

Los AINE's producen efectos adversos tales como ulceración gástrica, alteraciones en la coagulación, reducción de la función renal y empeoramiento del broncoespasmo, por lo que debe evitarse en pacientes que puedan estar más expuestos a estas complicaciones.

Los ancianos están más predispuestos a los efectos renales adversos de estas drogas dado la existencia de condiciones patológicas (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca) y el uso de varias medicaciones tales como diuréticos o IECA's.

Los cambios farmacocinéticos en los AINE's producidos por la edad deben ser demostrados. La edad avanzada por si misma no es una contraindicación para su uso siendo en la actualidad una opción terapéutica importante en el manejo del dolor agudo

□ **Mantenimiento de la Analgesia Postoperatoria**

a) **Analgesia regional continua**

La forma óptima de tratar el dolor es la aplicada pre-intra y postoperatoriamente para prevenir el establecimiento de la hipersensibilidad al dolor tanto durante como

despuñes de la cirugía. Muchas de las técnicas de bloqueo regional utilizadas durante la cirugía se pueden continuar postoperatoriamente a través de un cateter y mediante la infusión de anestésicos locales (muchas veces mezclado con un opiáceo)

Proporciona una analgesia excelente aunque los efectos adversos más frecuentes son bloqueo motor residual y vasodilatación que aunque pueden ser beneficiosos en algunos tipos de cirugía (por ejemplo cirugía vascular) puede producir efectos colaterales como hipotensión postural(54)

La utilización del bloqueo regional continuo en el anciano requiere cuidados adicionales por las razones que expusimos al hablar de efectos fisiológicos del envejecimiento sobre los diferentes sistemas y órganos.

La adición de un opiáceo a la solución de infusión epidural nos permite reducir la dosis de anestésico local, lo que reduce la incidencia de bloqueo motor, hipotensión postural demostrando una propensión similar en cuanto a la depresión respiratoria que cuando se administra morfina intravenosa

El fentanilo al ser altamente lipofílico tiene la ventaja de tener menor difusión cefálica cuando se administra por vía epidural y por lo tanto es menos probable que produzca depresión respiratoria

b) PCA (patient-controlled analgesia)

La PCA (patient-controlled analgesia) permite la autoadministración de analgesia de acuerdo a las necesidades. Esto permite el control de las variaciones interindividuales que existen en los requerimientos de analgésicos postoperatorios.

Es fácil de utilizar y ofrece ventajas sobre la analgesia intramuscular tradicional, dado que nos permite una dosificación más individualizada.

Desde un punto de vista clínico antes de comenzar la PCA deben determinarse estas variables:

- a. elección de la droga
- b. incremento de dosis según demanda
- c. intervalo de “cierre” entre las dosis demandadas
- d. dosis máxima
 - a) En la actualidad la morfina es la droga de elección para PCA. Egbert y colaboradores(55) compararon dos regímenes en tratamiento de dolor postoperatorio en pacientes mayores de 65 años: morfina PCA intravenosa en bolos de 0.01mg/kg(media bolo:1.8 mg) con un intervalo de cierre de 10 minutos y morfina IM 0.1mg/kg (dosis media 7.9mg) cada 3 horas. Demostraron una incidencia significativamente menor de disfunción cognitiva postoperatoria en el grupo de PCA (2.3 vs 18%) así como de complicaciones pulmonares postoperatorias comparado con el grupo que recibía analgesia por vía intramuscular Concluyen que la morfina IV administrada por PCA produce mejor analgesia y permite la movilización precoz sin aumento de episodios hipóxicos. No pudieron demostrar diferencias significativas sobre los resultados finales o en la

duración de la estancia hospitalaria (55,56)

- b) Las guías prácticas de administración de opiáceos en los ancianos recomiendan comenzar con dosis bajas por el probable aumento de la sensibilidad de los ancianos a los opiáceos parenterales (57). En un estudio clínico de más de 1000 pacientes mayores de 70 años MacIntyre y Jarvis (58) demostraron que la edad y no el peso ni el sexo era el mejor predictor de los requerimientos postoperatorios de morfina. Utilizan la siguiente fórmula:

$100 - \text{edad} = \text{requerimientos de morfina (mg) durante las primeras 24 horas del postoperatorio}$

- c) Recomiendan dosis de morfina entre 1-1.5 mg por bolo, administradas en la unidad de cuidados postoperatorios, con monitorización de parámetros vitales, con un intervalo de cierre de 5-7 minutos.
- d) La dosis máxima en 24 horas es muy importante y contribuye a la seguridad de esta técnica y debe calcularse de acuerdo a la fórmula arriba indicada

La infusión continua está contraindicada en este grupo de pacientes. Estudios relevantes han demostrado efectos adversos tales como depresión respiratoria, retención urinaria o sedación excesiva.

Otros analgésicos opiáceos utilizados en el anciano y descritos en la literatura son el fentanilo (bolos de 10 µg, tiempo de cierre de 6 minutos) sin diferencias significativas en cuanto a disfunción cognitiva, alivio del dolor, ni en los efectos adversos cuando se compara con la morfina (59)

La petidina no está indicada en ancianos porque puede acumularse su metabolito activo (norpetidina) produciendo hiperexcitabilidad del SNC, con mayor riesgo de delirio postoperatorio cuando se administra por vía epidural o intravenosa (60)

La PCA se asocia a náuseas y vómitos en 30% y 18% e los casos respectivamente.

Solo puede utilizarse en pacientes que colaboran, que tengan una buena función cognitiva, por lo que no puede indicarse en pacientes confusos en el postoperatorio

Concluimos: La mortalidad asociada a la anestesia es mayor en la población quirúrgica de mayor edad que en los jóvenes. Sin embargo, en recientes revisiones sobre mortalidad perioperatoria como una función del estado físico se demuestra que las enfermedades relacionadas con la edad y no la edad por sí misma, son las que juegan el papel más importante en esta relación. En los pacientes con enfermedades en estadios finales o en aquellos con múltiples órganos funcionalmente afectados, la pérdida de la homeostasis autonómica intrínseca debido a la edad puede actuar como un factor adicional relacionado con la edad que aumenta el riesgo perioperatorio.

No existe una técnica anestésica “ideal” para el paciente anciano. Estudios randomizados, de amplia escala, prospectivos de la práctica actual de la anestesia son incapaces de sugerir cualquier ventaja clínica o estadísticamente significativa se la anestesia regional sobre la anestesia general. De la misma manera, no existen evidencias que apoyen la elección de un agente anestésico u otro.

El uso de la simpatectomía farmacológica con anestésicos locales epidurales para minimizar el dolor postoperatorio y la respuesta al stress, podría ser beneficioso al proporcionar una disminución en la morbimortalidad perioperatoria.

Concluimos que la edad no puede considerarse una contraindicación para la anestesia y cirugía y que deben profundizarse los estudios referentes a identificar aquellas enfermedades relacionadas con la edad que son fuente específica de riesgo, con el fin de que sean minimizadas o eliminadas, dado que la edad por si misma no puede serlo.

REFERENCIAS

1. Homer TD, Stanski DR: The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1985;62:714-724
2. Veering BT, Burn AG, Vletter AA, et al: The effect of age on systemic disposition of bupivacaine after subarachnoid administration. *Anesthesiology* 1991; 49:250-257
3. Sharrock NE: Epidural dose responses in patients 20 to 80 years old. *Anesthesiology* 1978;49:425-428
4. Roberts, MT. Anaesthesia for the geriatric patient. *Drugs* 1976;11:200-208.
5. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical Anesthesia*, 3º Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; pp 1125-1136.
6. Kurz A, Plattner O, Sessler DI, y colab: The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during nitrous oxide/isoflurane anesthesia is lower in elderly than in young patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 465-469.
7. McLeskey CH: Geriatric Anesthesia: Anatomical and physiological changes of aging. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1987; 34:156-159
8. Brody H: The aging brain. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992; Suppl 137:40-44
9. Mrak RE, Griffin ST, Graham DI: Aging associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:1269-1275
10. Davis SM, Ackerman RH, Correia JA, et al: Cerebral blood flow and cerebrovascular CO₂ reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology* 1983; 33:391-399
11. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK: The Cholinergic hypothesis of Alzheimer disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:137-147
12. Keefover RW: Aging and cognition. *Neurol Clin* 1998;16:635-648
13. Ligth KE: Information processing for motor performance in aging adults. *Ohys Ther* 1990;70:820-826
14. Muravchik S: Anaesthesia for the aging patient. *Can J Anaesth* 1993; 40:R63-R68
15. McGeer EG, McGeer PL: Age changes in the human for some enzymes associated with metabolism of catecholamines, GABA, and acetylcholine. *Adv Behav Biol* 1975;16:287-290
16. Wahba W: Body build and preoperative arterial oxygen tension. *Can Anesth Soc J* 1975; 22: 653-658
17. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, et al: Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA*

1992; 267:827-31

18. Stoelting RK, Dierdorf SF: Anesthesia and Co-existing disease, 3^o ed. New York. Churchill Livingstone, 1993; pp 631-636
19. Parikh SS, Chung F: Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995;80:1223-1232
20. Lipowski ZJ: Delirium in the elderly patient. *N Engl J Med* 1989;320:578-582
21. Gustafson Y, Berggren D, Brannström B: Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:525-530
22. Inouye S, Charpentier P: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996;275:852-857
23. Larson E, Kuback W, Buchner D, Reifler B: Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987;107:169-173
24. Williams Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al: Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995;274:44-50
25. O'Hara D, Duff A, Berlin J et al: The effect of anesthetic technique on postoperative outcomes in hip fracture repair. *Anesthesiology* 2000;92:947-957
26. Lynch E, Lazor M, Gellis J, Orav J, Goldman L, Marcoantonio E. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998;86:781-785
27. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, et al: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD study. *Lancet* 1998;351:857-861
28. Williams-Russo P, Sharrock N, Mattis S, et al. Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *Anesthesiology* 1999;91:926-935
29. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ: Plasma noradrenaline increase with age. *Nature* 1976; 26: 181-186
30. Vesta RE, Wood AJ, Shand DG: Reduced beta-adrenoreceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 181-186
31. Collins KJ, Exton-Smith AN, James MH: Functional changes in autonomic nervous responses with aging. *Age ageing* 1980; 9: 17-24
32. Folkow B, Svanborg A: Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 1993;73:725-764
33. Evans TI: The physiological basis of geriatric general anesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1973; 1: 319-328
34. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, et al: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29:424-431
35. Wei JY: Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1735-1739
36. Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW: The role of arginine vasopressin to intravenous ethanol

- and hypertonic saline in man: The impact of aging. *J Gerontol* 1978; 33: 39-47
37. McLachlan MS: The aging kidney. *Lancet* 1978; 2:143-145
 38. Shafer SL: The Pharmacology of Anesthetic Drugs in Elderly Patients. *Anesth Clin of North Am* 2000;18:1-29
 39. Kampmann JP, Sinding J, Moller-Jorgensen I: Effect of age on liver function. *Geriatrics* 1975; 30: 91-95
 40. Paris BEC, Meier D, Goldstein T, et al: Elder abuse and neglect: How to recognize warning signs and intervene. *Geriatrics* 1995;50: 47-51
 41. Paxton JW, Briant RH: Alpha-1 glycoprotein concentrations and propranolol binding in elderly patients with acute illness. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:806-810
 42. Pacifici GM, Viani A, Tadeucci-Brunelli G, et al: Effects of development, aging and renal and hepatic insufficiency as well as hemodialysis on the plasma concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein: Implications for binding of drugs. *Ther Drug Monit* 1986;8:259-263
 43. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, et al: The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989;9:297-301
 44. Gelman S, Fowler KC, Smith LR: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1984;61:726-730
 45. Cowan RE, Jackson BT, Grainger SI, et al: Effects of anesthetic agents and abdominal surgery on liver blood flow. *Hepatology* 1991;14:1161-1166
 46. Schein O, Katz J, Bass E, et al: The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. *New Engl J Med* 2000;342:168-175
 47. Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, Leung J: Prevalence and prognostic value of abnormal laboratory tests in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:S166
 48. Carli F, Halliday D: Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology* 1997;86:1033-1039
 49. Gottschalk A, Smith DS, Jobs DR, et al: Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279:1076
 50. Worsley MH, Wishart HY, Brown DA, et al: High spinal nerve block for large bowel anastomosis. *Br J Anaesth* 1988;60:836-851
 51. Fahmy N: Does anesthesia influence the outcome of femoral neck fractures in the elderly? *Anesthesiology* 1998;89:A819
 52. Holland R: Anaesthetic mortality in New South Wales. *Br J Anaesth* 1987; 59:834
 53. Klein U, Klein M, Sturm H, et al: The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization. *Int J Clin Pharmacol* 1976;13:187-195
 54. Richardson J, Bresland K. *Drug & Aging* 1998;13:19-31

55. Egbert AM, Park LH, Short LH et al. Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men. *Arch Intern Med* 1990;150:1897-1903
56. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, et al. Postoperative patient controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 1993;5:182-193
57. Lavand'Homme O, De Kock M. Practical guidelines on the postoperative use of patient-controlled analgesia in the elderly. *Drug & Aging* 1998;13:9-14
58. MacIntyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1995;64:357-364
59. Herrick IA, Ganapathy S, Komar W et al. Postoperative cognitive impairment in the elderly: choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anesthesia* 1996;51:356-360
60. Stone PA, MacIntyre PE, Jarvis DA. Norpethidine toxicity and patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1993;71:738-740