

TIVA En el Anciano

Dra. ANNA ABAD TORRENT

Servicio de Anestesiología.

(Hospital de Viladecans) Barcelona

INTRODUCCIÓN

La población geriátrica es el grupo de edad de más rápido crecimiento en los países desarrollados y también en nuestro entorno. La esperanza de vida ha aumentado drásticamente debido en parte, a los avances de la tecnología médica.

Diversos cambios fisiológicos relacionados con la edad afectan a la farmacología de los anestésicos. La composición corporal, los cambios a nivel cardiovascular, hepático-renal serían algunos de ellos, pero también hay otros factores importantes en el ajuste de dosis como la unión a proteínas o la concentración final en el órgano efecto. Llegados a este punto, nos preguntamos cuál es el método ideal para ajustar las dosis en la población geriátrica. ¿Nos basamos simplemente en la edad o debemos hacerlo en función del gasto cardíaco, función hepático-renal o unión a proteínas?

Tampoco debemos olvidar que en el paciente anciano conforme avanza en edad, incrementa la posibilidad de enfermedades asociadas. La polifarmacia y sus interacciones farmacológicas es un campo a tener en cuenta.

FISIOLOGÍA

Conforme envejecemos, el funcionalismo fisiológico se deteriora en todos los sistemas y estos cambios pueden afectar a la distribución, redistribución y eliminación de los agentes anestésicos. Debemos tener en cuenta, las diferencias que se presentan entre pacientes hombres y mujeres.

Es difícil generalizar a que edad en concreto empezamos a deteriorarnos puesto que la genética, la variedad interindividual, las enfermedades asociadas juegan un papel. Es posible que en condiciones normales las funciones de todos nuestros sistemas estén mantenidas, pero no así, su capacidad de reserva funcional.

Puesto que los fármacos endovenosos se distribuyen a través de la circulación, el sistema cardiovascular es de vital importancia. Si el sistema nervioso central se deteriora, la respuesta del paciente a los fármacos se incrementa y si la función hepática o renal disminuye, el metabolismo y la eliminación se reducen con la consecuente variación en la duración e intensidad del efecto.

Sistema cardiovascular

El gasto cardíaco en reposo se reduce con la edad alrededor de un 30% cuando comparamos a un paciente de 75-80 años respecto a otro de 30 años. Esta reducción se debe a un descenso de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico.

Debemos asegurar un adecuado aporte de líquidos para mantener su gasto cardíaco. Si nos excedemos en el balance final, las resistencias vasculares periféricas aumentan demasiado y puede producirse una insuficiencia cardíaca congestiva.

La inducción anestésica en el anciano debe realizarse con extrema cautela. La reducción en el gasto cardíaco incrementa el tiempo en que el fármaco permanece en la circulación que a su vez aumenta el tiempo para que sea liberado al cerebro. La redistribución del fármaco también puede estar alterada y ello comporta concentraciones más altas.

Durante el mantenimiento anestésico, la respuesta a los cambios en el ritmo de infusión pueden manifestarse como más lentas y en diferente grado cuando lo comparamos con pacientes jóvenes.

Sistema nervioso central

Tanto el peso del cerebro como el flujo sanguíneo cerebral están disminuidos en el anciano. 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. 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). Sin embargo, estos cambios son específicos del sistema límbico y corteza y puede que sean patológicos más que normales. El estrés crónico puede ser un factor. En contraste a la pérdida de neuronas con la edad, proliferan los astrocitos y la microglia. El significado de este hecho se desconoce, pero ambos tipos de células cuando están activadas elaboran citoquinas que parecen estar relacionadas con el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.

El flujo sanguíneo cerebral está reducido en un 10-20% pero no por enfermedad arterial, sino porque tiene menos masa cerebral que perfundir, por lo que esta disminución es una consecuencia de una reducción de la demanda metabólica.

Numerosos sistemas neurotransmisores están alterados durante el envejecimiento. Los enlaces colinérgicos y los niveles de colina acetiltransferasa también disminuyen.

Sistema renal

El flujo renal total disminuye dando lugar a un descenso en la filtración glomerular, dificultad en concentrar la orina o en la capacidad de conservar el sodio. El aclaramiento renal está dis-

minuido en los pacientes ancianos aún cuando la creatinina sea normal.

La combinación de todos estos cambios, hace que el anciano sea vulnerable a la sobrecarga de líquidos y al efecto acumulativo de las drogas que dependen del aclaramiento renal.

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

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. Sin embargo, existe un pequeño cambio cualitativo en la función hepatocelular.

La velocidad de aclaramiento hepático de los agentes anestésicos y drogas coadyuvantes que requieren biotransformación hepática, especialmente las que utilizan un mecanismo de "1^{er} paso", está reducido. Además la síntesis hepática de colinesterasa plasmática y albúmina es también deficiente produciendo una alteración de la farmacocinética de algunos fármacos.

Efectos sobre la unión a proteínas: los sitios primarios de unión a las proteínas plasmáticas son la albúmina y la alfa1-ácido glicoproteína. Con la edad disminuye la albúmina, lo cual puede alterar la biodisponibilidad de ciertas drogas unidas a proteínas y aumenta la alfa1 ácido glicoproteína. Los efectos de estos cambios dependen 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.

FARMACOLOGIA

Los cambios fisiológicos descritos anteriormente producen alteraciones en la farmacología de los agentes endovenosos administrados a la población geriátrica.

FARMACOCINÉTICA

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 pierde un promedio de 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 reducción de la masa corporal produce una disminución en V₂ (compartimento de equilibrio rápido); el descenso del agua corporal total determina una disminución del V₁ (compartimento central) que se traduce por un aumento en el pico de concentración de las drogas cuando se administran en bolo o infusiones rápidas; el incremento 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. Esto explica porque los ancianos son más sensibles a las drogas anestésicas que los pacientes jóvenes. El índice de masa magra es mejor indicador que el peso corporal total para predecir con mayor

exactitud el volumen inicial de distribución.

Las drogas hidrosolubles como la morfina, al disminuir el agua corporal total y por lo tanto el compartimento central, a iguales dosis producirán una mayor concentración plasmática en los pacientes de mayor edad. Contrariamente, el peso corporal total puede ser un indicador de recuperación de los fármacos liposolubles. Así las drogas como el fentanilo y meperidina, al estar aumentada la grasa corporal y por lo tanto V_3 tendrán una mayor duración de acción en los pacientes ancianos.

El volumen inicial de distribución está afectado por la función cardiaca ya que la reducción del volumen vascular y el gasto cardíaco disminuyen la distribución del flujo sanguíneo hacia otros órganos. Como resultado, obtenemos una elevada concentración plasmática inicial que se supone es debido a una disminución de la redistribución inicial del fármaco de la circulación a otros órganos.

De todas formas, no hay que olvidar la variabilidad interindividual entre pacientes sanos de la misma edad. La edad cronológica, con frecuencia, no suele reflejar la edad biológica y un paciente de 80 años que realiza ejercicio de forma habitual, puede tener una edad fisiológica más joven que un individuo de 60 años fumador y sedentario.

FARMACODINÁMICA

Schnider et al. confirman que el paciente anciano es mucho más sensible a los efectos depresores de los agentes anestésicos en el compartimento efecto. En la situación de estado estacionario, la concentración de propofol a la cual el 50% de los pacientes pierden el nivel de conciencia está significativamente reducida en aquellos individuos con edades superiores a los 75 años. De igual modo, se necesitan regímenes de dosificación más bajos para el mantenimiento anestésico.

EFFECTOS DE LA EDAD SOBRE LOS DIFERENTES AGENTES ANESTÉSICOS

Hipnóticos

1. Tiopental

a. Su corta duración de acción se debe probablemente a la redistribución del fármaco fuera del compartimento efecto y no se relaciona con la metabolización rápida del fármaco. La administración en infusión continua o mediante bolus repetidos, da lugar a una recuperación prolongada por efecto acumulativo. Dicho efecto se exagera en el anciano debido al incremento de la grasa corporal total y al volumen de distribución para fármacos liposolubles.

b. Homer y Stansky utilizaron el electroencefalograma (EEG) como medición del efecto del tiopental. La dosis que produce una tasa de supresión en el EEG disminuye linealmente con la edad (10.4 mg/Kg a los 20 años y 4.4 mg/Kg a los 80 años). Con ritmos de infusión lentos, la diferencia entre la concentración plasmática y la concentración efecto es pequeña, no siendo así con ritmos rápidos de infusión. El tiempo de equilibrio **concentración** plasma-efecto sufre un retraso que tendremos que considerar.

Cuando administramos tiopental mediante sistemas TCI, el tiempo de vida media sensible al contexto se alarga de manera directamente proporcional a la duración de la infusión. Con dos horas de infusión de propofol, el tiempo de vida media sensible al contexto es de 8 min y a las

dos horas de infusión de tiopental es de 64 min. Esto hace que no lo convierta en un fármaco ideal para ser administrado mediante sistemas TCI.

2.Propofol

a. Análisis farmacocinéticos revelan que un aumento del compartimento V3 (compartimento periférico lento), un elevado aclaramiento metabólico del compartimento central V1 y una reducción del aclaramiento V2 (compartimento periférico rápido) es más significativo en ancianas que en ancianos. Schnider describió que el sexo por sí mismo no afecta a la farmacocinética del propofol, pero sí lo hace el índice de masa magra corporal, ya que éste influye en el aclaramiento metabólico.

b. El índice de masa magra para un paciente varón de 73 años, 75 Kg, 180cm es de 60.2 Kg, mientras que para una mujer de las mismas características es de 54.6Kg. Según Schnider, el aclaramiento en el paciente varón es de 1.80 litros/min comparado con 2.18 litros/min en la mujer.

c. Cuando a ambos se les administra el mismo esquema de infusión de propofol, la concentración plasmática de propofol en el sexo femenino es aproximadamente un 10% menor respecto al varón. Estas diferencias relacionadas con el sexo tienen que ver con el gasto cardíaco y la cantidad de grasa corporal. Los hombres generalmente presentan un mayor gasto cardíaco y una mayor perfusión hepática comparado con las mujeres.

d. Clínicamente, estos resultados indican que si queremos conseguir la misma concentración plasmática de propofol en hombres que en mujeres, deberemos incrementar un 10% el ritmo de infusión del propofol en la población femenina.

e. Otra conclusión a tener en cuenta, es que a iguales dosis de propofol, la mujer recuperará el nivel de conciencia más rápidamente que el varón.

f. La utilización del Diprifusor® en el anciano:

Los parámetros farmacocinéticos no incluyen la edad o el sexo como covariantes. Ya que este sistema no corrige la distribución en V1 ni la reducción en el aclaramiento en la población anciana, se producirá una innecesaria elevación de las dosis de infusión para mantener una determinada concentración de propofol. Las concentraciones plasmáticas de propofol serán aproximadamente un 20-30% más altas que las seleccionadas como objetivo.

3.Midazolam

a. Es la benzodiacepina más comúnmente utilizada y con cambios farmacocinéticos significativos entre los jóvenes y los ancianos. Si bien los volúmenes de distribución apenas se modifican, no sucede lo mismo con el tiempo de vida media de eliminación. Su incremento, da lugar a un tiempo de recuperación más prolongado. En estos pacientes, la dosis requerida se reduce en un 50%, sugiriendo un aumento de la sensibilidad intrínseca del SNC en los ancianos.

b. El midazolam se utiliza como co-inductor asociado a otros hipnóticos para reducir las dosis y efectos secundarios de dichos agentes endovenosos. Sin embargo, la reducción del aclaramiento y el tiempo prolongado de recuperación del midazolam, anulan en cierto modo, las ventajas que posee como co-inductor en la población anciana.

4. Ketamina

a. Recientes investigaciones, parecen abrir una puerta a interesantes utilidades de la ketamina. El papel preventivo de la hiperalgesia postoperatoria inducida por opiáceos, lo sitúa como un fármaco antagonista de los receptores NMDA a tener en cuenta.

b. Su capacidad de inmunomodulación le confiere posibilidades de investigación en determinadas situaciones como la septicemia o lesiones hipóxicas en el cerebro, el corazón y otros órganos.

c. El desarrollo del isómero S-ketamina con mejores propiedades clínicas, mayor potencia, menos efectos secundarios y un índice alto de aclaramiento es otro campo de investigación e interés, especialmente en neurocirugía y pacientes cardiopatas sometidos a cirugía mayor.

d. Todavía no podemos olvidar, la imagen general de los efectos secundarios de la ketamina, tales como aumento de la presión intracraneal, aumento de riesgo cardíaco, o mayor incidencia de náuseas y vómitos e hipersalivación.

e. En cuanto a los efectos psicomiméticos dosis dependientes y en raros casos alucinaciones, puede reducirse su aparición con la asociación simultánea de propofol o midazolam .

f. Por último recordar, que por sus características, no es posible monitorizar el nivel de hipnosis con sistemas tipo BIS.

Opiáceos

1. Morfina

La morfina es un opiáceo de larga duración y con un aclaramiento reducido en la población geriátrica. Por sus características farmacocinéticas es difícil ajustar sus dosis con el consiguiente riesgo de depresión respiratoria y retraso en la recuperación.

2. Fentanilo

a. El fentanilo es probablemente el opiáceo más comúnmente utilizado en el intraoperatorio y produce efectos similares a otros opiáceos. Posee también los mismos cambios farmacocinéticos asociados a la edad con una reducción inicial del volumen de distribución o del aclaramiento intercompartimental dependiendo de cada estudio en particular.

b. Se ha observado una mayor sensibilidad de sus efectos entre la población geriátrica. Una vez más, los tiempos de recuperación pueden verse alargados de manera dosis dependiente.

3. Alfentanilo

Tiene un tiempo de equilibrio sangre-cerebro corto y un tiempo de vida media de eliminación relativamente breve. Esto es debido en un primer momento, a la redistribución aunque la administración de infusiones de larga duración, pueden retrasar los tiempos de recuperación.

4. Remifentanil

a. Presenta los mismos efectos que los otros opiáceos, excepto que por su rápida metabolización permite la administración de altas dosis sin que afecte significativamente los tiempos de recuperación. A su vez, esa rápida metabolización significa también una pronta y

predecible recuperación que lo convierte en un fármaco ideal para su administración por vía endovenosa.

b. Tanto el volumen de distribución inicial, como el aclaramiento disminuyen aproximadamente un 30% desde los 20 a los 85 años.

c. En términos farmacodinámicos hay un descenso del 50% en la concentración EC50% (aquella concentración que produce una respuesta en el 50% de los pacientes) y la constante de equilibrio (Ke0).

Relajantes musculares

Simplemente tener en cuenta la pérdida de masa muscular que se produce con la edad, que indicaría la necesidad de reducir significativamente las dosis administradas.

El vecuronio es eliminado en aproximadamente un 40% por el hígado. Es importante recordar el descenso del flujo sanguíneo hepático en el anciano que prolongará significativamente su acción.

El atracurio a pesar de sus propiedades, también ve alargado su tiempo de vida media de eliminación, con el consiguiente reajuste de dosis en la población geriátrica.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

La posibilidad de enfermedades asociadas con la edad se incrementa conforme envejecemos. Estas enfermedades, más que la edad por si sola, modifican la respuesta a los agentes endovenosos.

Christensen et al observó que aquellos pacientes cardiopatas que seguían tratamiento crónico con digoxina, requerían menos dosis de tiopental durante la inducción. Investigaciones posteriores con grupos control, llegaron a la conclusión que podía ser debido a una mayor sensibilidad del fármaco a nivel cerebral, en los pacientes cardiopatas.

BIBLIOGRAFIA

1. Anestesia en el paciente anciano. Hospital Universitario La Paz. Hospital General.
http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/hospital/areas_quirurgicas/urologia/temas/anciano.htm
2. Peacock J. Anaesthesia for the elderly. Total Intravenous Anaesthesia. Nicholas L. Padfield. Ediciones Butterworth-Heinemann. 2000; 233-248
3. Schnider TW, Minto Ch F. Age related changes of the PK-PD of intravenous anaesthetics. Advances in modelling and clinical applications of intravenous anaesthesia. Edited by Jaap Vuyk and Stefan Schraag. Advances in experimental medicine and biology. Volumen 523. 2003 Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. Pag: 45-56
4. Vuyck J, Oostwouder AA et al. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. British Journal of Anaesthesia 86(2): 183-8. 2001
5. Olofsen E, Dahan A. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of anesthetics. The AAPS Journal 2005; 7(2): E 383-389
6. Talmage D. Egan. Age and intravenous anesthetic pharmacology: developing rational strategies. 2003
<http://www.eurosiva.org/Archive/Vienna/abstracts/Speakers/EGAN.htm>