

# *Consideraciones farmacocinéticas en el paciente geriátrico*

F. LÓPEZ TIMONEDA y R. CADORNIGA CARRO

Servicio de Anestesia y Reanimación

Hospital Universitario San Carlos

Universidad Complutense. Madrid

El sector de población de edad superior a los 65 años absorbe, proporcionalmente, más tiempo en atención sanitaria y más gasto en medicación que el resto de la población adulta o infantil. Por otra parte, la incidencia de efectos adversos y enfermedades yatrogénicas es más acusada en personas de edad avanzada que en adultos más jóvenes, lo que obliga a esmerar las precauciones en el planteamiento y ejecución de la farmacoterapia. Se puede aportar como dato complementario que los grupos terapéuticos de mayor consumo son los psicofármacos y los agentes con acción sobre el sistema cardiovascular.

El porcentaje de personas que alcanza y rebasa los 65 años aumenta progresivamente en todos los países avanzados. A partir de datos tomados de diversos autores y países se puede establecer que este sector de la población aumenta de forma exponencial. Mediante tratamiento de cifras tomadas de la literatura hemos deducido la expresión

$$y = \frac{1,01375^a}{4,57 \times 10^{10}} \quad (1)$$

en la que  $y$  representa el porcentaje de población con edad igual o superior a los 65 años, y  $a$  el año en que se hace el cómputo.

La expresión (1) en su forma logarítmica queda

$$\log y = 59,310^{-4} \times a - 10,66 \quad (2)$$

Aplicada la ecuación al período comprendido entre 1900 y 2050, se obtienen los siguientes valores:

Año%	población 65 años
(a)	(b)
1900	4
1925	5,7
1950	8
1975	11,3
2000	15,8
2025	22,2
2050	31,3

Aceptar estas cifras supone que, cada 25 años, aumente en 1,4 veces el porcentaje de población mayor de 65 años. Es de esperar que el porcentaje de población mayor de 65 años se estabilice antes de mediar el siglo XXI, mediante políticas de planificación demográfica, en valores que no superen el 20-25%, quebrándose así la trayectoria ascendente de la curva. De no ser así, difícilmente podría la población activa atender a las necesidades crecientes del sector no productivo de la población.

**Envejecimiento y farmacocinética.**—El envejecimiento es la consecuencia de un fenómeno progresivo que se caracteriza por una disminución gradual de diferentes funciones, muchas de las cuales repercuten de forma directa en la farmacocinética de los medicamentos. La disminución gradual de las funciones fisiológicas afectadas por el envejecimiento comienza a manifestarse, en el hombre a partir de los 25-30 años, a un ritmo que puede asemejarse a un proceso de orden cero aparente, con acusadas variaciones interindividuales y fuertemente condicionado por hábitos de vida, estado nutricional y situaciones patológicas. El grado de afectación medio de las funciones fisiológicas que tienen mayor incidencia en parámetros farmacocinéticos es:

Función afectada	Descenso aproximado (%/año) a partir de 25 años
Seroalbúmina .....	0,25
Metabolismo basal .....	0,38
Masa celular .....	M = 0,20 - 1,5 F = 0,16
Agua total .....	M = 0,20 F = 0,13
Gasto cardíaco .....	0,75 - 1
Fluido intracelular .....	0,38
Flujo sanguíneo	
Cerebral .....	0,35 - 0,5
Hepático .....	0,3 - 1,5
Renal .....	1,1 - 1,9
Tisular .....	1,3
Vel. Filtración glomerular .....	0,66

Consecuencia de esta pérdida progresiva de actividad funcional, se pueden modificar en grado variable los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, lo que puede dar lugar a la manifestación de acciones adversas por sobredosificación si no se modifican los esquemas posológicos adaptándolos a la situación real del paciente relacionada con su edad.

A los datos consignados en esta tabla y, fundamentalmente, a la significación de cada uno de ellos, nos referiremos cuando se comenten y analicen las modificaciones que experimentan, o pueden experimentar, los parámetros farmacocinéticos.

La Tabla I resume los cambios fisiológicos que se producen con el envejecimiento y pueden afectar a la farmacocinética de los medicamentos (1).

**TABLA I**  
**Cambios fisiológicos producidos con la edad que pueden afectar a la farmacocinética de medicamentos**

<b>Proceso</b>	<b>Tipo de interacción</b>
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de la producción de ácido gástrico</li> <li>Reducción de velocidad en el vaciamiento gástrico</li> <li>Reducción de la motilidad gastrointestinal</li> <li>Reducción del flujo esplácnico</li> <li>Reducción de la superficie de absorción</li> </ul>
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la masa corporal total</li> <li>Incremento de la proporción de grasa corporal</li> <li>Disminución de la proporción de agua en el cuerpo</li> <li>Disminución de albúmina en plasma</li> <li>Incremento de <math>\alpha_1</math> glicoproteínas</li> <li>Alteración de la perfusión tisular relativa</li> </ul>
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de la masa hepática</li> <li>Reducción del flujo sanguíneo hepático</li> <li>Reducción de la capacidad metabólica hepática</li> </ul>
Excreción	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de la filtración glomerular</li> <li>Reducción de la función tubular renal</li> </ul>

Es claro que, en la tabla precedente, y por lo que se refiere a absorción, solo se toma en consideración la absorción oral, y, en ésta, se pueden presentar más problemas con formas sólidas compactadas que con formas líquidas. Ello se debe a la mayor dificultad en lograr la disgregación y diso-

lución del componente activo, y que la velocidad de disolución es factor limitante de la absorción. Por otra parte, la disminución del riego esplácnico, la reducción de la superficie de absorción y la menor motilidad gastro-intestinal, pueden conducir a valores de  $t_{max}$  más tardíos. La biodisponibilidad en extensión se puede ver afectada por disminución del efecto de primer paso.

En general, es difícil prever variaciones en la absorción correlacionables, de manera general, con la edad del enfermo, ya que se superponen factores dependientes de las propiedades físico-químicas del componente activo, de la forma farmacéutica que se adopte y de los factores fisiológicos perturbados por la edad.

**Fase de distribución.**—En la fase de distribución, la influencia de la edad es mucho más clara, ya que se producen alteraciones fisiológicas y bioquímicas de cierta entidad.

Aunque la concentración de proteínas plasmáticas totales apenas se modifica con la edad, la proporción relativa de cada una varía sensiblemente. Así, la albúmina disminuye de, aproximadamente, 48 g/l a los 30 años a 38 g/l a los 70, lo que supone un descenso aproximado del 20% entre los dos límites de edad indicados.

La disminución en la cantidad de albúmina entraña:

- La disminución del número de puntos de unión para moléculas de carácter ácido.
- Aumento de la fracción libre, hecho tanto más importante cuanto mayor sea la proporción de fármaco que circula unido a seroalbúmina.

El aumento de la fracción libre supone:

- a) Disminución transitoria de la concentración plasmática total.
- b) Probable aumento de la concentración tisular, como consecuencia del equilibrio entre fracción libre en plasma y tejidos.
- c) Modificación del volumen de distribución aparente, al que se puede vincular la observación de efectos terapéuticos más intenso y la aparición de manifestaciones tóxicas.

En la posible modificación del volumen de distribución aparente influyen las características de la estructura extravascular a que tiene acceso el fármaco. Si la transferencia se produce a una estructura de carácter preferentemente proteico se establece el equilibrio entre concentración libre en plasma y tejido, de tal manera que el volumen aparente depende de la relación de fracciones libres en ambas estructuras

$$V_a = V_p + V_t \frac{f_{1p}}{f_{1t}}$$

En aquellos medicamentos que tienen una alta fijación glomerular (ciclosporina, petidina), el hematocrito modifica la distribución y se obtienen

valores muy diferentes cuando el cálculo se hace sobre determinaciones analíticas realizadas en sangre total, o sobre séricas o plasmáticas.

A efectos de la modificación de la distribución, y de la evaluación e interpretación de los datos obtenidos en el cálculo del volumen de distribución, tiene interés considerar las consecuencias que se derivan de la evolución que experimentan con la edad los principales componentes del organismo. La Tabla II indica la distinta proporción de estos componentes a los 20 y a los 75 años.

La disminución en agua intracelular y el aumento de tejido lipídico, permite explicar que en sustancias fuertemente lipófilas el volumen de distribución aparente aumenta con la edad, mientras en sustancias hidrófilas disminuye.

**TABLA II**  
**Proporción entre los principales componentes del organismo en función de la edad.**

20 años		75 años
15%	Tejido graso	30%
23%	Masa muscular	17%
42%	Agua intra-celular	33%
20%	Agua extra-celular	20%

Las modificaciones con la edad del volumen de distribución de algunos medicamentos se presentan en la Tabla III.

**TABLA III**  
**Modificaciones con la edad del volumen de distribución (V) de algunos medicamentos (según Guillet y col. 1986)**

$v \leftrightarrow$	$v \uparrow$	$v \downarrow$
Furosemida	Piroxican	Cimetidina
Quinidina	Diacepán	Morfina
Teofilina	Lidocaína	Antipirina
Amikacina	Nitrapepán	Propicilina
Gentamicina		Digoxina
Isoniacida		Teofilina ( $f_1$ )
Finilbutazona		
Paracetamol		
Warfarina		
Alprazolán		

Recordemos que los volúmenes de distribución son, en última instancia, la relación entre cantidades y concentraciones; que las concentraciones se determinan en fluido circulante; que a mayor extravasación menos concentración en sangre, y que a mayor concentración, mayor volumen de distribución aparente

$$C = \frac{Q}{V} \quad V = \frac{Q}{C} \quad \left\{ a Q \leftrightarrow \begin{cases} C \downarrow & V \uparrow \\ C \leftrightarrow & V \leftrightarrow \\ C \uparrow & V \downarrow \end{cases} \right.$$

**Biotransformaciones y aclaramiento metabólico.**—Las biotransformaciones de los medicamentos se realizan, fundamentalmente, en el hígado y, en menor medida en riñón, plasma, pulmón u otros órganos.

Las reacciones no sintéticas, o en fase I, son las más afectadas por la edad, debido a la actividad de los enzimas microsomales, fundamentalmente citocromo P-450. Las reacciones sintéticas, de conjugación, o en fase II, están menos afectadas.

**Aclaramiento.**—Representa el volumen de plasma que se depura de una sustancia dada en la unidad de tiempo. Si admitimos la existencia de diversos órganos depuradores, dado el carácter aditivo que tiene este fenómeno, el aclaramiento total es la suma de los aclaramientos parciales, o de cada órgano depurador.

El aclaramiento plasmático de órgano es función del flujo de sangre en órgano y de su coeficiente de extracción.

$$\text{Aclaramiento (CL)} = G \times \frac{C_c - C_s}{C_c} = G \times E$$

El aclaramiento plasmático puede ser definido también como la relación existente entre velocidad de eliminación y concentración plasmática. Al ser la velocidad de eliminación el producto de la concentración por la constante de velocidad de eliminación y por el volumen de distribución, el aclaramiento viene dado por la constante de eliminación y el volumen de distribución.

$$CL = \frac{dQ/dt}{C} = \frac{C \times K_e \times V}{C} = K_e \times V = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times V$$

Como ya se ha indicado, el aclaramiento plasmático total es la suma de los aclaramientos parciales

$$CL_t = CL_h + CL_r + CL_o$$

siendo el aclaramiento hepático ( $CL_h$ ) y el renal ( $CL_r$ ) los de mayor significación.

Los factores que afectan al aclaramiento hepático son:

- Flujo sanguíneo hepático
- Aclaramiento intrínseco ( $CL_{in}$ )
- Fracción que circula no unida a proteínas ( $f_1$ )

El aclaramiento intrínseco se puede expresar como función directa del flujo sanguíneo de órgano y compleja de la relación de extracción:

$$CL_{in} = G \times \frac{E}{1-E}$$

o, lo que es lo mismo,

$$E = \frac{CL_{in}}{G + CL_{in}}$$

El aclaramiento de la fracción libre,

$$CL_h = G \times \frac{CL_{in} \times f_1}{G + CL_{in}}$$

El aclaramiento de la fracción libre,

$$CL_h = G \times \frac{CL_{in} \times f_1}{G + CL_{in} \times f_1}$$

Expresión que relaciona los tres factores que condicionan, o limitan, la capacidad de aclaramiento hepático:

- Aclaramiento intrínseco
- Fracción libre en plasma
- Flujo sanguíneo de órgano

Con respecto al aclaramiento hepático los fármacos pueden ser clasificados en tres categorías, en función de la relación de extracción:

- a) Muy alta relación de extracción ( $E > 0,7$ ). El aclaramiento depende del flujo sanguíneo hepático (aclaramiento flujo-limitado). Este tipo de sustancias experimentan efecto de primer paso en administración oral.
- b) Muy baja relación de extracción ( $E < 0,3$ ). El aclaramiento depende de la actividad metabólica intrínseca y de la fracción libre en plasma, y se considera capacidad-limitada.
- c) Relación de extracción intermedia ( $0,3 < E < 0,7$ ). El aclaramiento depende de ambos: flujo sanguíneo y capacidad metabólica.

Dado que con la edad se modifica la masa celular hepática, el flujo sanguíneo y la fracción libre, es de prever que la edad induzca modificaciones en el aclaramiento hepático. Hay que admitir la posibilidad de efectos compensatorios en factores que actúan en sentido inverso: la reducción que experimenta el aclaramiento intrínseco con la edad puede verse parcialmente compensado por la elevación de la fracción libre en plasma.

La reducción de la masa hepática podría explicar el menor aclaramiento de sustancias con baja relación de extracción, sin que ello implique cambios en los sistemas metabolizantes, mientras la reducción de flujo explicaría la reducción del aclaramiento sistémico en productos de alta relación de extracción.

**Modificación de la excreción renal.**—El aclaramiento renal expresa el volumen de plasma que se depura de una sustancia dada, por vía renal, en la unidad de tiempo.

$$CLr = \frac{C_u \times V_u}{C_p} = G \times E_r$$

La excreción renal, en su conjunto, es la resultante de tres procesos de distinto signo de los cuales, al menos dos, se producen simultáneamente en la mayoría de los medicamentos:

- Filtración glomerular
- Resorción tubular
- Secreción tubular

La velocidad de filtración glomerular evoluciona con la edad:

$$VFG = 153,2 - 0,96. \text{ Edad en años.}$$

Este descenso se debe a:

- 1) Disminución del número de nefronas funcionales.
- 2) Disminución de la perfusión renal.

$$\text{Perfusión renal (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 840 - 6,44. \text{ Edad en años.}$$

Las funciones tubulares, tanto en secreción como de reabsorción, disminuyen con la edad. Pero, mientras la reabsorción es habitualmente una transferencia pasiva, dependiente de gradiente de pH sangre/orina para sustancias ionizadas, y de los respectivos gradientes de concentración, la secreción tubular es un proceso activo dependiente del coeficiente de extracción renal.

Si  $E_r > 0,7$  la excreción depende del flujo sanguíneo, sin apenas importar si el fármaco circula, o no, fuertemente unido a proteínas. Si  $E_r < 0,3$  la excreción depende de la fracción libre.

La forma habitual de expresar la persistencia en el organismo de un xenobiótico, que no es sino una forma recíproca de la constante de eliminación, es la semivida. Por semivida se entiende el tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración plasmática de un xenobiótico.

$$t_{1/2} = 0,693/k_g$$

La constante  $K_e$ , constante de velocidad de eliminación, engloba todos los procesos que tienden a disminuir la concentración en fluido circulante, como son, fundamentalmente, metabolismo y excreción. La disminución de los aclaramientos hepáticos y renales, a que nos hemos referido, suponen una disminución proporcional de la constante de eliminación, y el consiguiente aumento de la semivida. El nuevo valor de semivida condiciona el tipo de respuesta.

Finalmente, en la Tabla IV y V indicamos los valores de los parámetros farmacocinéticos de algunos medicamentos en individuos jóvenes y de edad avanzada (2), así como las incidencias después de la administración de algunos medicamentos en personas de edad avanzada y sus situaciones (3).

**TABLA IV**  
**Valores de los parámetros farmacocinéticos de algunos medicamentos en**  
**individuos jóvenes y de edad avanzada**  
**(J. Crooks y col.) (modificado) 1976**

Medicamentos	Individuos jóvenes			Individuos edad avanzada		
	t <sub>1/2</sub> h	Vd l/kg	Cl ml/h/kg	t <sub>1/2</sub> h	Vd l/kg	Cl ml/h/kg
Antipirina	12,7	0,57	34,6	14,8	0,54	28,2
Aminopirina	3,3			8,1		
Paracetamol	1,8	1,03	4,77 ml/min. /1,73 m <sup>2</sup>	2,18	1,05	3,79 ml/min. /1,73 m <sup>2</sup>
Finilbutazona	81,2	9,6	0,086 l/h	104,6	9,2	0,065 l/h
Warfarina	37	0,193	3,30	44	0,200	3,26
Fenitoína			26			42
Diacepán	20	0,7	25 ml/min.	90	1,7	25 ml/min.
Indometacina	92 min.			104 min.		

**TABLA V**  
**Incidencias después de la administración de algunos medicamentos**  
**en personas de edad avanzada y sus soluciones**

Medicamentos	Incidentes	Soluciones
Benzodiazepinas	Somnolencia	↓ Reducción de dosis
Antidepresivos tricíclicos	Hipertensión ortostática Reacción anticolinérgica	↓ Reducción de dosis
Fenotiacinas	Reacciones extrapiramidales	Evitar el medicamento
Digoxina	↓ Aclaramiento	Reducción de dosis
Antihipertensores	Hipotensión ortostática	No utilizar guanetidina debrisoquina
Antiparkinsonianos	Confusión mental Reacción anticolinérgica	Utilización bajo control
Hipoglucemiantes	Hipoglucemia nocturna	Medicamento de corta duración de acción
Warfarina	↑ Actividad	↓ Reducir dosis
Heparina	Hemorragia	Limitar la utilización a 48 horas

## FARMACOCINETICA DE LOS ANESTESICOS GENERALES

El estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los anestésicos generales, tiene una gran trascendencia en la realización de la anestesia.

De forma resumida, se muestra las modificaciones en el comportamiento farmacocinético de dichos agentes en la población geriátrica con respecto a la población adulta.

**I. Anestésicos inhalatorios.**—Con la edad disminuyen las concentraciones alveolares mínimas (CAM) de los diversos agentes anestésicos generales inhalatorios. Ello indica una potenciación relativa del efecto de éstos en geriatría. Parte de estos efectos pueden ser explicados mediante la reducción de la ventilación alveolar. Paradójicamente el tiempo de inducción habitualmente se encuentra disminuido, lo que indica una notable variación en la respuesta (4,5,6).

**II. Anestésicos intravenosos.**—El anciano requiere una disminución de al menos un 25% en la dosis estándar de tiopental necesaria para la inducción anestésica. Ello se puede correlacionar -aparte de las modificaciones farmacodinámicas de sensibilidad- con el aumento de la concentración del tiopental en el compartimento central que ocurre durante la fase inicial de distribución rápida. Este aumento es probablemente debido a la disminución del volumen de distribución en este compartimento. No obstante, también ha sido descrita una disminución de la  $K_{12}$  para justificar este efecto (7,8).

En el caso de los anestésicos intravenosos cuya duración de acción depende de su biotransformación (etomidate, propofol, entre otros) la edad provoca una disminución del aclaramiento plasmático (9,10).

En el caso de midazolam, se produce un notable aumento en el volumen de distribución en fase estacionaria ( $V_{dss}$ ), que no es debido a alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas. El aclaramiento plasmático se encuentra disminuido y la semivida prolongada (11).

Las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos en el paciente geriátrico están reflejadas en la Tabla VI.

TABLA VI  
Anestésicos intravenosos. Parámetros farmacocinéticos

Fármaco	Semivida eliminación (h)	Aclaramiento (ml/min/kg)	$V_{dss}$ (L/kg)
Tiopental	10-12 (↔; ↑)	1, 6-4, 3 (↔)	1, 4-3, 3 (↔; ↑)
Etomidato	2-5 (↑)	18-25 (↓)	2,5-4,5 (↔)
Propofol	1-3 (↑)	20-30 (↓)	2-10 (↔)
Midazolam	2-4 (↑)	6,4-11 (↓)	1,1-1,8 (↔)

Los signos incluidos en el paréntesis, indican las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos en el paciente geriátrico con relación al adulto.

↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = no efecto.

**III. Bloqueantes neuromusculares.**—En el caso del atracurio no hay diferencias muy significativas entre jóvenes y ancianos debido al peculiar modo de eliminación. Por el contrario, el pancuronio presenta una disminución del aclaramiento plasmático y aumento de la semivida en fase de

disposición lenta, con una disminución del aclaramiento renal. Así, se precisa menor dosis, que no guarda relación con un incremento de sensibilidad y puede dar lugar a un aumento de la duración de efecto. La disminución del volumen de distribución y aclaramiento plasmático también se ha visto con el vecuronio, observándose mayor duración de efecto cuando éste se inyecta en forma de bolus (12).

La Tabla VII, resume las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos de los bloqueantes neuromusculares en geriatría.

**TABLA VII**  
**Fármacos bloqueantes neuromusculares**  
**Parámetros farmacocinéticos**

Fármaco	Semivida eliminación (h)	Aclaramiento (ml/min/kg)	Vd <sub>ss</sub> (L/kg)
D-Tubocurarina	1,3-2,9 (↑; ↔)	1,8-3,8 (↓)	0,20-0,42 (↓)
Pancuronio	1,7-2,4 (↑)	1,0-1,9 (↓)	0,13-0,38 (↔)
Metocurina	3,6-5,8 (↔; ↑)	1,2-1,8 (↔; ↓)	0,43-0,57 (↓; ↔)
Vecuronio	1,1-1,3 (↔)	3,2-5,3 (↓)	0,19-0,27 (↓)
Atracurio	0,37 (↔)	5,5-6,1 (↔)	0,15-0,18 (↔)

Los signos incluidos en el paréntesis, indican las modificaciones de los parámetros farmacocinéticos en el paciente geriátrico con relación al adulto.

↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = no efecto.

En conclusión, los agentes inhalatorios, intravenosos y bloqueantes neuromusculares utilizados en la anestesia de pacientes geriátricos, muestran un comportamiento cinético alterado debido a los cambios fisiológicos que se observan en el envejecimiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dawling SH, Crome P. Clinical Pharmacokinetic Considerations in the Elderly. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 236-263.
2. Crooks J, O'Malley K, Stevensen IH: Pharmacokinetics in the Elderly. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 280-296.
3. Ramsay LE, Tucker GF. Clinical Pharmacology. Drugs and the Elderly. *Br Med J* 1981; 282: 125-127.
4. Strum DP, Edger II EI, Unadakat JD, et al. Age effects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. *Anesth Analg* 1991; 73:310-318.
5. López Tomoneda F. Anestésicos Generales en Geriatría, en su contexto farmacocinético. *Rev Esp Anestesiol Rean*, Junio 1992; Vol 39, suplemento 2.
6. Gregory GA, Eger II EI, Munson ES. The relationship between age and halothane. Requirement in man. *Anesthesiology* 1969; 30: 488-491.

7. Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1985; 62:714-724.
8. Levron JC, Marchetti F. Pharmacocinetique des anesthesiques intra-veineux chez le sujet age. *Agressologie* 1989; 30:13-18.
9. Arden RJ, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 1986; 65:19-27.
10. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br.J.Anaesth.* 1988; 60: 146-150.
11. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Lownista A et al. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
12. Tasch MD. Neuromuscular blocking agents in geriatric anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 1988; 26: 152-155.I.