

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 178

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

MANEJO ANESTESICO DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO
PRESENTA:
DR. MARCO ANTONIO ZERMEÑO GODINEZ

DIRECCION DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. DE C. V. C. DE R.



291019

MARZO/2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. PATRICIA LÓPEZ HERRANZ
ASESORA DE TESIS



DR. JOSÉ C. ÁLVAREZ VEGA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL DEPARTAMENTO DE
ANESTESIOLOGÍA



DR. JUAN HEBERTO MUÑOZ CUEVAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

**A DIOS,
POR DARME LA CONCIENCIA**

**A MIS PADRES:
ANGELINA GODÍNEZ GÓMEZ, †
POR SU APOYO INCONDICIONAL
ANSELMO ZERMEÑO HERRERA †
POR SU TOLERANCIA Y AMOR**

**A MI ESPOSA: PERLA,
POR SU AYUDA INCONDICIONAL
Y SU APOYO DESINTERESADO**

**A MIS HIJOS:
ERNESTO Y LUIS JOSÉ:
POR SU SACRIFICIO
INCONSCIENTE**

**A MI HERMANO: CHEMO
A MIS HERMANAS:
ANGÉLICA, PATY Y MARTHA
A MIS CUÑADOS: MARCO Y JAIME
POR SU AYUDA Y COMPRENSIÓN**

**AL DR. HUMBERTO LUJÁN:
POR SU INDICACIÓN**

**AL DR. ERNESTO MENDEZ:
POR SU CONFIANZA,
BIEN INTENCIONADA**

**A TODOS MIS MAESTROS DE ANESTESIOLOGÍA:
POR LO QUE TENÍAN QUÉ HACER,
Ó DEJARON DE HACER**

**A TODOS LOS PACIENTES:
SIN LOS CUÁLES, MI TRABAJO
NO EXISTIRÍA,
Y MI RAZÓN DE SER,
NO SERÍA**

**AL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO:
POR HABERME ABIERTO
SUS PUERTAS Y SU CORAZÓN**

**AL DR. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS:
POR SU CONFIANZA Y
POR CREER EN MÍ**

**A LA DRA. PATY LÓPEZ:
POR SU AYUDA INCONDICIONAL
Y VOCACIÓN DE SERVICIO**

**AL DR. JOSÉ ÁLVAREZ VEGA:
POR SU PACIENCIA Y ENSEÑANZA**

**A LA SRA. BIBIANA MENDEZ:
POR SU AMOR Y COMPRENSIÓN**

**A LA UNAM:
POR QUE FORJÓ
UN HOMBRE DE BIEN**

**A TI:
GRACIAS**

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| ANTECEDENTES..... | 7 |
| <i>Genética viral</i> | 9 |
| <i>Proteínas virales</i> | 9 |
| Consecuencias metabólicas de la reacción endócrina a la cirugía..... | 10 |
| a) Metabolismo glucídico..... | 10 |
| b) Metabolismo lipídico..... | 12 |
| c) Metabolismo protéico..... | 12 |
| d) Metabolismo hidroelectrolítico..... | 13 |
| Implicaciones inmunológicas de la reacción endócrina a la cirugía..... | 13 |
| Aspectos neuroendócrinos y cirugía..... | 16 |
| a) Hormona adrenocorticotrópica y cortisol..... | 16 |
| b) Hormona de crecimiento..... | 16 |
| c) Hormona tirotrópica y hormonas tiroideas (Tiroxina T3, T4)..... | 17 |
| d) Hormona luteinizante y hormonas sexuales..... | 17 |
| e) Hormona foliculoestimulante..... | 17 |
| f) Hormona antidiurética..... | 18 |
| g) Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Factor Auricular Natriurético..... | 18 |
| h) Páncreas endócrino..... | 19 |
| - <i>Glucagón</i> | 19 |
| - <i>Insulina</i> | 19 |
| Interacciones neuroendócrinas..... | 19 |
| a) Ketamina..... | 20 |
| b) Morfínicos..... | 21 |
| Catecolaminas y estimulación adrenérgica..... | 21 |
| Comportamiento de las catecolaminas..... | 22 |
| Control de la respuesta endócrina y metabólica a la cirugía..... | 24 |
| Epidemiología..... | 24 |
| Medicamentos antivirales..... | 25 |
| a) Inhibidores de la transcriptasa inversa..... | 25 |
| b) Inhibidores de proteasa..... | 25 |
| Anestesia..... | 26 |
| Efecto de la anestesia peridural con anestésicos locales sobre la respuesta endócrina y metabólica..... | 26 |

| | |
|--|----|
| Anestesia regional para el paciente seropositivo..... | 27 |
| Anestesia general endovenosa, inhalatoria y balanceada para el paciente seropositivo... | 30 |
| Inmunosupresión relacionada con la anestesia y la infección por VIH..... | 32 |
| Anestesia, cirugía e incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias..... | 35 |
| Anestesia e interacciones medicamentosas..... | 37 |
| a) Interferencia de los anestésicos con los inhibidores de la transcriptasa inversa.. | 37 |
| b) Zidovudina y benzodiazepinas..... | 38 |
| c) Zidovudina, propofol y barbitúricos..... | 38 |
| d) Zidovudina y óxido nítrico..... | 39 |
| e) Acción de los inhibidores de la proteasa sobre el metabolismo de los anestésicos..... | 39 |
| Efecto de la transfusión sobre la evolución de la infección por VIH..... | 40 |
| Recomendaciones para pacientes seropositivos..... | 41 |
| Lesiones cardíacas..... | 41 |
| Trombocitopenia..... | 41 |
| Protección del personal..... | 42 |
| Discusión..... | 46 |
| Referencias..... | 47 |

INTRODUCCIÓN.-

Cada día el número de pacientes con depresión inmunológica que ingresa a una sala de quirófano se incrementa. Esto trae consigo, implicaciones tanto fisiológicas como psicológicas, ya que en muchas de las veces, se encuentra en desventaja ante la población en general; por el rechazo que experimenta por parte del equipo de salud. Además de la carga emocional de la familia y de la sociedad. El riesgo prácticamente aumenta en este tipo de pacientes, así como, los cuidados que debe tener el anestesiólogo y el personal de quirófano en el manejo de sangre, secreciones, etc., deben ser estrictos para que la posibilidad de contagio sea mínima, además de conocer el manejo profiláctico de los antivirales, en el caso extremo de una exposición.

Para el anestesiólogo, el conocimiento de las bases fisiológicas, bioquímicas, neurológicas, inmunológicas, endocrinológicas, patológicas, y la interacción farmacológica que interviene durante el procedimiento anestésico, es muy importante, así como, la técnica anestésica idónea para el paciente Inmunodeprimido.

El presente trabajo, pretende brindar una guía para el mejor manejo de los pacientes con depresión inmunológica.

ANTECEDENTES.-

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus humano descubierto en 1983 (1). Hasta ahora se han identificado dos tipos: VIH-1 extendido en toda Europa, Estados Unidos, África central y oriental y VIH-2 que se encuentra presente sobre todo en África occidental. Una de las características más importantes de esta familia, es su variabilidad genética (2). La información genética se encuentra codificada como ácido desoxirribonucleico (ADN) y este ADN se copia como ácido ribonucleico (ARN) mensajero, a partir del cual la célula produce proteínas.

Los retrovirus tienen un material genético en forma de ARN que es "retrotranscrito" en ADN, denominado proviral, gracias a una enzima, la transcriptasa inversa. Los virus deben su nombre a este proceso de transcripción inversa.

Otros retrovirus, como el virus del linfoma-leucemia de células T humano 1 (HTLV-1), origina ciertos linfomas y leucemias en seres humanos y el virus del linfoma-leucemia de células T humano 2 (HTLV-2), que produce tricoleucemias, leucemias T y linfomas. Estos virus están dotados de la capacidad de immortalizar a sus células blanco, los linfocitos T. Esta propiedad está relacionada con la presencia de una región codificadora particular del genoma de estos virus (3). Esta es una diferencia entre el VIH y el virus de la serie HTLV, ya que el VIH no immortaliza a los linfocitos, sino que los destruye.

Genética Viral

El genoma del VIH-1, representado por su ARN está compuesto por dos subunidades idénticas (4).

Los genes del VIH-1 incluyen los tres genes estructurales fundamentales de los retrovirus, presentes a la vez en las células infectadas y en las partículas virales maduras.

1.- Gen *gag*: es el gen del antígeno de grupo. Este gen codifica las proteínas del nucleocápside (proteína p24).

2.- Gen *pol*: por polimerasa, determina la síntesis de la enzima característica de los retrovirus, la transcriptasa inversa. En su extremo existe un pequeño gen que codifica una proteasa cuyo papel es de fragmentar las proteínas producidas por el gen *gag*.

3.- Gen *env*: por *enveloppe*: cápsula, permite la síntesis de glucoproteínas de la cubierta viral a partir de un precursor intracelular.

El VIH-1 presenta además genes suplementarios, reguladores:

- a) Gen *fv*: *factor de infectividad viral*.
- b) Gen *tat*: transactivador, indispensable para la retrotranscripción.
- c) Gen *rev*: *reinfeción*, garantiza la estabilidad del ARN mensajero.
- d) Gen *ref*: *reinfecante*, necesario para la replicación y el poder reinfecante del virus.

El genoma del VIH-1, como cualquier otro retrovirus, presenta en cada uno de sus extremos una secuencia denominada: terminaciones de repetición larga. Son regiones no codificables que contienen los elementos promotores que controlan la intensidad de la expresión de los genes del virus y la integración con los genes de la célula huésped. En el seno de las terminaciones de repetición larga están presentes secuencias blanco, como la secuencia del factor de activación de la retrotranscripción del ARN viral en ADN proviral; son activadas por linfocinas de factor de necrosis tumoral o por factores virales (virus de la hepatitis B) que son capaces de iniciar la retrotranscripción.

Proteínas virales

Todas las proteínas del VIH-1 son capaces de inducir la producción de anticuerpos. Se distinguen:

- a) Las proteínas asociadas al nucleocápside, que son proteínas estructurales internas relacionadas con las unidades de ARN y que forman con ellas el nucleoide; liberadas tras la destrucción del virus, inducen la formación de anticuerpos, sobre todo frente a la proteína p24/p25 y p17/p18.
- b) Las proteínas de la cápsula, que están cargadas de azúcares y cuya fragmentación da lugar al nacimiento de las glucoproteínas; entre éstas, la gp110/120 corresponde a las espículas de unión.
- c) Tres enzimas, localizadas en el núcleo del virión y sintetizadas a partir del gen *pol*, que comprenden:
 1. Transcriptasa inversa: Enzima necesaria para la replicación del virus, que se activa cuando el VIH infecta un linfocito CD4 y que vuelve a copiar el ARN como ADN; de éste modo el material genético del virus puede integrarse en los cromosomas de la célula huésped; la transcriptasa inversa es muy inmunógena.
 2. Endonucleasa ó p34: también muy inmunógena, que interviene durante la integración del ADN viral en el cromosoma de la célula huésped.
 3. Proteasa: necesaria para la maduración del virus, que fragmenta los precursores.

De esta manera, inicia la replicación viral, que a la postre genera inmunodeficiencia humana, presentando una o gran variedad de entidades agregadas, dependiendo de la etapa en la cual se encuentra al momento de ser sometido a un procedimiento

anestésico-quirúrgico con las consecuentes complicaciones derivadas de los gases anestésicos y medicamentos, que producen una mayor inmunosupresión.

Consecuencias metabólicas de la reacción endócrina a la cirugía.

La reacción neuroendócrina a la cirugía se puede interpretar como una tentativa del organismo de preservar la homeostasis. Por su amplitud, la reacción excede rápidamente su meta, escapa a los mecanismos de retroalimentación y las perturbaciones que entraña, toman el relevo de las inducidas por el acto quirúrgico en sí mismo. Todos los aspectos del metabolismo: glucídico, lipídico, protéico e hidroelectrolítico son alterados por el acto quirúrgico, que a menudo son insuficientemente controlados e incluso a veces, se aumentan por la anestesia.

a) Metabolismo glucídico

La hiperglucemia inducida por el acto quirúrgico no está bajo la dependencia de una sola hormona, pero es el resultado de modificaciones hormonales, todas en el seno de la hiperglucemia. Esto es el resultado de una disminución de la secreción de la única hormona hipoglucemiante, la insulina y sobre todo de un aumento concomitante de todas las hormonas hiperglucemiantes de contrarregulación: glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y adrenalina. La adrenalina tiene una función esencial en la aparición de hiperglucemia por diferentes mecanismos debido a una acción directa sobre el páncreas endócrino. La adrenalina estimula la secreción de glucagón por las células alfa e inhibe la actividad de las células beta, provocando una disminución de la secreción de insulina. El glucagón aumenta, de forma transitoria, la hiperglucemia es inducida por el hipoinsulinismo, mientras que el cortisol aumenta y prolonga el tiempo de vida de la

hiperglucemia. La persistencia de hiperglucemia en el periodo postoperatorio sugiere, la existencia de una resistencia, de una insensibilidad o de una ausencia de respuesta a la insulina (5). Se mencionan diferentes mecanismos para explicar la ausencia de utilización de glucosa por la célula al final de la cirugía. La anomalía puede actuar antes de la unión al receptor por el hecho de un catabolismo plasmático acrecentado o de una eliminación renal aumentada. Esta eventualidad es poco probable y la vida media de la insulina se describe, como aumentada, disminuida o inalterada. El segundo mecanismo posible es la unión receptor de la insulina, en relación con anomalías estructurales o funcionales de la insulina secretada (perturbando su unión a los receptores) o con las alteraciones cualitativas o cuantitativas de los receptores, bajo la influencia de interacciones hormonales causadas más concretamente por la adrenalina, los glucocorticoides y la hormona del crecimiento. Crettaz y Jeanrenaud (6) demostraron que la insulinoresistencia se debe a las anomalías que actúan más allá de la unión insulina-receptor, correspondiente a un bloqueo intracelular, probablemente por la acción directa de la adrenalina. Un segundo mensajero intracelular, que sería la interleucina 2, puede desempeñar un papel determinante en la aparición de la insulinoresistencia. La hiperglicemia en el periodo transoperatorio proviene, de un aumento de la glucogenólisis hepática asociada a un defecto de la utilización celular de glucosa. La diferencia entre el operado no diabético y el operado diabético insulino dependiente reside en el hecho de que el diabético no presentará hiperinsulinismo reactivo postoperatorio y que el desarreglo glucémico inducido por la intervención está aumentado y prolongado.

b) Metabolismo lipídico

Después de la cirugía se comprueba una lipólisis aumentada de los triglicéridos, la cual traduce un aumento de los ácidos grasos libres y del glicerol plasmático. El glicerol es rápidamente fosforilado en el hígado y entra en el ciclo de la gluconeogénesis. Los ácidos grasos son normalmente utilizados como sustrato energético por el músculo y por el miocardio, orientados en el hígado hacia la cetogénesis. Los ácidos grasos representan la parte más importante de los sustratos energéticos en el periodo postoperatorio, Kinney (7) demostró que del 75 al 90% de las calorías provenían de las grasas. La elevación de las catecolaminas y del cortisol plasmático es la causa de estas modificaciones.

c) Metabolismo protéico

Los estados posteriores a la agresión se caracterizan por una disminución de la síntesis protéica y un aumento del catabolismo protéico, lo que testimonia un balance nitrogenado negativo a pesar del aporte de glúcidos y de aminoácidos. El catabolismo protéico es proporcional a la gravedad del acto operatorio y a las eventuales complicaciones, pero depende del estado nutricional preoperatorio, de la edad y sexo del paciente. La importancia de las necesidades energéticas en el periodo postoperatorio conduce a una desaminación de aminoácidos, en particular de aminoácidos glucoformadores en el hígado. Esta gluconeogénesis releva el suministro de glucosa, después del agotamiento de las reservas glucogénicas del hígado y da cuenta del interés y la utilización de los aminoácidos ramificados en el postoperatorio. La incidencia del catabolismo protéico sobre la cicatrización y los mecanismos inmunitarios implica la necesidad del control óptimo de la regulación glicémica por una insulino terapia adaptada al diabético.

d) Metabolismo hidroelectrolítico

El acto quirúrgico conduce hacia una retención de agua y sodio, que se manifiesta en el postoperatorio por oliguria, disminución del aclaramiento del agua libre, aumento de la osmolaridad urinaria y una relación sodio/potasio urinaria inferior a 1. En el transoperatorio, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el aumento del nivel de arginina-vasopresina a valores suprafsiológicos induce según Philbin (8) no a oliguria, pero sí a un aumento paradójico de la diuresis y natriuresis, cuyo mecanismo no se ha dilucidado. El hiperaldosteronismo debido al aumento de la secreción de hormona adrenocorticotrófica y accesoriamente el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, da cuenta de las manifestaciones postoperatorias, mientras que la reaparición de la natriuresis marca su desaparición.

Implicaciones inmunológicas de la reacción endócrina a la cirugía

Éstas implicaciones del sistema nervioso central y de las glándulas endócrinas en la respuesta inmunitaria se evocan desde mucho tiempo atrás (9) y la existencia de un componente inmunológico en la respuesta al estrés se demuestra por los trabajos de Selye (10). La interrelación entre el sistema neuroendócrino y el sistema inmunológico se ejerce, en dos sentidos; que conduce al concepto de Psiconeuroinmunología (11). El cortisol y las catecolaminas desempeñan un importante papel en la regulación de la respuesta inmune, modificando la repartición de las subpoblaciones de linfocitos (12), provocando una linfopenia y alterando la inmunidad por mediación celular. El cortisol disminuye el quimotactismo de los monocitos y sus propiedades bactericidas, impidiendo su reclutamiento y activado por linfocinas (13,14). Las hormonas y los neuropéptidos juegan un rol, de vital importancia en la inmunorregulación y las modificaciones que ellas

experimentan durante la cirugía, influyen sobre la función inmunológica en el curso de una intervención quirúrgica. Antes se consideraba que la hormona adrenocorticotrópica no actuaba más que por mediación de los glucocorticoides, ahora se demuestra que regula la mayor parte de los principales tipos de células del sistema inmunológico. La hormona adrenocorticotrópica inhibe la síntesis de anticuerpos y aumenta la proliferación de células B. La respuesta proliferativa de la células depende del factor de crecimiento de las células B secretado por una línea de células linfoblastoides B. Se sugiere que el factor de crecimiento de células B puede ser un producto del ARN mensajero de la proopiomelanocortina. La línea de células linfoblastoides B a la vez, producen hormona adrenocorticotrópica y encierran un receptor de hormona adrenocorticotrópica, lo que propone que esta hormona puede ser un factor de crecimiento autócrino para las células. Las funciones de las células T de los macrófagos están moduladas por la hormona adrenocorticotrópica que suprimen *in vitro* la producción de interferón por los linfocitos T. Los péptidos opioides endógenos; endorfinas y encefalinas, son también capaces de influir en el funcionamiento de la mayor parte de los tipos de células del sistema inmunológico. La alfa-endorfina y las encefalinas, aunque no las beta-gama-endorfinas, son inhibidores potentes de la producción de anticuerpos. Las encefalinas aumentan el porcentaje de células T que forman las rosetas activas con los glóbulos rojos del cordero, pero deprimen la formación de rosetas totales de células T. Otra función importante de los linfocitos, regulada por los opioides endógenos, es el proceso de la actividad citotóxica contra las células huésped extranjeras o alteradas. Los péptidos opioides aumentan la formación de linfocitos T citotóxicos y la expresión de la citotoxicidad por mediación de las células *natural killer* -células asesinas-. Por otra parte, los péptidos opioides suprimen la producción de un factor quimiotáctico de los linfocitos T, pero estimulan el

quimiotactismo de los monocitos y de los neutrófilos. La hormona tirotrópica fue una de las primeras hormonas en ser reconocidas como importante en la regulación inmunológica. aumenta la producción de anticuerpos actuando sobre las células T. Parece que la hormona liberadora de tirotrópina aumenta específicamente *in vitro* la síntesis de anticuerpos por mediación de la producción de hormona estimulante del tiroides, conocida como un regulador endógeno del sistema inmunitario. La hormona de crecimiento puede influir a la vez, en la proliferación de linfocitos T y su diferenciación final en células efectoras. Además, la arginina-vasopresina, en concentraciones inferiores a un nanomol por litro, puede sustituir a la interleucina 2, pero contrariamente a la interleucina 2, la arginina-vasopresina no induce la proliferación de los timocitos y no actúa en cooperación con los mitógenos de las células T. Un inhibidor competitivo del efecto vasopresor de la arginina-vasopresina sobre los linfocitos puede ser idéntico al del efecto vasopresor. La oxitocina regula el interferón de la misma forma que la arginina-vasopresina. Los péptidos del sistema nervioso periférico, tales como la sustancia P y la somatostatina, parecen tener una función importante en la expresión y la modulación de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, por mediación de una desgranulación no citotóxica de los mastocitos y de los basófilos. La sustancia P y la somatostatina pueden influir en las células implicadas en la inmunidad de mediación celular. Diferentes péptidos y proteínas producidas por el sistema inmunológico, tales como las interleucinas, poseen funciones hormonales. La relación bidireccional entre los dos sistemas es posible por la producción, regulación y puesta en funcionamiento de hormonas peptídicas, realizado por la presencia de ligandos y receptores comunes. A partir de ese momento parece que la reacción neurohormonal a la cirugía lleva automáticamente a modificaciones inmunológicas, las cuales no se perciben

en el momento actual en toda su importancia durante el periodo postoperatorio, predominando por el riesgo de complicaciones infecciosas.

Aspectos neuroendócrinos y cirugía

a) Hormona adrenocorticotrópica y cortisol

Los niveles plasmáticos de hormona adrenocorticotrópica y cortisol aumentan considerablemente durante el acto quirúrgico, como en cualquier situación de estrés. La elevación de la tasa de hormona adrenocorticotrópica, que no aparece generalmente bajo anestesia empieza con la incisión, varía durante la intervención con los picos por los estímulos quirúrgicos más intensos, continúa en el periodo de recuperación y durante 5 a 8 días del postoperatorio. La importancia y la duración de la elevación de la hormona adrenocorticotrópica están estrechamente relacionadas con la gravedad del procedimiento quirúrgico. Los mecanismos de retroalimentación habituales desaparecen con la pérdida del ciclo circadiano del cortisol.

b) Hormona de crecimiento

El acto quirúrgico, como todo estrés, estimula liberación de hormona de crecimiento, incluso en presencia de hiperglucemia, por ineficacia de los mecanismos de retroalimentación. La noradrenalina, la dopamina y la serotonina tienen un efecto estimulante sobre la secreción de hormona de crecimiento, tanto como los alfa agonistas centrales y la clonidina, lo que está a favor de los receptores alfa-adrenérgicos en el control de la secreción de hormona de crecimiento. La prolactina sigue las mismas variaciones que la hormona de crecimiento en el estrés quirúrgico.

e) Hormona tirotrópica y hormonas tiroideas (Tiroxina₃, Tiroxina T₄)

En la literatura existen contradicciones, esto debido probablemente a las dificultades de dosificación e influencia del tipo de anestesia. Parece, sin embargo, que la hormona estimulante del tiroides, ella misma bajo la dependencia de la hormona liberadora de tirotrópina, no sería modificada, lo mismo que los niveles de tiroxina ₄. Al contrario, se ha descrito una disminución de liberación de tiroxina ₃ en relación con una perturbación de la conversión periférica de tiroxina ₄, con retorno a la normalidad en algunos días. Otros estudios reportan un ligero aumento de tiroxina ₃ y tiroxina ₄ que está ligado a secreción tiroidea bajo efecto de elevados niveles de cortisol o una liberación de la existencia intrahepática de tiroxina ₄.

d) Hormona luteinizante y hormonas sexuales

Los efectos de la anestesia y la cirugía no están claramente precisados, los valores permanecen inalterados o aumentan esencialmente en función del tipo y profundidad de la anestesia. El nivel plasmático de testosterona decrece durante la cirugía y perdura en niveles infranormales durante cuatro a nueve días después de la intervención. La incidencia de ésta disminución, especialmente sobre el catabolismo protéico postoperatorio, no está establecida con precisión.

e) Hormona folículoestimulante

No muestra ninguna variación importante ligada a la cirugía concerniente a esta hormona.

f) Hormona antidiurética

Bajo anestesia, aparte del estímulo quirúrgico, el nivel de hormona antidiurética plasmática no varía. El acto quirúrgico conlleva a un aumento brusco y considerable de la hormona antidiurética ó arginina-vasopresina, sin ser común, con los niveles observados en las variaciones fisiológicas o en un contexto patológico. La hormona antidiurética puede ser considerada como una hormona de estrés, cuya liberación aumenta con la intensidad del estímulo quirúrgico y disminuye con la profundidad de la anestesia y de la analgesia (8). Las variaciones de presión intratorácica, en particular en la vena cava superior, son responsables de estas modificaciones.

g) Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Factor Auricular Natriurético

Un hiperaldosteronismo, caracterizado por una inversión de la relación Na/K urinario y una elevación de los niveles plasmáticos de aldosterona, aparece de forma constante en el curso de una intervención quirúrgica (15). Este hiperaldosteronismo es consecuencia de una estimulación del sistema-renina-angiotensina-aldosterona pero, sobre todo, de un aumento de la tasa plasmática de hormona adrenocorticotrópica que parece, el elemento predominante. La hiperaldosteronemia no aparece cuando la elevación de la tasa plasmática de hormona adrenocorticotrópica inducida por la cirugía está inhibida por los derivados morfínicos. El aumento de la aldosteronemia durante la cirugía no es más que dos a tres veces los valores iniciales y solo vuelve a la normalidad a partir del séptimo día del postoperatorio. La restricción de sodio y agua en el transcurso de la intervención ha sido acusada de perennizar este hiperreninismo, limitado al menos parcialmente, por un aporte sódico perioperatorio adecuado.

h) Páncreas endócrino

- Glucagón

La tasa plasmática de glucagón se eleva en las intervenciones quirúrgicas mayores (16). pero de manera inconstante. La hiperglucemia no induce retroalimentación sobre la secreción de glucagón. La glucagonemia vuelve a la normalidad a las 48 horas después de la cirugía abdominal mayor, permaneciendo elevada en caso de complicación postoperatoria.

- Insulina

A pesar de la existencia de una hiperglucemia, la insulinemia está disminuida en el transcurso y justo al final de la cirugía. El regreso a una insulinemia normal o incluso supranormal, por insulínismo reactivo a la hiperglucemia, no ocurre hasta días posteriores. Allison (17) ha sugerido que la inhibición de la secreción de insulina resulta esencialmente de una inhibición de la actividad simpática alfa-adrenérgica.

Interacciones neuroendócrinas

Las modificaciones endócrinas en el curso del periodo transoperatorio son consecuencia de dos fenómenos:

- 1.- De las alteraciones endócrinas relacionadas a los anestésicos que constituyen uno de los efectos farmacológicos.
- 2.- La relación endócrina a la cirugía y al procedimiento anestésico, que tiene variables dependiendo de la invasividad o extensión de la cirugía y la anestesia.

Estos mecanismos se encuentran íntimamente relacionados entre sí y los agentes anestésicos pueden, favorecer o inhibir la relación endócrina al trauma quirúrgico. El

impacto de la agresión no se limita al sistema endócrino, como se menciona con anterioridad, sino que interviene de manera importante el sistema nervioso central y vegetativo que conduce subsecuentemente a alteraciones metabólicas e inmunológicas.

Los anestésicos y derivados morfínicos ejercen efectos farmacodinámicos sobre la producción de hormonas, que pueden estimular o inhibir (18,19). La mayor parte de los inhalatorios, en particular el halotano, produce según Oyama (20), una elevación de los niveles de cortisol dos a tres veces por encima de los valores normales, después de dos horas de anestesia; el efecto del isoflurano es menos importante. Los anestésicos intravenosos en particular los barbitúricos (tiopental) inhiben la síntesis de cortisol por unión al citocromo P 450. La acción del etomidato es de otra naturaleza. Ledingham y Watt (21), en 1983 observaron un marcado incremento en la mortalidad de pacientes politraumatizados sometidos a una sedación con etomidato, que fue atribuida a una insuficiencia suprarrenal inducida por el medicamento. Demostraron una disminución de los niveles de cortisol después de la inyección de un bolo de etomidato a dosis de inducción de 200 a 350 ug/kg.

a) Ketamina

El efecto hipertensor de la ketamina, enmascara un efecto depresor miocárdico directo, se acompaña de una elevación de las tasas de noradrenalina, sin modificación importante en las tasas de adrenalina. La estimulación cardiovascular asociada a la administración de ketamina se considera como la consecuencia de los efectos simpaticomiméticos que intervienen en el sistema nervioso central: Inhibición de la captación extraneuronal de la noradrenalina (22).

b) Morfínicos

La morfina y los derivados morfínicos provocan un aumento moderado de las catecolaminas, con excepción del fentanil, alfentanil y sufentanil que no modifican las tasas plasmáticas de catecolaminas, lo cual, junto con el bloqueo de la nocicepción, conlleva a asegurar una adecuada estabilidad cardiovascular en el curso de la anestesia.

El acto quirúrgico es responsable de una reacción endócrina no específica, encontrada en casi todas las situaciones de agresión.

Esta reacción conduce a situaciones metabólicas e inmunológicas (23).

Los principales componentes de esta reacción son:

- a) Liberación de catecolaminas endógenas acompañando a una estimulación difusa del sistema simpático, responsable de una hipoglucagonemia y de un hipoinsulinismo.
- b) Una estimulación neuroendócrina, en particular hipotalámica con especial impacto sobre el eje hipófisis- corticosuprarrenal.
- c) Un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mientras que el hiperaldosteronismo postoperatorio, está bajo la dependencia del aumento de la secreción de hormona adrenocorticotrófica.

Catecolaminas y estimulación adrenérgica.

La liberación de catecolaminas endógenas, particularmente de noradrenalina, se conoce como una de las consecuencias más primitivas y esenciales de reacción a la cirugía.

La liberación de catecolaminas está en función directa a la intensidad de la agresión. La cirugía abdominal o torácica produce una elevación más significativa que en la cirugía superficial o pélvica. Los niveles plasmáticos de catecolaminas varían en las diferentes etapas del periodo operatorio (24).

Comportamiento de las catecolaminas:

- 1- *Antes de la inducción de la anestesia*, los niveles plasmáticos se ubican levemente por arriba de los parámetros hemodinámicos normales, debido a la ansiedad y al temor del acto operatorio. Esto se minimiza con la administración de un sedante del tipo benzodiazepina (midazolam), a dosis de 0.03 ug/kg.
- 2- *En la intubación* se acompaña habitualmente de una elevación del nivel plasmático de noradrenalina, que modifica la tasa de adrenalina y dopamina, genera crisis hipertensiva y problemas del ritmo cardíaco. Estas manifestaciones son más importantes cuanto más ligera es la inducción anestésica y su intensidad está en relación directa con la tasa de noradrenalina. Después de un bolo de fentanil a una tasa de 3 a 5 ugs/kg la intubación traqueal es más suave, sin perturbar la noradrenalina, ni se presentan alteraciones hemodinámicas. Obviamente si consideramos una adecuada hipnosis con tiopental, propofol, etomidato o ketamina, dependiendo de las condiciones particulares de cada paciente, así como, una adecuada relajación muscular y el uso de un relajante muscular, que sea el más inocuo para ese paciente, dependiendo de sus antecedentes, la respuesta adrenérgica, no estará presente.
- 3- *Después de la inducción*, los niveles de noradrenalina y adrenalina disminuyen en función de la potencia y concentración de los anestésicos inhalatorios o endovenosos utilizados, para que el paciente se encuentre en un plano anestésico adecuado.
- 4- *Previo a la incisión*, se administra un nuevo bolo de fentanil a una tasa de 2 a 3 ug/kg y si es posible infiltrar la zona a incidir, solicitándole al cirujano la

administración de un anestésico local del tipo lidocaína al 2% + bupivacaína al 5%, produce mayor estabilidad hemodinámica y nula descarga adrenérgica.

5- *Tras el despertar*, los valores de noradrenalina y adrenalina permanecen elevados por varias horas al término de la cirugía. La aparición de complicaciones postoperatorias acompañan una elevación de los niveles sanguíneos de catecolaminas. El dolor postoperatorio constituye uno de los mecanismos implicados en la respuesta endócrina y metabólica a la cirugía. Paralelamente al dolor, intervienen numerosos factores: estímulos nociceptivos, hipovolemia, ayuno, inflamación, incluso sustancias en los tejidos traumatizados. Kehlet piensa (25), que no es suficiente con abolir el dolor para que desaparezca la respuesta endócrina al estrés quirúrgico. La analgesia controlada por el paciente, si se dispone en el hospital en donde se labora, disminuye la secreción de cortisol pero no modifica la hiperglucemia y la secreción de catecolaminas (26). Otros factores que también intervienen, además del dolor, particularmente el traumatismo tisular por la liberación de polipéptidos: bradiquininas, histamina, péptido vasointestinal; estos son disminuidos en forma substancial con analgesia preventiva, con la administración de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) durante el transoperatorio; esto puede inducir una estimulación hipotálamo-cortico-suprarrenal, la secreción de glucagón y la inhibición de la secreción de insulina por el páncreas. En concordancia, las catecolaminas producen efectos hemodinámicos: aumento del gasto cardiaco, vasoconstricción capilar cutánea, redistribución de la masa sanguínea con vasoconstricción esplácnica y vasodilatación coronaria y muscular. La secreción concomitante de beta-endorfina y de hormona adrenocorticotrópica en respuesta a la agresión, fue descrita inicialmente por

Guillemin y cols (27) en la rata. El crecimiento de la síntesis de precursores comunes, como la proopiomelanocortina da cuenta de este aumento paralelo. Este aumento de la tasa de beta-endorfina circulante se ha encontrado en diversas situaciones clínicas, especialmente durante el estrés quirúrgico, por Dubois y cols (28) y por McIntoch y cols (29). Lacomonta y cols (30) demuestran que la asociación de fentanil en dosis de 15 ug/kg inhibe el aumento de los niveles de beta-endorfina, hormona adrenocorticotrópica, de hormona de crecimiento, de cortisol y glucosa, observada bajo anestesia con halotano. La secreción de beta-endorfina no parece tener consecuencias metabólicas notables. Por el contrario, los factores liberadores y secretados en los núcleos hipotalámicos, estimulan la liberación de hormonas de la hipófisis anterior, ejercen su efecto sobre los órganos blanco y tienen un mecanismo de retroalimentación sobre los factores liberadores. La hipófisis posterior (neurohipófisis) está en conexión directa con los núcleos supraópticos y paraventriculares, donde los neuropéptidos se producen antes de ser almacenados y después liberados bajo la influencia del estímulo quirúrgico.

Control de la respuesta endócrina y metabólica a la cirugía.

Se han propuesto diferentes modalidades para evitar la reacción endócrina y metabólica con el fin de suprimirla o atenuarla, la anestesia suprime la transmisión y la integración de los estímulos nociceptivos y evita en ciertos casos su aparición.

Epidemiología

La OMS en el boletín del 30 de junio de 1996, reporta 1.393,649 casos acumulados de SIDA, con un aumento del 19% entre 1995 y 1996. El número de casos de infección de

VIH acumulados desde finales de los setenta alcanza 7.7 millones y el número de adultos y niños contaminados por el VIH en este mismo periodo fue de 25.5 y 2.4 millones respectivamente. En África, la situación es tan crítica, que se considera que la epidemia tendrá impacto en la demografía del continente. En África, geográficamente por debajo del desierto del Sahara, se encuentran 11 millones de seropositivos, el 60% del total mundial. En Europa se han reportado 167,578 casos de SIDA. En Francia el boletín epidemiológico del 16 de septiembre de 1997 muestra el número total desde el inicio de la epidemia, calculado entre 52 000 y 56 500 y un número total de muertes de 33 000 a 36 000. Se calcula que el número de pacientes vivos de SIDA es de 19 000 a 20 500, con predominio masculino de 9/4, con progresión más importante en mujeres (31).

Medicamentos antivirales

a) Inhibidores de la transcriptasa inversa:

- Zidovudina (AZT)
- Didanosina (ddI)
- Zalcitabina (ddC)
- Estavudina (d4T)
- Lamivudina (3TC)

b) Inhibidores de proteasa:

- Saquinavir
- Indinavir
- Ritonavir
- Nelfinavir

Actualmente no está probado que la práctica de una anestesia general o regional en un paciente seropositivo esté desprovista de interacciones posibles en la replicación viral. No se excluye, que junto con el acto quirúrgico, las interacciones medicamentosas entre el tratamiento antiviral del paciente y los anestésicos, puedan influir en la replicación viral.

Anestesia

La anestesia puede suprimir la respuesta a la cirugía interviniendo en dos niveles. Puede bloquear las aferencias sensitivas dolorosas, simpáticas y a veces motrices, mediante la anestesia local y/o regional; o inhibir la respuesta hipotalámica, con la utilización de altas dosis de narcóticos potentes, según Stanley y cols (32), definen la creación del concepto stress-free-anesthesia [anestesia libre de estrés] (33). Giesecke y cols (34) por comparación de dosis bajas y altas de fentanil reportan que, las tasas de cortisol, glucosa, hormona de crecimiento, ácidos grasos libres y betahidroxibutirato no se elevan en la intervención, únicamente en el grupo de pacientes que reciben dosis altas de narcóticos.

Efecto de la anestesia peridural con anestésicos locales sobre la respuesta endócrina metabólica

La anestesia regional, bajo la forma de anestesia peridural, inhibe la reacción endócrina a la cirugía como lo demuestran los trabajos clásicos de Brandt (35), Bromage (36), Engquist (37) y Kehlet (38). Sin embargo, este efecto depende de la extensión, altura del bloqueo y tipo de cirugía, así como de la naturaleza del agente anestésico utilizado, anestésico local o morfínico.

En la *cirugía ginecológica*, una anestesia peridural con bupivacaína bloquea completamente la reacción endócrina y metabólica con la condición de que el nivel llegue

hasta T4, mientras que este efecto es parcial, si el nivel se sitúa de T6-T8 y nulo si queda a nivel de T10, incluso si el anestésico pareciera suficiente (38).

En *cirugía supraumbilical*, una anestesia peridural que asciende a T4 inhibe parcialmente la reacción endócrina (39,40). El bloqueo en T4 impide casi completamente el aumento de la tasa de adrenalina y completamente la tasa de noradrenalina, pero de manera parcial la elevación de cortisol (41).

Anestesia regional para el paciente seropositivo

Si no existen reservas respecto a la anestesia regional y/o endovenosa (42), merece la pena discutir el caso del bloqueo peridural y subaracnoideo. La afectación precoz del sistema nervioso central por el VIH ha sido confirmada, ya que es posible detectar el virus a partir del líquido cefalorraquídeo y del tejido nervioso en pacientes que presentan, o no, manifestaciones neurológicas en diferentes fases de la infección por VIH, ya sean seropositivos asintomáticos, complejo relacionado de SIDA o padezcan el SIDA. Las técnicas de reacción de cadenas de polimerasa detectan las partículas virales en el líquido cefalorraquídeo en el 90% de los pacientes seropositivos, mientras que las técnicas de cultivo viral, menos sensibles, sólo encuentran el VIH en el líquido cefalorraquídeo con el poder replicativo en el 50% de los pacientes asintomáticos (43,44). La presencia de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas IgG asociadas a una gran síntesis intratecal de IgG específicas anti-VIH (anti-gp41 y anti-gp24) en la mayoría de los pacientes seropositivos confirma la existencia de una respuesta inmunitaria anti-VIH en el sistema nervioso central en todas las fases de la infección, haya o no manifestaciones neurológicas. La presencia de esta síntesis de IgG específicas anti-VIH en el interior de la barrera hematoencefálica se evidencia con mayor frecuencia en pacientes seropositivos que no padecen SIDA, sin

ninguna correlación con la tasa de CD4 medida (45,44). Por el contrario, en los pacientes con SIDA, la tasa en el líquido cefalorraquídeo de marcadores no específicos, como la neopterina o la β 2-microglobulina, secretada, por el sistema de los fagocitos mononucleares, está en correlación con la evolución de la afectación nerviosa (46,47). El neurotropismo del VIH se descompone en varios objetivos celulares: células endoteliales capilares, células gliales y astrocitos. Se piensa que algunos subtipos del VIH son más neurotrópicos que otros (48). Se ha determinado la infección de las células mononucleares y su papel en la diseminación de la infección por VIH; no obstante, es probable que el VIH no sea capaz de infectar directamente las neuronas. La aparición de manifestaciones clínicas neurológicas probablemente es secundaria a múltiples factores: duración de la infección del sistema nervioso central por el VIH, tipo viral infectante aislado, infección concomitante por otros agentes (virales, micóticos, parasitarios o bacterianos), modalidades de la respuesta inmunitaria en el sistema nervioso central.

En los pacientes que presentan síntomas neurológicos, se reconoce que los productos de origen viral, como la glucoproteína de cubierta gp120, son capaces de inducir un crecimiento astrocitario anormal, alterar la membrana capilar endotelial, aumentar la tasa de calcio intraneuronal hasta niveles tóxicos y bloquear el metabolismo cerebral (49,50). El VIH estimula la producción local de citoquinas (51,52). El mecanismo principal de la citotoxicidad puede pasar por los neuroreceptores para el ácido aminoexcitador N-metil-D-aspartato (NMDA) y los canales cálcicos dependientes del voltaje (53,54). El agonista de los canales de calcio, el nimodipino, parece bloquear la neurotoxicidad inducida por la gp 120, y ésta podría actuar conjuntamente con el glutamato endógeno sobre el receptor de NMDA para acelerar la lesión neuronal.

La morfina activa la replicación viral del VIH-1 en cultivo celular de neuroblastoma humano (55), pero los efectos *in vitro* no son antagonizados por la naltrexona. Algunos autores sugieren en consecuencia que la anestesia general se reemplace, en la medida de lo posible, por una técnica de anestesia regional en pacientes infectados por el VIH, para evitar la inmunosupresión debido a la anestesia general (56). No obstante, se estable claramente que la anestesia subaracnoidea con la inyección intratecal de opiáceos en obstetricia se asocia a una reactivación del herpes labial (57,58,59). Se presupone que un virus del herpes sirva de detonador para una reactivación local del VIH o para un aumento de su replicación. Greene advirtió, a partir de 1986, sobre el riesgo de contaminación del SNC y de exacerbación de lesiones neurológicas por la anestesia regional (60), pero un análisis prospectivo de 18 parturientas seropositivas sometidas a anestesia regional muestra la total inocuidad de la anestesia subaracnoidea (61). Otro estudio que evalúa a 96 parturientas seropositivas, de las que 36 fueron sometidas a un bloqueo peridural, no mostró ni exacerbaciones clínicas ni modificaciones inmunológicas de una enfermedad neurológica en este grupo (62). La contaminación del sistema nervioso central por el VIH aparece precozmente en la historia natural de la enfermedad, la mayoría de los autores consideran improbable la inoculación del sistema nervioso central por el VIH durante una anestesia regional (63,64). Estas convicciones deben ser valoradas por el hecho de que ningún estudio se ha validado a largo plazo. Además, los efectos farmacodinámicos de los anestésicos locales sobre la replicación y el poder patógeno del VIH *in vivo* merecen trabajos experimentales complementarios. En cualquier caso, la aplicación de una anestesia peridural o subaracnoidea se discute en la literatura, en cuanto existe una patología neurológica.

Cuando en un paciente seropositivo se produce una punción de duramadre, complicación habitual en un procedimiento peridural, la aplicación de un "Parche Hemático" está sujeta a tener precauciones. Varias publicaciones debaten esta situación (65,66). Dos estudios, con un total de siete pacientes seropositivos, no han descubierto ninguna alteración neurológica a largo plazo y ninguna otra complicación, después de la aplicación de un parche hemático. Sin embargo, Newman y cols proponen que se contraíndique el parche hemático en pacientes seropositivos (67). Como alternativa, se propone la administración de solución fisiológica o un parche hemático que utilice sangre de un donante seronegativo. No obstante, la utilización de sangre de un donante seronegativo, no parece lícito, ya que un trabajo experimental (68) como un trabajo clínico prospectivo (69) demuestran el poder mitógeno y activador de los leucocitos del donante sobre las células fagocitarias mononucleares infectadas por el VIH del receptor. Por otro lado, a falta de pruebas, no se excluye que la realización de un parche hemático con sangre autóloga del paciente seropositivo no sea equivalente a una reinfección del sistema nervioso con un ascenso local de la carga viral.

Anestesia general endovenosa, inhalatoria o balanceada para el paciente seropositivo

La anestesia general de un paciente seropositivo plantea generalmente pocos problemas frente a la gravedad de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana en sí. No obstante, se trata de una patología que desafortunadamente cada día, es más frecuente, cuyas bases fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas debe conocer el anesthesiólogo. Es necesario conocer también, la posibilidad de un agravamiento del estado inmunológico del paciente, por un efecto inmunosupresor de los medicamentos anestésicos, ya sean endovenosos y/o inhalatorios por sí mismos, o por la interacción farmacológica;

produciendo sinergismo o antagonismo, por un lado, por los anestésicos a utilizar y por el otro, produciendo un sinergismo o antagonismo de los propios fármacos antirretrovirales.

Los tratamientos actuales del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, emplean en algunos casos, las vías metabólicas de los agentes anestésicos: endovenosos o inhalatorios. lo que puede producir una mayor duración del fármaco, o bien en una disminución de la acción del tratamiento de fondo de los pacientes. Las reglas de higiene y de protección del personal deben aplicarse estrictamente. En caso de exposición accidental a sangre del paciente con SIDA, el anesestesiólogo debe conocer los tratamientos profilácticos y aplicarlos urgentemente.

Si la duración de una anestesia general es lo suficientemente larga para interferir con una terapia antiviral combinada con tres fármacos, o si es necesaria la sedación postoperatoria, se debe respetar el mantenimiento de un tratamiento antiviral que se asocia, la mayoría de las veces, dos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa. En caso de interrupción o de subdosificación terapéutica prolongada, existe el riesgo de un nuevo ascenso de la carga viral del paciente y de una probabilidad mayor de aparición de resistencia a uno de los medicamentos. Por consiguiente, se deben evitar dos problemas: por una parte hay que tener en cuenta la potencial inducción enzimática de los agentes anestésicos, que hacen transitoriamente ineficaz el tratamiento con inhibidores de proteasa; por otra parte, con el propofol y los barbitúricos, hay que prever un ascenso de la tasa plasmática de la Zidovudina. Por el contrario, el efecto de una sedación con benzodiazepinas u opioides puede ser potencializado por los inhibidores de la proteasa y producir retraso del despertar.

Inmunosupresión relacionada con la anestesia y la infección por VIH

Trabajos experimentales y clínicos sugieren que los agentes anestésicos intervienen directamente en el sistema inmunitario, independientemente de la inmunomodulación específica del acto quirúrgico. Estas propiedades son consecuencia de las modificaciones inducidas sobre la actividad de los linfocitos y de las células fagocíticas (monocitos, macrófagos y polimorfonucleares), así como el equilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio de las citoquinas. La mayoría de los trabajos *in vitro* muestran que el propofol, el tiopental y la ketamina aumentan la producción celular de citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral, interleucina 1, interleucina 6, interferón α , pero también las citoquinas antiinflamatorias como la interleucina 4 (70). En la clínica, el fentanil a dosis altas origina directamente un aumento de producción de factor de necrosis tumoral α y de interleucina 8 (71,72), mientras que la liberación de interleucina 6 como respuesta a una histerectomía es menos intensa con una anestesia con isoflurano-óxido nitroso (73). En cuanto a la sepsis, un modelo experimental del choque endotóxico en ratones, muestra que la ketamina suprime la producción de factor de necrosis tumoral α por los macrófagos (74). Los agentes de inducción intravenosa parecen ser responsables, *in vitro*, de una disminución de la actividad de los neutrófilos, aunque en un estudio (75) muestra que, con las concentraciones que habitualmente se utilizan en clínica; el propofol, el tiopental, el midazolam y la ketamina sólo producen efectos menores sobre la fagocitosis. Los morfínicos *in vitro* han mostrado una disminución de la fagocitosis y un riesgo teórico de infección (76). En un estudio *in vivo* muestra que la morfina, en dosis analgésica, produce un descenso marcado de los linfocitos de células asesinas, por 24 horas después de interrumpir la administración (77). Además, la misma anestesia, si recurre a altas dosis de

fentanil, deprime profundamente y de forma duradera la actividad de los linfocitos de células asesinas durante el periodo postoperatorio (78).

Se desconocen las consecuencias clínicas de efectos inmunosupresores específicos de la anestesia en pacientes infectados por el VIH. No obstante, las células blanco son en parte las mismas y varios mecanismos pueden explicar el agravamiento de ciertos pacientes con SIDA en el postoperatorio: ¿ Una acción directa: alteración de las funciones de los linfocitos de células asesinas; modifican la producción de citoquinas o indirecta: a través de una reactivación viral, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, entrañan a su vez una reactivación del VIH ?

La linfopenia en el sujeto seropositivo afecta preferentemente a los linfocitos CD4, con la concomitante aparición de células citotóxicas CD8 específicas del virus en sangre, cerebro o pulmones. Las células CD8 están implicadas en el control de la infección por el VIH *in vivo* debido a su actividad citotóxica o a la liberación de factores supresores, como ciertas citoquinas (79). En paralelo, la actividad de las células asesinas disminuye, este déficit probablemente desempeña un papel en la progresión de la enfermedad. El papel de los monocitos-macrófagos en el inicio y la diseminación de la infección por el VIH está relacionado con la función de múltiples estímulos fisiológicos, como las citoquinas. Las líneas pro-monocitarias, crónicamente infectadas por el VIH, son capaces de expresar el virus bajo el efecto de ciertas citoquinas, por transactivación de determinados genes del VIH. Los monocitos VIH positivos producen cantidades importantes de interleucina 1. El factor de necrosis tumoral α de origen monocitario se correlaciona con la actividad citotóxica intensa en los pacientes que presentan una linfopenia CD4 significativa. El factor de necrosis tumoral es posiblemente un inductor natural de la reactivación del HIV

en los linfocitos T. Muchos autores se han interesado por la incidencia de la anestesia sobre la tasa circulante de CD4. Durante la cirugía de rodilla (80), la tasa de linfocitos T decrece en forma significativa pero permanece moderadamente reducida sólo durante los primeros días del postoperatorio. No se ha observado ninguna modificación de la relación de CD4/CD8 en este estudio, independientemente si el paciente ha sido sometido a una anestesia general o a un bloqueo peridural. Durante la derivación aortocoronaria (81), existe una profunda linfopenia que afecta a las células CD4, CD8, células asesinas y sus funciones están deprimidas hasta el tercer día del postoperatorio; estas modificaciones de la inmunidad van aparejadas con la respuesta explosiva neuroendócrina, catecolaminérgica y cortisólica. En un estudio realizado a pacientes para histerectomía, se encontró sobre la respuesta neuroendócrina al estrés y la actividad de los linfocitos de células asesinas, disminución significativa en pacientes bajo anestesia general, a diferencia de los que fueron sometidos a bloqueo peridural (82). Esta vez, la disminución de la actividad de células asesinas y de la tasa de CD4 sólo se encontró en el grupo que sometido a anestesia general y no hubo cambios en el que se realizó bloqueo peridural. Los efectos del halotano y del óxido nítrico sobre las actividades de los linfocitos de células asesinas han sido probados *in vitro* (83), no se ha detectado ninguna depresión de la actividad de células asesinas con una mezcla de 66% de óxido nítrico y 2% de halotano o con cada uno de estos gases por separado, en esta misma proporción. Por el contrario, en ratones anestesiados con halotano o isoflurano, Markovic encontró una depresión de la actividad de células asesinas (84).

En la cirugía oftalmológica (85), la tasa de CD4 aumenta en la anestesia endovenosa continua con propofol, mientras que disminuye durante la anestesia balanceada con isoflurano. La descripción de estos trabajos muestra evidentemente la ausencia de consenso

sobre el tema. Algunos trabajos que cruzan información sobre agentes anestésicos y VIH, mantienen ampliamente la duda, si realmente existe una interacción inmunológica.

Un trabajo original (86) ha estudiado los efectos de diferentes agentes inductores de la anestesia sobre la replicación del VIH utilizando un cultivo de monocitos infectados. El tiopental, el propofol y la ketamina aumentan significativamente la tasa de antígeno p24 en el sobrenadante, contrariamente al etomidato y al metohexital, que no tienen efectos. Por lo tanto, cualquier extrapolación a la práctica clínica, requiere de protocolos de investigación complementarios. Con la ayuda de modelos de infecciones experimentales *in vivo* e *in vitro*, la administración en dosis única de morfina, aumenta la sensibilidad del organismo a las infecciones bacterianas o virales (87), estando en correlación ésta última con una disminución de las concentraciones séricas de interferón γ (88). Por el contrario, parece que la administración de morfina en dosis repetidas induce el desarrollo de un fenómeno de tolerancia con recuperación de una reactivación inmunológica normal (89). Se deben considerar otros efectos indeseables, como el aumento, al administrar morfina, del número de linfocitos CD4, siendo la molécula CD4 el receptor del VIH (90).

Anestesia, cirugía e incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias

Muchos estudios clínicos demuestran claramente, la alta incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes VIH positivos, sin que se pueda quitar responsabilidad a la anestesia en comparación con la cirugía.

En un estudio multicéntrico en los Estados Unidos de Norteamérica (91) reporta la incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía ortopédica en pacientes hemofílicos, infectados con VIH donde encuentran que la tasa de CD4 es menor a

200/mm³. El 15% desarrolló infección postoperatoria en los meses siguientes. En el 50% de los casos, los pacientes no tenían proceso infeccioso en el preoperatorio. El estafilococo estuvo implicado en el 60% de los casos. En este tipo de cirugía y para este tipo de pacientes con CD4 menor de 200/mm³, el riesgo fue 10 veces mayor al que se encontró en la población general.

Autores españoles (92) estudiaron la aparición de infecciones locales después de biopsia ganglionar en pacientes infectados por VIH. Se corroboró que la tasa de CD4 no fue un factor predictivo de infección postoperatoria. Por el contrario, ante una infección postoperatoria y cuando la tasa de CD4 es baja, la probabilidad de infección por gérmenes atípicos, por ejemplo por micobacteria, aumenta.

En cirugía digestiva en pacientes seropositivos, todos tienen una incidencia de morbilidad y mortalidad superior en pacientes infectados de SIDA que en pacientes seropositivos, que son semejantes que la población en general (93, 94,95). Las infecciones oportunistas del tracto digestivo, como las infecciones por citomegalovirus o con gérmenes provenientes de infecciones a distancia, como la producida por *Pneumocystis carinii* (96), origina peritonitis por perforación en los pacientes con SIDA. En estos enfermos, la apendicitis complicada es de difícil diagnóstico, ya que falta la leucocitosis (97). En la cirugía traumatológica urgente (98), la incidencia de complicaciones infecciosas aumenta cuando la tasa de CD4 es inferior a 100/mm³. No obstante, no se puede considerar sólo la condición de la infección por VIH en la evaluación del riesgo de complicaciones postoperatorias, especialmente cuando la indicación operatoria es imprescindible (99). De esta manera, parece que el pronóstico no se agrava ni parece que el acto quirúrgico y anestésico acelere la historia natural de la inmunodeficiencia, en el marco de la cirugía cardiotorácica (100,101) o en caso de sustitución valvular por endocarditis (102).

Anestesia e interacciones medicamentosas

La suspensión de los medicamentos activos contra el VIH no se aconseja antes de cualquier intervención. Una disminución de las tasas séricas puede asociarse a un aumento de la replicación viral. Para algunos inhibidores de proteasa, este descenso de la concentración sérica, si se prolonga, puede producir la aparición de resistencia. Desafortunadamente, la ausencia de presentaciones inyectables, conduce a suspender el tratamiento, especialmente en cirugía digestiva. Por tal razón, la reanudación del tratamiento por vía oral debe reiniciarse lo antes posible. En otro sentido, el conocimiento de las interacciones medicamentosas es fundamental para el anestesiólogo. Una interacción puede manifestarse por un aumento en la duración del anestésico o de la sedación producida, o por una disminución del efecto de los medicamentos antivirales, o por el contrario, producir aumento de la tasa sérica de los antivirales y por lo tanto, producir efectos secundarios y colaterales.

a) Interferencia de los anestésicos con los inhibidores de la transcriptasa inversa

Las características de la Zalcitabina, la Didanosina y la Estavudina son poco favorables para las interacciones de tipo farmacocinético: íntima fijación a las proteínas plasmáticas, metabolismo hepático escaso o nulo; por el contrario, la eliminación urinaria es importante.

Cabe señalar que estos antirretrovirales son de hecho, profármacos, ya que son activos gracias a su metabolito trifosforilado. Este derivado intracelular es difícil de medir y no se conocen las modificaciones eventuales de concentración por las interacciones. Es uno de los límites de todas las interacciones farmacocinéticas comunicadas. En el caso de la

Didanosina, la Zalcitabina y la Estabudina, no se ha mencionado ninguna interacción hasta ahora con los anestésicos o sedantes (103). No obstante, se debe evitar la asociación de Didanosina y medicamentos que pueden favorecer una pancreatitis por salicilatos y esteroides (104).

b) Zidovudina y benzodiazepinas

Muchos experimentos *in vitro* en microsomas hepáticos humanos han mostrado que las benzodiazepinas (oxazepam, diazepam, flunitrazepam, temazepam y lorazepam) son inhibidoras de la glucuroconjugación de la Zidovudina, lo que explicaría la disminución del aclaramiento de la Zidovudina en el adicto a los opiáceos o a las benzodiazepinas. Por el contrario, un estudio de la interacción entre oxazepam y Zidovudina no ha mostrado ninguna modificación de los parámetros farmacocinéticos de la Zidovudina (105). Sin embargo, en estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas son demasiado bajas para tener una incidencia clínica sobre la inhibición de la Zidovudina. Por el contrario, no se excluye que estas mismas benzodiazepinas, en las dosis utilizadas en anestesia, tengan un efecto inhibitor más intenso en la glucuroconjugación y por ende, en el aclaramiento de la Zidovudina.

c) Zidovudina, propofol y barbitúricos

El propofol y el fenobarbital son, *in vitro* inhibidores competitivos de la glucuronidación microsomal hepática de la Zidovudina. En el caso del propofol, el valor tan bajo de la constante de inhibición de la glucuroniltransferasa (K_i) que se ha detectado, sugiere que la misma UDP-glucuroniltransferasa está implicada en el metabolismo de este fármaco de inducción y de la Zidovudina. Además, la glucuroconjugación es una vía principal del

metabolismo del propofol (106). De este modo, el propofol presenta un efecto inhibitor más potente del conjunto de los agentes examinados y teóricamente debe estar contraindicado en los pacientes tratados con Zidovudina.

d) Zidovudina y óxido nitroso

El efecto del óxido nitroso sobre la hematopoyesis potencia la Zidovudina. Esta acción es teórica y sólo aparece tras una exposición prolongada (107).

e) Acción de los inhibidores de proteasa sobre el metabolismo de los anestésicos

El saquinavir al igual que las demás antiproteasas VIH, como sustrato de la isoenzima CYP3A4, puede inhibir por competencia el sustrato de esta isoforma y producir un aumento de sus concentraciones plasmáticas (108). Así, se ha descrito un caso de sedación prolongada, varias horas después de la administración de 5 mgs de midazolam en un paciente tratado con saquinavir (109). El potencial inhibitor del indinavir y del ritonavir frente al CYP3A4 hace pensar que el riesgo de interacciones con el midazolam, triazolam y otras benzodiazepinas es más marcado. El ritonavir posee también un potencial inhibitor sobre el CYP2D6 y sobre el CYP2C9, aunque menos marcado que para el CYP3A4. De este modo, las concentraciones plasmáticas de algunos antidepresivos, metabolizados por el CYP2D6 aumentan (110). También pueden aumentar las concentraciones y la toxicidad de otros medicamentos metabolizados por el CYP2C9 (antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes orales) en presencia de ritonavir. Son poco precisos algunos datos que conciernen al ritonavir. Así, el área bajo la curva del fentanil y alfentanil aumenta de 1.5 a 3 veces en caso de toma concomitante de esta antiproteasa. El aumento del área bajo la curva del flunitrazepam, del midazolam y del diazepam es tal, que el laboratorio

contraindica esta asociación. Si se toma ritonavir, el área bajo la curva del propofol disminuye a la mitad, ya que el fármaco es metabolizado ampliamente por glucuronidación u oxidación por la isoforma CYP1A2, conocida por ser inducida por el ritonavir. No se ha descrito ninguna interacción farmacocinética ni con los relajantes musculares (atracurio, doxacurio, pancuronio, rocuronio, succinilcolina, vecuronio) ni con los halogenados (enflurano, isoflurano, halotano, sevoflurano). No hay ninguna interacción entre el indinavir y la nalbufina. Por el contrario, el fenobarbital y los barbitúricos en general, inductores del citocromo CYP3A4, pueden disminuir la tasa de los inhibidores de la proteasa.

Efecto de la transfusión sobre la evolución de la infección por VIH

En los pacientes afectados de SIDA, se destaca que la necesidad de una transfusión se asocia a una evolución explosiva de la enfermedad en el periodo postoperatorio, una mayor frecuencia de infecciones oportunistas, un agravamiento de la desnutrición y un aumento de la mortalidad (111). Las hipótesis fundamentadas en estos hechos implican fenómenos de reactivación viral relacionados con la inmunosupresión postransfusional y por tanto, un aumento de la replicación del VIH y puede ser que también del citomegalovirus y del virus de Epstein-Barr (112). Busch y cols (68) han estudiado *in vitro* la replicación viral, en cocultivos que se asocian por una parte a células mononucleares circulantes de pacientes seropositivos y estrictamente asintomáticos y por otra parte a toda la gama de células alogénicas compatible desde el punto de vista transfusional y procedente de donantes sanos: linfocitos, monocitos, granulocitos, plaquetas, eritrocitos y plasma acelular.

Recomendaciones para pacientes seropositivos:

- 1) Los tratamientos que inducen a anemia y requieren de transfusión deben evitarse o reducirse al mínimo (113).
- 2) La eritropoyetina y si es posible la transfusión autóloga, debe preferirse a cualquier otra técnica (114).
- 3) La necesidad de una transfusión eritrocitaria homóloga debe recurrir exclusivamente a concentrados eritrocitarios desleucocitados por crioconservación y filtrado, en este aspecto, sólo se puede recomendar la utilización forzosa de bolsas de citomegalovirus negativas, lo que va a la par con las técnicas actuales de desleucocitación.

Lesiones Cardiacas

Son muy frecuentes en el curso de la infección por VIH y afectan a un paciente de cada dos (115). Afecta al miocardio, pericardio y raramente al endocardio, son difíciles de reconocer y en pocas ocasiones son clínicamente significativas, por eso se subestima su frecuencia. La afectación más habitual desde el punto de vista anatómico se hace raramente en la práctica, puede ser precoz en la historia natural de la enfermedad. Adopta la forma de una miocardiopatía dilatada, cuya etiología no se ha demostrado. Afectación directa por el VIH, y la carencia de selenio. A la menor duda, es útil evaluar la función cardiaca mediante una ecografía y valorar el riesgo anestésico.

Trombocitopenia

Es frecuente encontrarla en el curso de una infección por VIH, aunque no parece tener una influencia notable en el curso de la evolución clínica. Esta Trombocitopenia es considerada

como periférica y su etiología es un auto anticuerpo-antiplaquetario que se fija sobre un antígeno de la membrana plaquetaria, o el depósito pasivo de complejos inmunes circulantes, entonces las plaquetas desempeñan un papel activo de depuración por el sistema macrofágico (116,117). El tratamiento no difiere del propuesto en la púrpura trombocitopénica autoinmune (118). La corticoterapia en dosis de 1 mg/kg/día permite obtener un aumento de la tasa de plaquetas en dos tercios de los pacientes. La Zidovudina es actualmente el tratamiento de primera elección (119). En caso de fracaso puede utilizarse la dapsona pero su mecanismo de acción es desconocido (120). Como en la púrpura trombocitopénica autoinmune, la esplenectomía permite obtener el 80% de éxito duradero y no aumenta el riesgo de evolución hacia el SIDA (121). Cuando es necesario un ascenso rápido de plaquetas para una intervención quirúrgica o para el tratamiento de un síndrome hemorrágico, las inmunoglobulinas polivalentes de origen humano en dosis de 1 a 2 gr por kg I.V. y administradas en 2 a 5 días, permiten obtener en el 80% de los casos un aumento de la tasa de plaquetas en 1 a 2 días (122). Las transfusiones de plaquetas tienen un papel escaso o nulo en este caso y son destruidas inmediatamente como las plaquetas autólogas.

Protección del personal

El riesgo de contaminación es mucho más importante con el virus de la hepatitis C que con el VIH. El riesgo anual de contaminación profesional por el VIH, para un anestesiólogo estadounidense, se calcula entre 0,002 y 0,129%, mientras que la prevalencia de pacientes infectados por el VIH se encuentra entre el 0,32 y el 23,6% de la población general quirúrgica (123). En términos medios, un anestesiólogo estadounidense sufre 1,3 veces por año una exposición a líquidos biológicos de pacientes infectados por el VIH, con un riesgo de contaminación parenteral del 0,42% en cada exposición (124). El primer caso de

contaminación profesional por el VIH se comunicó en 1984. A partir de esa fecha y hasta el 31 de diciembre de 1994, se han reportado 73 casos de seroconversión probados después de un accidente laboral en profesionales sanitarios en países industrializados (125). Entre estos 73 casos, la contaminación se realizó por pinchazo o herida en 66 profesionales sanitarios, así como por contacto con sangre contaminada (62 casos) con líquido pleural hemorrágico (2 casos), con virus concentrado (1 caso) con un líquido de naturaleza desconocida (1 caso). En un asistente, se implica una exposición a la sangre tanto percutánea como mucocutánea. Los estudios prospectivos realizados en el personal sanitario expuesto a sangre infectada por VIH han permitido calcular que el riesgo general de la transmisión tras una exposición percutánea es del 0.36%. El riesgo de transmisión está directamente relacionado con la profundidad de la herida, con el volumen de sangre inoculada, así como la cantidad de virus circulante en el sujeto infectado.

Se define una exposición profesional como un contacto accidental con sangre contaminada por el VIH durante un pinchazo con una aguja, un corte con un objeto afilado o por un contacto con sangre contaminada en una herida abierta, piel no intacta o mucosas. También se ha encontrado el VIH en el esperma, las secreciones vaginales, la leche, el líquido amniótico, pericárdico, peritoneal, pleural, sinovial o en el líquido cefalorraquídeo, aunque nunca se ha comunicado ningún caso de seroconversión por dichos productos, salvo si presentan un carácter hemorrágico. La exposición a la saliva, lágrimas, orina, heces, secreciones nasales, sudor y esputo, no constituye un riesgo para el personal sanitario, a no ser que estos líquidos biológicos contengan visiblemente sangre (126).

Las precauciones denominadas universales están destinadas a prevenir las heridas o las proyecciones de productos biológicos potencialmente contaminados (127,128) y se circunscriben en un marco más general de prevención de la transmisión de enfermedades

virales y bacterianas: lavado de manos, utilización de guantes, mascarilla y anteojos. Las agujas, que no se deben de introducir de nuevo en su capuchón, han de seguir una vía de alta seguridad en contenedores para material biológico y que se encuentren a la mano y accesibles. Las inyecciones deben aplicarse por medio de llaves de tres vías. Es sorprendente constatar que, en el quehacer rutinario y profesional, los anestesiólogos no llevan a la práctica éstas normas (129). En caso de exposición accidental a la sangre, se deben tomar medidas inmediatas: hay que limpiar la herida con agua y jabón, realizar antisepsia con alcohol al 70%, con un tiempo mínimo de contacto de 15 minutos. En caso de proyección sobre las mucosas, en particular, sobre la conjuntiva, hay que lavar abundantemente, de preferencia con solución fisiológica y/o con agua. Se debe realizar un examen de laboratorio para conocer el estado serológico del paciente y del VIH. En caso de serología negativa, no se puede estar totalmente seguro, ya que existe un periodo de ventana o latencia, durante el cual, el paciente es infectante (seropositivo), mientras que los anticuerpos no han aparecido; la seroconversión aparece de 5 a 8 semanas después de la contaminación. Por lo demás, es el fundamento de las medidas universales de prevención. Se efectúa un seguimiento serológico, a los 3 y a los 6 meses después de la exposición accidental a la sangre en el personal sanitario. El tratamiento preventivo con antirretrovirales debe iniciarse urgentemente, si es posible, 30 minutos después de la exposición accidental a sangre y después de la evaluación del riesgo. Esto debe ser así, suponiendo que el acceso al tratamiento se encuentra disponible permanentemente dentro del centro hospitalario. Las indicaciones deben considerar la gravedad del accidente y el status del paciente con VIH, conocido o la presunción, del paciente-fuente (Tatuajes, farmacodependencia, múltiples parejas homosexuales o heterosexuales, etc.). Las modalidades de tratamiento son las siguientes:

- 1.- Una terapia sistemática combinada con dos fármacos, para cualquier exposición accidental a sangre de un paciente VIH positivo o que pueda serlo: Zidovudina 250 mgs dos veces al día y Lamivudina 150 mgs dos veces al día.
- 2.- Se puede agregar un inhibidor de proteasa en los casos en que el riesgo de transmisión parece mayor (gravedad del accidente y alta carga viral o un paciente con tratamiento por nucleósidos) Indinavir: 800 mgs tres veces al día, la razón de la elección de este producto es una tolerancia aceptable a costa de interacciones medicamentosas moderadas.
- 3.- Cuando se conoce la existencia de una resistencia a los productos previamente propuestos, se pueden considerar las asociaciones de Lamivudina-Estavudina y Didanosina-Estavudina. El corto plazo para la administración del tratamiento, dentro de las cuatro primeras horas, sigue siendo de elección capital de la eficacia preventiva, que exige la organización y disposición en las urgencias. Un especialista debe confirmar el mantenimiento del tratamiento durante cuatro semanas (126). El embarazo sigue siendo una contraindicación.

Discusión

La reacción neuroendócrina a la anestesia y a la cirugía, parece compleja en sus mecanismos e importante por sus consecuencias metabólicas e inmunológicas, a veces nefastas para el postoperado. La anestesia permite, siempre y cuando se sigan ciertas modalidades, impedir el desarrollo de estas reacciones, pero la consecución de una analgesia preventiva y postoperatoria es eficaz para conservar, al menos en parte, el beneficio de su inhibición, mas allá del periodo postoperatorio, siendo el dolor su determinante principal, aunque no sea el único.

Por otro lado, desde el punto de vista fisiopatológico y de la comprensión actual del principio de tratamiento (terapia combinada de tres o cuatro fármacos), la práctica de una anestesia y de una intervención quirúrgica en paciente seropositivo modifica a corto plazo, con mucha probabilidad, el valor de la carga viral. Esta modificación debe de ser transitoria en el periodo postoperatorio; lamentablemente, esto es por el momento una hipótesis, ya que actualmente no existe ningún estudio clínico al respecto. Para garantizar en la medida de lo posible la inocuidad del acto quirúrgico, el anestesiólogo debe respetar el horario de las tomas de los medicamentos en el perioperatorio, pero se expone a interacciones medicamentosas entre los agentes anestésicos, los medicamentos perioperatorios y los tratamientos antirretrovirales, especialmente los inhibidores de proteasa, que pueden producir retraso en el despertar. Se debe evaluar nuevamente el papel de la anestesia subaracnoidea, peridural, regional o en su caso local. Los pacientes seropositivos merecen más que nunca disposiciones transfusionales estrictas sobre el carácter desleucocitado de los productos sanguíneos a transfundir. Por último, las reglas universales de seguridad y las medidas preventivas en caso de accidente por exposición a sangre deben ser conocidas y respetadas por todos.

Referencias

- 1.- Barré-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J y cols. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.
- 2.- Alizon M, Wain-Hobson S, Mountagner L, Sonigo P. Genetic variability of the AIDS virus: nucleotide sequence analysis of two isolates from African patients. *Cell* 1986; 46: 63-74.
- 3.- Gallo R, Wong Staal F, Al LM. HIV/HTLV gene nomenclature. *Nature* 1988; 333: 504-512.
- 4.- Rosen CA, Pavlakis GN. Tat and Rev. Positive regulators of HIV gene expression. *AIDS* 1990; 4: 499-509.
- 5.- Scherpereel P. Le diabétique en période péri-opératoire. *Encycl. Méd. Chir.(Paris-France), Anesthésie-Réanimation*, 36650 A¹⁰, 11-1986; 12 p.
- 6.- Crettaz M, Jeanrenaud B. Post-receptor alterations in the states of insulin resistance. *Metabolism* 1980; 29: 467-472.
- 7.- Kinney JM. Tissue fuel and weight loss after injury. *J Clin Pathol* 1970; 23: 65-67.
- 8.- Philbin DM, Coggins CH. Plasma and diuretic hormone levels in cardiac surgical patients during morphine or halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 49: 95-98.
- 9.- Metal'nikov S, Chorine V. Rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Arch. Inst Pasteur, Paris*, 1926; 40, 893-900.
- 10.- Selye H. Thymus and adrenals in response of organism to injuries and intoxications. *Br J Exp Pathol* 1936; 17: 234-248.
- 11.- Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989; 69:1-32.
- 12.- Baker GH, Irani MS, Byrom, NA y cols. Stress, cortisol concentrations, and lymphocytes subpopulations. *Br Med J* 1985; 290: 1393.
- 13.- Hole A. Depression of monocytes and lymphocytes by stress related humoral factors and anesthetic-related drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 280-286.
- 14.- Hole A. Per- and postoperative monocyte and lymphocyte functions: effects of combined epidural and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 367-371.
- 15.- Scherpereel P, Robelet D, Castaner M, Besse MD, Racadot A, Lefebvre J. Hyperaldostérisme post-opératoire et perturbation neuro-endocriniennes associées. *Anesth Analg Réan* 1979; 36: 117-123.
- 16.- Russel RC, Walker CJ, Bloom SR. Hyperglucagonaemia in the surgical patient. *Br Med J* 1975; 1: 10-12.
- 17.- Allison SP, Tomlin OJ, Chamberlain MJ. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth* 1969; 41: 588-593.
- 18.- Scherpereel P, Effects endocriniens des anesthésiques. In: P. Scherpereel., J. Lefevre, C. Proye (eds), *Anesthésie Réanimation et Endocrinologie*. Masson, ed. Paris, 1989; 3-11.
- 19.- Scherpereel P, Thevenin D, Dalmas S. Effects endocriniens des nouveaux anesthésiques intraveineux. In: *JEPU d' Anesthésie Réanimation* 1987. Arnette. Ed. Paris, 1988; 83-92.
- 20.- Oyama T, Taniguchi K, Ishihara H. Y cols. Effects of enflurane anaesthesia and surgery on endocrine function in man. *Br J Anaesth* 1979; 51: 141-148.
- 21.- Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983; 1: 1270.

- 22.- Riou B, Lecarpentier Y, Viars P. Inotropic effect of ketamine on rat cardiac papillary muscle. *Anesthesiology* 1989; 71:116-125.
- 23.- Scherperceel P, Castaner M. Conséquences cliniques de la réaction endocrinienne et métabolique à l'anesthésie et à la chirurgie. In: *Actualités endocriniennes en anesthésie-Réanimation*. Arnette, ed. Paris, 1983; 167-184.
- 24.- Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision. *Anesthesiology* 1981; 54: 390-398.
- 25.- Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: release mechanisms and modifying factors. *Clin Anaesthesiol* 1984; 2: 315-339.
- 26.- Moller IW, Dinesen K, Sondergard S, Knigge U, Kehlet H. Effect of patient-controlled analgesia on plasma catecholamine, cortisol and glucose concentrations after cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1988; 61: 160-164.
- 27.- Guillemain R, Vargo T, Rossier J. y cols. Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977; 197: 1367-1369.
- 28.- Dubois M, Pickar D, Cohen M, Gadde P, Mc namara, TE, Bunney WE. Effects of fentanyl on the response of plasma beta-endorphin immunoreactivity to surgery. *Anesthesiology* 1982; 57: 468-472.
- 29.- McIntoch TK, Bush HL, Paller M. y cols. Prolonged disruption of plasma beta-endorphin dynamics following surgery. *J Surg Res* 1985; 38: 210-215.
- 30.- Lacoumenta S, Yeo TH, Burrin JM, Bloom SR, Paterson JL, Hall GM. Fentanyl and the beta-endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 713-720.
- 31.- Surveillance du Sida en France. Situation au 30 juin 1997. *Bull Epidemiol Hebd* 1997; 37-38.
- 32.- Stanley T., Berman L, Green O. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology* 1980; 53: 250-253.
- 33.- Kehlet, H. Stress free anesthesia and surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1979; 23: 503-504.
- 34.- Giesecke K, Hamberger B, Järnberg PO, Klingstedt C, Persson B. High and low dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic responses during cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1988; 61: 575-582.
- 35.- Brandt MR, Kehlet H, Binder C, Hagen C, Mc Neilly AS. Effects of peridural analgesia on the glycoregulatory endocrine response to surgery. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 107-114.
- 36.- Bromage PR, Shibata HR, Willoughby HW. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132:1051-1056.
- 37.- Engquist A, Fog-mollet F, Christiansen C, Thode J, Vester Andersen T, Madsen S. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1980; 24: 17-21.
- 38.-Kehlet H. The Modifying effects of general and regional anaesthesia on the endocrine-metabolic response to surgery. *Reg Anaesth* 1982; 7: 38-48.
- 39.- Menzies Gow N, Cochrane JP. The effect of epidural analgesia on postoperative sodium balance. *Br J Surg* 1979; 66. 86-867.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

- 40.- Traynor C, Paterson JL, Ward ID, Morgan M, Hall GM. Effects of extradural analgesia and vagal blockade on the metabolic and endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1982; 54: 319-323.
- 41.- Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jorfeldt L, Martensson J, Schildt B. Effects of the extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 233-238.
- 42.- Shapiro HM, Grant I, Weiger MB. AIDS and the central nervous system. Implications for the aesthesiologist. *Anesthesiology* 1994; 80: 187-200.
- 43.- Chiodi F, Keys B; Albert J, Lundeberg J, Uhlen y cols. Human immunodeficiency virus type 1 is present in the cerebrospinal fluid of a majority of infected individuals. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1768-1771.
- 44.- Goswami KK, Miller RF, Harrison MJ, Hamel DJ, Daniels RS, Tedder RS. Expression of HIV-1 in the cerebrospinal fluid detected by the polymerase chain nervous system disease. *AIDS* 1991; 5: 797-803.
- 45.- Applemann ME, Marshall DW, Brey RL, Houk RW, Beatty DC, Winn RE y cols. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 158: 193-199.
- 46.- Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Gallardo H, McArthur JC, Schwartz MK y cols. Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Ann Neurol* 1990; 28: 556-560.
- 47.- Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Sidtis JJ, Kelip JJ, Sadler AE y cols. Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in patients with AIDS dementia complex: an expanded series including response to zidovudine treatment. *AIDS* 1992; 6: 461-465.
- 48.- Dubois -Dalcq ME, Jordon CA, Kelly WB, Watkins BA. Understanding HIV-1 infection in the brain. A challenge for neurobiologists. *AIDS* 1990; 4 suppl: S67-S76.
- 49.- Bottomley PA; Hardy CJ, Cousins JP, Armstrong M, Wagle WA. AIDS dementia complex: brain high-energy phosphate metabolite deficits. *Radiology* 1990; 176: 407-411.
- 50.- Yamada M, Zurbriggen A, Oldstone MB, Fujinami RS. Common immunologic determinant between human immunodeficiency virus type 1 gp41 and astrocytes. *J Virol* 1991; 65: 1370-1376.
- 51.- Merrill JE, Koyanagi Y, Zack J, Thomas L, Martin F, Chen IS. Induction of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in brain cultures by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1992; 66: 2217-2225.
- 52.- Tyor WR, Glass JD, Griffin JW, Becker PS, McArthur JC, Bezman L y cols. Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1992; 31: 349-360.
- 53.- Brenneman DE, Westbrook GL, Fitzgerald SP, Ennist DL, Elkins KL Ruff MR y cols. Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature* 1988; 335: 639-641.
- 54.- Dreyer EB, Kayser PK, Offerman JT, Lipton SA. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 1990; 248: 364-367.
- 55.- Squinto SP, Mondal D, Block AL, Prakash O. Morphine-induced transactivation of HIV-1 LTR in human neuroblastoma cells. *AIDS. Res Hum Retroviruses* 1990; 6: 1163-1168.
- 56.- Schwartz D, Schwartz T, Cooper E, Pullerits J. Anaesthesia and the child with HIV infection. *Can J Anaesth* 1991; 38: 626-633.

- 57.- Crone LA, Conly JM, Clarke KM, Crichlow AC, Wardell GC, Zbitnew A y cols. Recurrent herpes simplex virus infection and the use epidural morphine in obstetric patients. *Anesth Analg* 1988; 67: 318-323.
- 58.- Crone LA, Conly JM, Storgard C, Zbitnew A, Cronk SL, Rea LM y cols. Herpes labialis in parturients receiving epidural morphine following cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 73: 208-213.
- 59.- Valley MA, Bourke DL, Mckenzie AM. Recurrence of thoracic and labial herpes simplex virus infection in a patient receiving epidural fentanyl. *Anesthesiology* 1992; 76: 1056-1057.
- 60.- Greene ER. Spinal and epidural anaesthesia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (letter). *Anesth Analg* 1986; 65: 1090-1091.
- 61.- Hughes SC, Dailey PA, Landers D, Dattel BJ, Crombleholme WR, Johnson JL. Parturients infected with human immunodeficiency virus and regional anaesthesia. Clinical and immunologic response. *Anesthesiology* 1995; 82: 32-37.
- 62.- Gershon RY, Manning-Williams DM, Berry AJ, Lindsay M, Watkins C. The effect of anaesthesia on the HIV infected parturient. *Anesthesiology* 1992; 77: A 1037.
- 63.- Resnik L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. *Neurology* 1988; 38: 9-14.
- 64.- Tom DJ, Gulevish SJ, Shapiro HM, Heaton RK, Grant I. Epidural blood patch in the HIV-positive patient. Review of clinical experience. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center. *Anesthesiology* 1992; 76: 943-947.
- 65.- Bevacqua BK E, Slucky AV. Epidural blood patch in a patient with HIV infection. *Anesthesiology* 1991; 74: 952-953.
- 66.- Gibbons JJ. Post-dural puncture headache in the HIV-positive patient (letter; comment). *Anesthesiology* 1991; 74: 953.
- 67.- Newman P, Carrington D, Clarke J, Shapiro HM. Debate. Epidural blood patch is contraindicated in HIV-positive patients. *Int J Obstet anesth* 1994; 3: 167-169.
- 68.- Busch MP, Lee TH, Heitman J. Allogeneic leucocytes but not the therapeutic blood elements induce reactivation and dissemination of latent human immunodeficiency virus type 1 infection: Implications for transfusion support of infected patients. *Blood* 1992; 80: 2128-2135.
- 69.- Groopman JE. Impact of transfusion on viral load in human immunodeficiency virus infection. *Semin Hematol* 1997; 34 (3 suppl 2): 27-33.
- 70.- Bride WT, Armstrong MA. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 512: 465-473.
- 71.- Bride WT, Armstrong MA, Crockard AD, Munay TJ, Lyons SM. Selective reduction in leucocyte expression following high dose fentanyl administration at cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1994; 73: 717-725.
- 72.- Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, Merin G. Serum levels of IL-1, IL-6 and tumour necrosis factors in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 255-260.
- 73.- Crozier TA, Myller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 280-285.
- 74.- Takenaka I, Ogata M, Koga K, Matsumoto T, Shigematsu A. Ketamine suppresses endotoxin-induced TNF alpha production in mice. *Anesthesiology* 1994; 80: 402-408.

- 75.- Hole A, Bakke O. T-lymphocytes and the subpopulations of T-helper and T-suppressor cells measured by monoclonal antibodies (T11, T4 and T8) in relation to surgery under epidural and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 296-300.
- 76.- Davidson JA, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P, Ramsay G Comparison of the effects of four i.v. anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth* 1995; 74: 313-318.
- 77.- Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J y cols. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 500-508.
- 78.- Bellini B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I y cols. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996; 82: 492-497.
- 79.- Cochi F, De Vico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of Rantes, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270: 1811-1815.
- 80.- Hole A, Bakke O. T-lymphocytes and the subpopulations of T-suppressor cells measured by monoclonal antibodies (T11, T4, and T8) in relation to surgery under epidural and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 296-300.
- 81.- Tonnesen E, Brinklov MM, Christensen NJ, Olesen AS, Madsen T. Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology* 1987; 67: 526-533.
- 82.- Tonnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth* 1988; 60: 500-507.
- 83.- Griffith CD, Kamath MB. Effect of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. *Br J Anaesth* 1986; 58: 540-543.
- 84.- Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cells activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 78: 700-706.
- 85.- Pirttikangas CO, Salo M, Peltola O. Propofol infusion anaesthesia and the immune response in elderly patients undergoing ophthalmic surgery. *Anaesthesia* 1996; 51: 318-323.
- 86.- Moudgil GC, Verma AK, Agrawal KC. Activation of HIV by anesthetic induction agents in vitro. *Anesthesiology* 1996; 85: (3A suppl), abs A355.
- 87.- Tubaro E, Borelli G, Groce C. Effect of morphine on resistance to infection. *J Infect Dis* 1983; 148: 656-665.
- 88.- Lorenzo P, Portoles A, Benoit JV. Physical dependence to morphine diminishes the interferon responses in mice. *Immunopharmacology* 1987; 14: 93-100.
- 89.- Chen G, Watson RR. Modulation of tumor necrosis factor gamma interferon production by cocaine and morphine in aging mice infected with LP-BM5, a murine retrovirus. *J Leukoc Biol* 1991; 50: 349-355.
- 90.- Peterson PK, Sharp BM, Gekker G, portoghese PS, Sannerud K, Balfour HH Jr. Morphine promotes the growth of HIV-1 in human peripheral blood mononuclear cell cocultures. *AIDS* 1990; 4: 799-800.

- 91.- Ragni MV, Crossett LS, Herndon JH. Postoperative infection following orthopaedic surgery in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs with CD4 counts or = 200/mm³. *J Arthroplasty* 1995; 6: 716-721.
- 92.- Emparan C, Iturburu IM, Portugal V, Apecechea A, Bilbao JE, Mendez JJ. Infective complications after minor operations in patients infected with HIV: role of CD4 lymphocytes in prognosis. *Eur J Surg* 1995; 161: 721-723.
- 93.- Carroll BJ, Rosenthal RJ, Phillips EH, Bonet H. Complications of laparoscopic cholecystectomy in HIV and AIDS patients. *Surg Endosc* 1995; 9: 874-878.
- 94.- Mueller G, Willias R. Surgical infections in AIDS patients. *Am J surg* 1995; 169 (5A suppl): 34S- 38S.
- 95.- Yamada M, Zurbriggen A, Oldstone MB, Fujinami RS. Common immunologic determinant between human immunodeficiency virus type 1 gp41 and astrocytes. *J Virol* 1991; 65: 1370-1376.
- 96.- Bierhoff E, tran A, Pakos E, Rockstroh J, Pfeifer U. Perforation of the small intestine in a patient with disseminated *Pneumocystis carinii* infection in AIDS. *Gen Diagn Pathol* 1996; 141: 255-260.
- 97.- Mohri N, Akamo Y, Mizokami M, Yuasa H, Mizuno I y cols. Perforated acuted apendicitis in a patient with AIDS/HIV infection; report of a case. *Surg today* 1995; 25: 62-64.
- 98.- Carrillo EH, Carrillo LE, Byers PM, Ginzburg E, Martin L. Penetrating trauma and emergency surgery in patients with AIDS. *Am J Surg* 1995; 170: 341-344.
- 99.- Ayers J, Howton MJ, Layon AJ, postoperative complications in patients with human immunodeficiency virus didease. Clinical data and and a literature reviw. *Chest* 1993; 6: 1800-1807.
- 100.- Mouroux J, Riquet M, Padovani B, Debesse B, Richelme H. Surgical management of thoracic manifestations in human immunodeficiency virus-positive patients: indications and results. *Br J Surg* 1995; 82: 39-43.
- 101.- Sousa-Uva M, Jabara VA, Fabiani JN, Castel SM, Acar C, Grare P y cols. Cardiac surgery in patients with human immunodeficiency virus infection: indications and results. *J Card Surg* 1992; 7: 240-244.
- 102.- Bräu N, Esposito RA, Simberkoff MS. Cardiac valve replacement in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 552-554.
- 103.- Taburet AM, Singlas E. Drugs interactions with antiviral drugs. *Clin Pharmacolkinet* 1996; 30: 385-401.
- 104.- Brivet FG, Naveau SH, Lemaigre GF, Dormont J. Pancreatic lesions in HIV-infected patients. *Bailliere Clin Metab* 1994; 8: 589-877.
- 105.- Mole LA, Israelski DM, Bulp JL, O'Hanley P, Merigan T, Blaschka T. The pharmacokinetics of zidovudine in the HIV-infected patient (ACTG 124). VIIIth international conference on AIDS. Amsterdam, 1992.
- 106.- Langley MS, Heel RC. Propofol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anesthetic. *Drugs* 1988; 35: 334-372.
- 107.- Phillips AJ, Spence AA. Zidovudine and the anaesthetic, *Anaesthesia* 1987; 42: 799-800.
- 108.- Foster BC. Saquinavir drug interactions against human cytochrome P-450 3A4. 3rd international congress on drug therapy in HIV infection, Birminham, 1996.

- 109.- Merry C. Saquinavir interaction with midazolam: pharmacokinetic considerations when prescribing protease inhibitors for patients with HIV disease. *AIDS* 1997; 11: 268-269.
- 110.- Bertz R. Assessment of multiple doses of zidovudine on the pharmacokinetics of desipramine. XIth conference on AIDS, Vancouver, 1996.
- 111.- Sloan E, Kumar P, Klein HG, Merritt S, Sacher R. Transfusion of blood components to persons infected with human immunodeficiency virus type 1: relationship to opportunistic infection. *Transfusion* 1994; 34: 48-53.
- 112.- Vamkavas E, Kaplan HS. Early transfusion and length of survival in AIDS: experience with a population receiving medical care at a public hospital. *Transfusion* 1993; 33: 111-118.
113. Jacobson MA, Peiperl L, Volderding PA, Porteous D, Toy PT, Feigal D. Red cell transfusion therapy for anemia in patients with AIDS and ARC: incidence, associated factors, and outcome. *Transfusion* 1990; 30: 133-137.
- 114.- Fischl M, Galpin JE, Levine JD, Groopman JE, Henry DH, Kennedy P y cols. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *New Engl J Med* 1990; 322: 1488-1493.
- 115.- Cheltlin MD. Cardiac involvement in AIDS. In: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA eds. *The AIDS Knowledge Base*. Waltham: The Medical Publishing Group, 1990.
- 116.- Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, Lister D, Spruston B, Chambers H y cols. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1779-1784.
- 117.- Karpatkin S, Nardi M. Autoimmune anti-HIV-1gp 120 antibodies with antidiotype-like activity in sera and immune complexes of HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1992; 89: 356-364.
- 118.- Bierling P, Bettaieb A, Oksenhendler E. Human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 68-75.
- 119.- Oksenhendler E, Bierling P, Ferchal F, Clauvel JP, Seligmann M. Zidovudine for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1989; 110: 365-368.
- 120.- Godeau B, Oksenhendler E, Bierling P. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1993; 44: 70-72.
- 121.- Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus related immune thrombocytopenia. *Blood* 1993; 29-32.
- 122.- Roussel LJ, Moisan L, Delhotellerie C, Mérot S, Pesce A. Purpura thrombopénique auto-immun et syndromes apparentés au SIDA. Préparation à la chirurgie par les immunoglobulines. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987; 6: 356-358.
- 123.- Buegler JM, Kim R, Thisted RA, Cohn SJ, Lichtor JL, Roizen MF. Risk of human immunodeficiency virus in surgeons, anesthesiologists and medical students. *Anesth Analg* 1992; 75: 118-124.
- 124.- Berry AJ, Greene ES. The risk of needlestick injuries and needlestick-transmitted diseases in the practice of anesthesiology. *Anesthesiology* 1992; 77: 1007-1011.
- 125.- Center for disease control. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood, France, United Kingdom and United States January 1988, August 1994, *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 929-933.

- 126.- DGS, DH. Mesures de prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine chez les professionnels de santé et la conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang au à autre liquide biologique. Paris: DGS, 1996.
- 127.- Tait AR. Prevention of HIV and HBV transmission among anesthesiologist: a survey of anesthesiology practice. *Anesthesiology* 1992; 77: A 1083.
- 128.- Update. Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other blood-borne pathogens in health-care settings. *Morb Mortal Wkly Rep* 1988; 37: 377-388.
- 129.- Kristensen M, Sloth E, Jensen TK. Relationship between anesthetic procedure and contact of anesthesia personnel with patient body fluids. *Anesthesiology* 1990; 73: 619-624.