

Depresión del sistema mononuclear-fagocítico provocada por altas dosis de morfínicos

J. Carrera, J.C. Catalá, P. Monedero, F. Carrascosa, J.L. Arroyo, M^a L. Subirá*

Departamentos de Anestesia e Inmunología*, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra.

Este trabajo ha podido ser realizado gracias a su financiación por la FUNDACION ECHEBANO. Nuestro agradecimiento más sincero.

ABSTRACT

We evaluated in human monocytes the effect of high doses of alfentanil on the expression of vimentin filaments, the phagocytic activity and the membrane display of HLA-DR molecules in the subjects undergoing surgery.

The study was performed on 30 patients, ASAII. The patients received 100 mcg/kg i.v. of Alfentanil and the maintenance of anaesthesia was made with Alfentanil (2-3 mcg/kg/min.). The patients were randomized in two groups. The patients were ventilated with N₂O:O₂ (1:1) (Group I) or air: O₂ (1:1) (Group II). After surgery, all patients of the Group II received Naloxone (0.2-0.4 mg).

Central venous blood samples were obtained before induction, one and two hours after induction of anaesthesia and at the end of surgery.

Separation of monocytes was performed according to Boyum technique. CD₃₅ and HLA-DR molecules and vimentin filaments were studied by indirect immunofluorescence method using monoclonal antibodies. Percentage of positive cells were read with a cytofluorometer. The phagocytic function of monocytes was determined by ingestion of latex particles. Cortisol and ACTH plasma levels were determined by RIA.

High doses of Alfentanil depress phagocytic function and membrane display of CD₃₅ and HLA-DR molecules in monocyte and induce marked changes in the organization of vimentin filaments in these cells in patients undergoing surgery. This monocytic depression was more marked in the patients ventilated with N₂O. In our results there was uninhibition of ACTH and cortisol plasma levels responses to surgical stress by Alfentanil administration. Since the effects of Alfentanil were reversed by Naloxone, an opioid receptor mechanism seems to mediate these events.

INTRODUCCIÓN

La infección en el período postoperatorio constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Diversos autores (1, 2 y 3) han comprobado que tanto la

morbilidad como la mortalidad pueden guardar una correlación directa con la alteración inmunitaria provocada por los agentes anestésicos utilizados y/o el estrés quirúrgico.

La mayor parte de los trabajos han sido dirigidos al estudio de la función linfocítica (4 y 5) y más escasos han sido los estudios concernientes al sistema mononuclear fagocítico (S.M.F.).

Hole y col. (3, 6 y 7) han comprobado en el pre y postoperatorio inmediato de pacientes bajo anestesia general una marcada depresión de la citólisis de los monocitos, así como una disminución de la incorporación de timidina por linfocitos estimulados. Igualmente dichos autores observan también como la anestesia epidural bloquea dichos efectos inmunosupresores. De estos hallazgos deducen que los factores que pueden inducir una inmunodepresión bajo anestesia general pueden estar ligados a la exacerbada respuesta neuroendocrina desencadenada durante el acto quirúrgico.

El sistema mononuclear fagocítico desempeña un papel relevante en la activación de la respuesta inmune al ser el encargado de la presentación del antígeno a los linfocitos T colaboradores (8 y 9).

En el citoplasma de los monocitos y macrófagos se han identificado unos filamentos intermedios compuestos de monómeros de vimentina. Estos filamentos se extienden desde la región yuxtannuclear a la superficie celular, estableciendo un nexo de unión entre las dos membranas (10 y 11) y pueden jugar un papel relevante en la motilidad celular y en la organización de los procesos de membrana celular (12).

La acción depresora de los morfínicos sobre el sistema inmune ha sido descrita por diversos autores (13 y 14). Especial énfasis ha sido hecho en la depresión de las funciones linfocíticas y fagocíticas desde el descubrimiento de la existencia de receptores específicos de los morfínicos en la membrana de los linfocitos (15) y fagocitos mononucleares (16).

Por otro lado, diversos autores (17 y 18) han sugerido que los péptidos opioides endógenos liberados durante el estrés quirúrgico pueden ser los responsables de la inmunosupresión observada durante la cirugía.

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar el efecto de una técnica anestésica empleando altas dosis de alfentanil sobre diferentes parámetros del sistema monocito-macrófago y su relación con el eje hipofisis-corticosuprarrenal. También valoraremos la acción de la naloxona sobre los mismos parámetros inmunológicos.

Dentro de este estudio hemos intentado evaluar la posible incidencia del protóxido de nitrógeno sobre los citados parámetros, basados en que este gas es componente común en la anestesia general.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en 30 pacientes, ASA I-II, sometidos a cirugía general, ortopédica o ginecológica electiva, cuya edad media fue de 38,2 años, peso 66,2 kg, talla 163 m. Todos los pacientes dieron el consentimiento verbal para participar en el estudio.

Fueron excluidos del estudio los pacientes menores de 18 o mayores de 65 años, las mujeres gestantes, los pacientes con antecedentes alérgicos o cualquier otra alteración inmunológica, los pacientes tratados previamente con inmunosupresores y los pacientes que requirieron transfusión sanguínea peroperatoria.

TÉCNICA ANESTÉSICA

Todos los pacientes fueron premeditados con Bromacepan 6-9 mgr per os, la noche previa a la intervención.

Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de la administración o no de protóxido de nitrógeno (Grupo I y II respectivamente).

En la inducción anestésica se administró tiopental sódico al 2,5% (2-3 mg/kg), bromuro de pancuronio (0,1 mg/kg) y alfentanil (100 mcg/kg) en una perfusión de 250 ml de suero salino 0,15 N durante 8-10 minutos. Una vez realizada la intubación orotraqueal, los pacientes fueron ventilados artificialmente.

Durante el peroperatorio, en el Grupo I se instauró una perfusión de alfentanil de 1-2 mcg/kg/min y los pacientes fueron ventilados con una mezcla de N₂ O/O₂ al 50% a la que se adicionó isofluorane 0,5-1%.

En el Grupo II, la perfusión de alfentanil fue de 2-3 mcg/kg/min y no se administró protóxido de nitrógeno. La perfusión de alfentanil fue interrumpida unos 20 minutos previos a la finalización de la intervención.

A todos los pacientes del Grupo II se les administró naloxona 0,2-0,4 mg al finalizar la intervención para revertir el efecto morfínico.

Obtención de las muestras sanguíneas. Las muestras se obtuvieron de sangre venosa central en cuatro momentos diferentes: en condiciones basales, previamente a la inducción anestésica, a los 60 y 120 minutos de la inducción de la anestesia y al finalizar la intervención quirúrgica.

Preparaciones purificadas de monocitos. Los monocitos fueron purificados a partir de sangre venosa recogida en tubos que contenían EDTA Na₂ al 14% a los que se añadió 9 ml de sangre. El aislamiento de los monocitos se realizó mediante la técnica de Boyum (19) empleando la solución Nycodenz-monocitos. Para la cuantificación se toman 10 mcl de la suspensión y se resuspenden en 0.2 ml de Turk, realizándose el conteo en cámara de Neubauer mediante microscopía de luz. Los resultados con esta técnica revelan una pureza superior al 90%, recogándose aproximadamente el 60% de los monocitos totales. La viabilidad es superior al 90%.

Inmunofluorescencia indirecta de receptores de membrana. Una suspensión de 500 mcl de monocitos ajustados a 1 x 10⁶/ml de monocitos fueron incubados con 10 mcl de anticuerpos monoclonales antiHLA tipo II y anti CD 35, respectivamente, durante 30 minutos a 4° C. Después de lavar con PBS, se les añade 20 mcl de inmunoglobina (IgG) de cabra anti-ratón marcada con isotiocianato de fluoresceína (FITC) diluida a 1/40, incubándose otros 30 minutos a 4° C. Se resuspende el pellet en 0,5 ml de formaldehído al 1% en PBS sin Ca²⁺ ni Mg²⁺.

Inmunofluorescencia indirecta de los filamentos de vimentina. Se procede primero a la permeabilización de la membrana celular. 1×10^6 monocitos se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente, con formaldehído al 1% en CI Na 0,9%. Lavar dos veces con CI Na 0,9%, añadir 1 ml de la solución de acetona al 50% en solución salina 0,9%, depositándolo 4 minutos en el congelador a -20°C . Una vez concluida la incubación se lavan dos veces con CI Na 0,9%. La muestra estudio se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente con 10 mcl de anticuerpo de ratón anti-vimentina humana. Se lavan dos veces con PBS sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} y el pellet se resuspende en 20 mcl de anti-cuerpo de cabra anti-Ig G de ratón marcado con isotiocianato de fluoresceína, incubándose durante 30 minutos a 4°C . Por último, se lavan los monocitos con PBS sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} y se resuspenden en 0,5 ml de formaldehído al 1% en CI Na 0,9%.

Análisis de la expresión de receptores de membrana y filamentos de vimentina mediante citometría de flujo. La lectura de las células positivas, tanto de los ensayos de moléculas de superficie como de los filamentos de vimentina, se realizó con un citofluorógrafo o citómetro de flujo, EPICS PROFILE ANALYSER (Coulter Corporation Hialeah, Florida, USA).

Ensayos de la función fagocítica. A 1×10^6 monocitos/ml se le añaden 1×10^6 partículas de látex (100 mcl de una solución al 1/50 de Bacto Latex Difco 0,22 mc) resuspendidos en CI Na 0,9% y 100 mcl de RPMI. Incubar durante 18 horas en estufa a 37°C con 5% de CO_2 y vapor de agua saturado. A continuación, se centrifuga a 1100 r.p.m. durante 5 minutos. Se recoge el pellet y se deposita 10-20 mcl en un porta, donde se fija la preparación con ácido acético (25%) más metanol (75%) durante 3 minutos. Una vez seca se tiñe con Giemsa durante 15 minutos. En este momento se procede a la lectura con microscopio de luz. El porcentaje de monocitos que captan partículas de látex fue utilizado como índice de fagocitosis.

Determinaciones biológicas: ACTH y Cortisol plasmático. Los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol se determinaron mediante radioinmunoensayo.

Estudios Estadísticos. El análisis estadístico se realizó con el programa StatView de Brain Power Inc. El análisis de los valores de cada grupo se realizó con la prueba t de Student con datos pareados. La comparación de los datos intergrupo se determinó mediante el análisis de la varianza con la prueba de Fisher.

RESULTADOS

En condiciones basales, los valores medios de expresión de receptores de membrana, filamentos de vimentina e índice de fagocitosis de partículas de látex, de los dos grupos de estudio, no reflejaron diferencia significativa (Tabla 1).

En el grupo de pacientes que recibieron una anestesia analgésica con alfentanil y N_2O (Grupo I) se apreció, en la primera y segunda muestra del peroperatorio, una disminución superior al 50% ($p < 0.01$) de la expresión de los antígenos de membrana para C3b y HLA-DR, de los filamentos de vimentina y del índice de fagocitosis de partículas de látex. En la muestra obtenida al finalizar la intervención quirúrgica, aunque los valores medios de los cuatro parámetros aumentan ligeramente, la probabilidad con relación a los controles basales fue inferior a 0,01.

Durante el peroperatorio, los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH también registraron un descenso significativo respecto a los valores basales. En el postoperatorio inmediato, dichos niveles alcanzaron valores superiores a los basales (Tabla 2).

En los pacientes del grupo II, que recibieron solo altas dosis de alfentanil sin protóxido de nitrógeno, también se comprobó durante el peroperatorio un descenso significativo ($p < 0,01$) de los parámetros inmunológicos estudiados. Al finalizar la intervención y después de la administración de naloxona se observó una reversión de estos parámetros; aunque esta reversión no alcanzó los niveles basales, la diferencia no fue significativa con dichos valores. La expresión de los filamentos de vimentina permaneció ligeramente más descendido (Tabla 1).

En el mismo grupo, los valores medios de cortisol y ACTH también disminuyeron durante el peroperatorio, siendo más pronunciado y significativo este descenso en el control de la segunda hora post inducción. Este perfil evolutivo fue paralelo al de los valores monocitarios. Al finalizar la intervención y después de la administración de naloxona, las cifras de cortisol y ACTH experimentaron un incremento significativo (Tabla 2).

Al comparar los dos grupos de estudio, los valores medios de expresión de receptores de membrana, filamentos de vimentina e índice de fagocitosis del grupo de pacientes que recibieron una anestesia con altas dosis de alfentanil asociado al protóxido de nitrógeno (Grupo I), mostraron un descenso más pronunciado y significativo ($p < 0,01$) que los valores del Grupo II. Estas diferencias también se registraron en el postoperatorio inmediato (Figura 1).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio revelan marcadas modificaciones de las funciones del SMF con el empleo de altas dosis de morfínicos y más aún asociadas al protóxido de nitrógeno.

En el grupo de pacientes (G.I) en que se administró alfentanil a dosis altas y que fueron ventilados con oxígeno y protóxido de nitrógeno al 50%, tanto el índice de fagocitosis, como la expresión de moléculas de membrana (CD35 y HLA-DR) y de vimentina disminuyeron significativamente. Este descenso fue superior al 50% en los controles efectuados en la 1ª y 2ª hora del peroperatorio en los pacientes.

En el grupo (G.II) en el que se administró solo alfentanil sin protóxido de nitrógeno y los pacientes fueron ventilados con oxígeno y aire, la depresión de los parámetros citados fue menos acusada.

En un primer análisis de nuestros resultados se descarta que esta inmunodisfunción tenga su origen en una hiperactividad simpático-adrenal e hipofisaria, ya que los valores plasmáticos peroperatorios de ACTH y cortisol fueron inferiores a los basales.

El bloqueo de la secreción de ACTH nos induce a descartar a otras hormonas liberadas durante el estrés cuya secreción también es bloqueada por la utilización de morfínicos sintéticos a altas dosis. La administración de 15 mcg/kg de fentanil a pacientes intervenidos de cirugía pélvica inhibe la secreción peroperatoria de ACTH, betaendorfina, cortisol y hormona del crecimiento (20).

En el último control del grupo II, en que sólo se administró alfentanil, se observa una marcada reversión de los parámetros estudiados. Pensamos que esta reversión sea provocada por la administración de naloxona utilizada para revertir los efectos depresores respiratorios de los morfínicos. Este hecho ha sido previamente confirmado en estudios realizados «in vitro» por Prieto y col., (21 y 22) al comprobar como la incubación de monocitos con met-enkefalina, eu-enkefalina y beta-endorfina motiva una importante disminución en el índice de fagocitosis y expresión de vimentina y moléculas HLA-DR. Los monocitos también presentan una reducida capacidad para generar al anión superóxido cuando son incubados con metadona o morfina (23). En ambos casos, estas alteraciones fueron corregidas por el antagonista opioide naloxona.

Por el contrario, en el grupo I, en que no se administró naloxona, solo se apreció una moderada reversión de los parámetros de la función monocítica.

La existencia de receptores opiáceos en la superficie de los monocitos (16) hace presumir que la marcada disminución de la fagocitosis y expresión de receptores para C3b y moléculas HLA-DR provocada por la administración de alfentanil sea mediada a través de dichos receptores.

Prieto y col. (22) observan como la administración de naloxona fue sólo capaz de bloquear parcialmente los efectos de la beta-endorfina sobre dichos parámetros. Esta observación sugiere que este péptido pueda actuar sobre receptores no opioides de los monocitos. Apoyan estos hallazgos la comprobación por Hazum y col., (24) de que la beta-endorfina actúa también sobre receptores no opiáceos en los linfocitos.

Los morfínicos provocan una disminución de la fagocitosis evaluados por la ingestión de partículas látex y *Candida albicans* junto a la disminución del consumo de oxígeno y quimiotactismo de los monocitos (13, 21 y 23).

Nuestros resultados muestran que el alfentanil a altas dosis produce también un descenso significativo en la expresión de moléculas HLA-DR y receptores para C3b.

El efecto de los opioides endógenos y opiáceos sintéticos puede depender también de la modulación que ejerzan sobre la síntesis o fosforilización de la vimentina. Este proceso está sujeto a regulación hormonal (25).

Los filamentos de vimentina establecen conexiones funcionales entre el núcleo y membrana del monocito y parece que juegan un papel importante en la integración del espacio celular y en el control de los procesos de membrana, así como en la motilidad celular (12). Por esto, parece probable que las modificaciones de la fagocitosis y de las moléculas HLA-DR y receptores CD35 inducidos por el alfentanil en el monocito puedan ser la consecuencia de la acción de dicha sustancia sobre la organización de los filamentos de vimentina.

La adición de N₂O al 50% a la técnica anestésica analgésica provocó un mayor descenso de la expresión de las moléculas de membrana, filamentos de vimentina así como de la fagocitosis de partículas de látex por los monocitos.

Los estudios concernientes a evaluar la acción del protóxido de nitrógeno sobre el SMF son escasos y contradictorios. Diversos autores no observan modificaciones en el índice de fagocitosis o bien sólo comprueba una inhibición mínima de la fagocitosis (26 y 27). El N₂O produce una menor supresión de la citotoxicidad de las células NK frente a las

células K562 que el enflurano y el halotano, y la combinación de N₂O y enflurano ejerce un efecto aditivo de esta supresión (28).

En general, las acciones del óxido nítrico sobre las funciones monocíticas son modestas y más bien potencian los efectos de otros agentes anestésicos. Nuestros resultados confirman que durante el acto quirúrgico el N₂O potencia la acción depresora que el alfentanil ejerce sobre la función monocítica.

Bardosi y Tekeres (29) sugieren que el efecto del N₂O puede guardar relación con sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas; y deducen que el N₂O puede impedir el control que el citoesqueleto ejerce sobre los procesos de membrana y Nunn y O'Morain (30) deducen que el N₂O puede ser responsable de un descenso de la motilidad de los neutrófilos al actuar sobre los microtúbulos.

Aunque algunos estudios (31 y 32) han constatado una disminución de la quimiotaxis y de la fagocitosis de los PMN y del quimiotactismo de los monocitos con la administración de pentotal, no creemos que a las dosis de 2-3 mg/kg haya podido ejercer un efecto depresor sobre los parámetros del S.M.F. Así (3), no se ha podido observar un descenso de la lisis de células malignas por los monocitos y de la incorporación de timidina por los linfocitos estimulados con PHA a las concentraciones séricas estimadas tras una sola dosis de inducción de tiopental.

Estos hechos, unido a la vida media muy corta del tiopental sódico, nos induce a pensar que dicho fármaco es improbable que sea el responsable de la inmunodisfunción monocítica comprobada en nuestros pacientes.

Desde el punto de vista clínico podemos señalar dos hechos:

- a) la disminución de la expresión de antígenos de membrana por el monocito, especialmente de moléculas HLA-DR, confiere a los morfínicos un efecto inmunosupresor potente. Este efecto puede ser beneficioso cuando los pacientes han sido o van a ser sometidos a un trasplante o están bajo tratamiento inmunosupresor, y
- b) la utilización de altas dosis de morfínicos al disminuir la expresión de filamentos de vimentina e índice de fagocitosis, puede condicionar un incremento de la morbilidad postoperatoria al disminuir la motilidad del monocito así como su capacidad bactericida.

La acción depresora de los morfínicos sobre el antígeno mayor de histocompatibilidad HLA-DR, por su carácter temporal y reversión por la naloxona, no nos permite considerarlos como «inmunosupresores» en un sentido clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Constantian M.B., Menzoian J.O., Nimberg R.B., Schmid K., Mannick J.A. Association of a circulating immunosuppressive polypeptide with operative and accidental trauma. *Ann. Surg.* 1977; 185: 73-79.
2. Lundy J., Ford C.M. Surgery, trauma and immune suppression. *Ann. Surg.* 1983; 197: 434-438.
3. Hole A. Depression of monocytes and Lymphocytes by stress-related humoral factors and anaesthetic-related drugs. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1984; 28: 280-286.

4. Walton B. Effects of anaesthesia and surgery on immune status. *Br. J. Anaesth.* 1979; 51: 37-44.
5. Eskola J., Salo M., Viljanen M.K., Ruuskanen O. Impaired B Lymphocyte function during open-heart surgery. *Br. J. Anaesth.* 1984; 56: 333-338.
6. Holea A. Per and postoperative monocyte and lymphocyte functions: effects of combined epidural and general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol, Scand.* 1984; 28: 367-371.
7. Holea A., Unsgaard G., Breivik H. Monocyte functions are depressed during and after surgery under general anaesthesia but not under epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1982;26: 301-307.
8. Unanue E.R., Allen P.M. The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. *Science* 1987; 236: 551-557.
9. Johnston R.B. Monocytes and macrophages. *N. Eng. J. Med.* 1988; 318: 747-752.
10. Lazarides E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. *Nature* 1980; 283: 249-256.
11. Robson R.M. Intermediate filaments. *Current opinion in Cell Biology* 1989; 1: 36-43.
12. Geiger B. Intermediate filaments: looking for a function. *Nature* 1987, 329: 392-393.
13. Tubaro E., Santiangeli C., Belogi L. Borelli G. Cavallo G., Croce C., Avico U. Methadone vs morphine: comparison of their effect on phagocytic functions. *Int. J. Immunopharmac.* 1987; 9: 79-88.
14. Plotnikoff N.P., Murgo. A.J., Miller G.C., Corder C.N., Faith R.E. Enkephalins: immunomodulators. *Federation Proc.* 1985; 44: 118-122.
15. Wybran J., Appelboom T., Famaey J., Govaerts A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T lymphocytes. *J. Immunol.* 1987; 123: 1068-1070.
16. Lopker J.A.H., Abbood L. G., Hoss W., Lionetti F.J. Steroselective muscarinic acetylcholine and opiate receptors in human phagocytic leukocytes. *Biochem. Pharmacol.* 1980; 29: 1361-1365.
17. Shavit Y., Terman G.W., Martin F.C. Stress opioid peptides, the immune system and cancer. *J. Immunol* 1985; 135: 834-837.
18. Tecoma E.S., Huey L.Y. Psychic distress and the immune response. *Life Sci.* 1985; 36: 1799.
19. Boyum A. Isolation of human blood monocytes with Nycodenz. *Scand. J. Immunol.* 1983; 17: 429-436,
20. Hall G.M., Lacoumenta S., Hart G.R., Burrin J.M. Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary-adrenal response to surgery in man. *Br. J. Anaesth.* 1990; 65: 251-253.
21. Prieto J., Subira M.L., Castilla A., Arroyo J.L., Serrano M. Opioid peptides modulate the organization of vimentin filaments, phagocytic activity and expression of surface molecules in monocytes. *Scand. J. Immunol.* 1989; 29: 391-398.
22. Prieto J., Subira M.L., Castilla A., Serrano M. Naloxone-reversible monocyte dysfunction in patients with chronic fatigue syndrome. *Scand. J. Immunol.* 1989;30: 13-20.
23. Peterson P.K., Gekker G., Brummitt C., Pentel P., Bullock M., Simpson M., Hitt J., Sharp B., Suppression of human peripheral blood mononuclear cell function by methadone and morphine. *J. Infect.* 1989; 159: 480-487.
24. Hazum E., Chang K.S., Cuatrecasas P. Specific non-opiate receptor for B-endorphin. *Science* 1979; 205:1033-1035.
25. Coca-Prados M. Regulation of protein phosphorylation of the intermediate-sized filament vimentin in the ciliary epithelium of the mammalian eye. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 10332-10338.

26. Cullen B.F. The effect of halothane and nitrous oxide on phagocytosis and human leukocyte metabolism. *Anesth. Analg.* 1974; 53: 531-537.
27. Rosenbaum K.J., Orkin F. The effects of halotane on in vitro phagocytosis. Abstracts of Scientific Papers, Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Francisco, 1973; 71-72.
28. Woods G.M., Griffiths D.M. Reversible inhibition of natural killer cell activity by volatile anaesthetic agents in vitro. *BR.J. Anaesth.* 1986; 58: 535-539.
29. Bardosi L., Tekeres M. Impaired metabolic activity of phagocytic cells after anaesthesia and surgery. *Br. J. Anaesth.* 1985;57: 520-523.
30. Nunn J.F., O'Morain C. Nitrous oxide decreases motility of human neutrophils in vitro. *Anesthesiology* 1982; 56: 45-48.
31. Moudgil G.C., Singal D.P., Gordon J., Forrest J.B. Effects of steroid and barbiturate therapy on the immune response in vitro. *Anesthesiology* 1984; ASA ABSTRACTS 61, A128.
32. White I.W.C., Gelb A.W., Wexler H.R. The effect of intravenous anaesthetic agents on human neutrophil chemiluminescence, *Can. Anaesth. Soc. J.* 1983; 30:506-511.

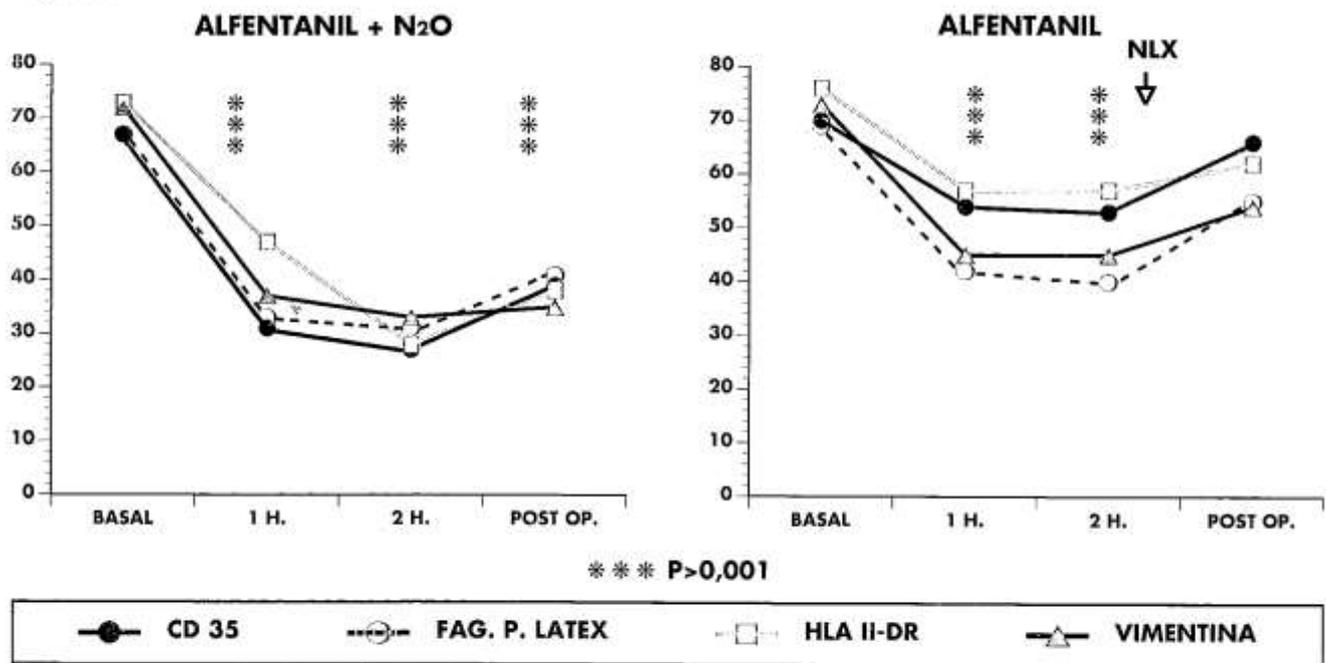
Tabla 1. Valores del porcentaje de monocitos que expresan antígenos C3b, HLA-DR, filamentos de vimentina y fagocitosis de partículas de látex, en los diferentes controles, del grupo de pacientes que recibieron una anestesia con alfentanil y N₂O (ALF+N₂O) y una anestesia con alfentanil (ALF).

		C3b		HLA-DR		FAG. LAT.		VIMENTIN.	
		ALF+N ₂ O	ALF						
BASAL	X	66,2	70,4	73,8	76,2	67	69,6	72,2	73,2
	DS	9,9	1,5	7,5	5,8	7	4,1	7	4,3
1° HORA	X	31,3	53,9	32,9	47,3	33,1	42,9	36,6	45,5
	DS	9,4	7,8	13	12,3	9,8	5,7	11,7	5,9
2° HORA	X	26,9	52,4	28	47,2	31	40	32,3	45
	DS	7,6	10,4	10,8	12	6,1	8,4	10,1	5,9
POST OP.	X	39,8	65,7	37,7	61,7	41,4	56,2	35,4	56,8
	DS	13,5	10,5	14,3	15,6	15,5	9,3	10,2	8,5

Tabla 2. Valores medios y desvíos estandard del cortisol (nmol/l) y ACTH (pg/ml) plasmáticos en los pacientes anestesiados con alfentanil y N₂O (ALF+N₂O) y los pacientes anestesiados con alfentanil (ALF).

		CORTISOL		ACTH	
		ALF+N ₂ O	ALF	ALF+N ₂ O	ALF
BASAL	X	504	520	30,7	62,7
	DS	234	237	20,1	48,5
1° HORA	X	350	515	26	41,5
	DS	146	182	33,6	16
2° HORA	X	319	355	17,6	33,3
	DS	118	182	12,6	18
POST OP.	X	523	591	43,5	172
	DS	193	323	29,4	50,1

Figura 1



Se evidencia un descenso significativo del porcentaje de monocitos que expresan moléculas CD35, HLA-DR, filamentos de vimentina e índice de fagocitosis en ambos grupos. Destaca la reversión de dicho descenso con la administración de Naloxona.