



Anestésicos inhalados e intravenosos, su efecto sobre el estrés oxidativo generado por el acto anestésico-quirúrgico

Inhaled and intravenous anesthetics, their effect on the oxidative stress generated by the anesthetic-surgical act

Juan Karel Guzmán Martínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8502-6466>

Gisell Lidia Abreu Brioso² <https://orcid.org/0000-0003-1501-9399>

Víctor José Vasallo Comendeiro¹ <https://orcid.org/0000-0001-5819-2314>

Maritania Vizcaíno Cesar¹ <https://orcid.org/0000-0002-9086-2709>

¹Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

²Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: karelg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El estrés oxidativo ocurre cuando la producción de especies reactivas de oxígeno, supera la protección celular por parte de los antioxidantes. Este trabajo se centra en el estrés oxidativo inducido por la anestesia general, porque aumenta la tasa de complicaciones y retrasos en la recuperación.

Objetivo: Actualizar sobre cómo los anestésicos utilizados para inducir y mantener la anestesia general, inciden en el estrés oxidativo que se genera durante el período transoperatorio.

Desarrollo: Se realizó en una revisión de artículos sobre estrés oxidativo durante el acto anestésico quirúrgico. Los anestésicos endovenosos, por regla general, mantienen los marcadores de estrés oxidativo en valores próximos a la normalidad, actúan como moduladores del estrés oxidativo y la inflamación, bloquean los mecanismos de producción de especies reactivas del oxígeno. Los anestésicos inhalados modifican estos biomarcadores, cuando las intervenciones quirúrgicas sobrepasan las 2 horas. Los

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



anestésicos generales provocan estrés oxidativo, que depende del tiempo de exposición y duración de la anestesia; aunque está demostrado que los intravenosos tienden a ser protectores, mientras que los volátiles lo desencadenan, pero solo en cirugías mayores, prolongadas.

Conclusiones: El acto anestésico quirúrgico es un proceso complejo, en el cual confluyen numerosos factores que pueden provocar aumento de los niveles de especies reactivas al oxígeno, generan un cuadro de estrés oxidativo que puede afectar el resultado final de la cirugía, pero si se traza una estrategia que utilice anestésicos con acción protectora contra el estrés oxidativo se pueden obtener mejores resultados en el proceso quirúrgico.

Palabras clave: estrés oxidativo; anestesia general; especies reactivas de oxígeno; radicales libres; periodo perioperatorio.

ABSTRACT

Introduction: Oxidative stress occurs when the production of reactive oxygen species exceeds cellular protection by antioxidants. This paper focuses on oxidative stress induced by general anesthesia, because it increases the rate of complications and delays in recovery.

Objective: To determine how the anesthetics used to induce and maintain general anesthesia affect the oxidative stress that is generated during the trans-operative period.

Development: It is based on a review of scientific articles on oxidative stress during the surgical anesthetic act. Intravenous anesthetics generally maintain oxidative stress markers at values close to normal, and act as modulators of surgical, oxidative stress and inflammation, blocking the mechanisms of production of reactive oxygen species. Inhaled anesthetics modify these biomarkers when surgical interventions exceed 2 hours. General anesthetics cause oxidative stress depends on the exposure time and duration of anesthesia, although it has been shown that intravenous anesthetics are protective, while volatile anesthetics trigger it, but only in major, prolonged surgeries.

Conclusion: The surgical anesthetic act is a complex process, in which numerous factors converge that can cause an increase in the levels of reactive oxygen species, generating a picture of oxidative stress that can affect the final result of the surgery, but if a strategy is devised that uses anesthetics with protective action against oxidative stress, better results can be obtained in the surgical process.



Keywords: oxidative stress; general anesthesia; reactive oxygen species; free radicals; perioperative period.

Recibido: 16/09/2022

Aprobado: 25/01/2023

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo (EO) ocurre cuando la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) supera la protección celular por parte de los antioxidantes. Esta revisión se centra en el EO inducido por la anestesia general, porque aumenta la tasa de complicaciones y retrasos en la recuperación. Es importante saber qué efectos esperar de los anestésicos, particularmente en procedimientos quirúrgicos con alta producción de ERO, porque su efecto aditivo o antagónico puede ser fundamental para el resultado de la cirugía.⁽¹⁾

Durante el proceso quirúrgico, el cuerpo humano está expuesto a estrés, que se traduce en una respuesta neuroendocrina, desencadenada por el trauma en el sitio de incisión. Esta a su vez provoca inflamación y activación inmunitaria como respuesta al daño tisular, la cual es mediada por citocinas y hormonas.⁽²⁾

De los medicamentos usados durante el acto anestésico, algunos provocan aumento en la producción de ERO y otros tienen acción protectora. Es función del anestesiólogo saber cuáles escoger para obtener los mejores resultados.⁽³⁾

Se realizó una revisión de artículos científicos, sobre estrés oxidativo durante el acto anestésico quirúrgico, mediante el motor de búsqueda de Google académico y consulta a las bases de datos Pubmed/Medline, SciELO, Hinariy, Cochrane y CUMED. En la estrategia de búsqueda se emplearon las palabras clave: “estrés oxidativo”, “anestesia general”, “anestésicos y estrés oxidativo”, “especies reactivas de oxígeno”, “perioperatorio” y combinaciones entre ellas, en inglés y español. Se seleccionaron artículos de investigación, revisiones, tesis y otras formas de publicación que se consideraron relevantes, publicados en los últimos 20 años. Se citan 33 documentos, de los cuales 22 son de los últimos 5 años.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



El desconocimiento de los valores y modificaciones en los marcadores de estrés del paciente, pueden incidir de forma negativa en el resultado final del acto anestésico - quirúrgico.

El objetivo de la revisión es determinar cómo los anestésicos utilizados para la anestesia general, inciden en el EO que se genera durante el período transoperatorio.

DESARROLLO

Cómo el proceso quirúrgico es responsable del aumento de la producción de ERO

Durante la cirugía, la inflamación, como resultado del trauma quirúrgico es el proceso de mayor importancia en cuanto a EO; provoca vasodilatación local, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis celular y activación del sistema inmune. Neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, son reclutados hacia el sitio de lesión y se producen grandes cantidades de ERO, muy superiores a las que el sistema antioxidante puede manejar.⁽⁴⁾

Son diversos los estímulos que ocasionan lesión tisular, ya sean exógenos o endógenos; en este caso es por acción del instrumental quirúrgico y la manipulación de los tejidos, órganos y cavidades. Se desencadena una compleja reacción en el tejido conectivo vascularizado, esta reacción es de carácter vascular y da lugar a la acumulación de líquido en los tejidos extravasculares; desencadena una respuesta inflamatoria que permite atenuar o mantener localizado al agente lesivo; simultáneamente inicia una serie de acontecimientos que determinan la cura o reconstrucción del tejido lesionado.⁽⁵⁾

Otros factores que coexisten con el proceso de inflamación derivado del trauma quirúrgico, que también son responsables del aumento en la producción de ERO son: fenómeno isquemia/ reperfusión, la cirugía de larga duración, la hiperoxia, exposición a agentes biológicos y radiaciones, hipovolemia, drogas, entre otros.⁽⁶⁾ Es importante destacar que todos surgen de la necesidad de exponer al paciente a una cirugía, con su correspondiente acto anestésico, por lo que su aparición no puede ser evitada; pero mediante acciones específicas, puede ser modulada o atenuada y lograr un estado más favorable para el acto quirúrgico.



Cómo los anestésicos de uso habitual inciden en el proceso de estrés oxidativo

Los anestésicos que se utilizan para inducir y mantener la anestesia se pueden clasificar en 2 grupos, según su forma de administración, sea por vía iv, o inhalada. De esta forma son abordados para describir sus efectos sobre el EO.

Anestésicos endovenosos

Propofol (2,6 diisopropilfenol): anestésico endovenoso ampliamente usado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, con propiedades favorables para prevenir la inflamación, que es un desencadenante importante del aumento de la producción de ERO, durante el acto anestésico-quirúrgico.⁽⁷⁾

Tiene en su estructura química un grupo OH fenólico, lo que sugiere un amplio potencial para evitar la peroxidación lipídica mediante la eliminación de radicales lipoperóxidos, fortalece el sistema del glutatión, el más abundante antioxidante del organismo, no daña el ADN, protege del fenómeno de isquemia-reperusión, de la isquemia renal, cardíaca y hepática. Tiene muchas bondades en el campo anestésico y en la medicina crítica y efectos beneficiosos en el paciente grave con respuesta inflamatoria sistémica y sepsis.⁽⁸⁾ Protege al eritrocito del estrés oxidativo y de la hemólisis, aumenta la capacidad antioxidante y antioxidante total durante la cirugía.⁽⁹⁾

Ketamina (2-(0 clorofenil 1)-2metilamino ciclohexanona): es un anestésico disociativo, antagonista del receptor N-metil-D-aspartato; provoca la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas, aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial; motivo por el cual es muy usado para inducir y mantener la anestesia durante operaciones de urgencias y emergencias.⁽¹⁰⁾ Durante la anestesia no provoca aumento en la producción de ERO; tiene un efecto protector contra el estrés oxidativo. Incluso se han reportado valores más bajos de compuestos del resultado final de la peroxidación lipídica con el uso de ketamina, que en las que se utiliza propofol, tiopental o fentanilo.⁽¹¹⁾

En el paciente neuroquirúrgico disminuye la inflamación cerebral, facilita mejor evolución y menor incidencia de secuelas por el trauma; también aumenta la actividad de la enzima glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa; tiene acción antiinflamatoria mediante la inhibición de la liberación de interleucinas 6 y 8, además de aumentar los niveles de la 10, la más importante citocina con actividad antiinflamatoria.⁽¹²⁾



Tiopental (2-tio-5-etil-5-sec-ácido pentilbarbitúrico): es un anestésico general de la familia de los barbitúricos, de inicio rápido y corta duración. A pesar de su antigüedad aún mantiene vigencia, por los efectos protectores en el paciente con trauma cerebral.⁽¹³⁾ Tiene propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias al disminuir la quimiotaxis y la fagocitosis. Es antioxidante, provoca la disminución en el plasma de los niveles del anión superóxido, radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno. Durante la anestesia con tiopental disminuyen los niveles de malonildialdehído y glutatión. La glutatión reductasa y peroxidasa aumentan ligeramente por su acción antioxidante.⁽¹⁴⁾

Etomidato (R-1-(1-etilfenil) imidazol-5-etilo éster): es un anestésico endovenoso de acción corta, que no afecta la hemodinámica ni la función respiratoria. Ya no se usa tanto porque se demostró que produce supresión córtico-suprarrenal y mioclono, además de aumentar la estadía de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos y la tasa de mortalidad en pacientes gravemente enfermos.⁽¹⁵⁾

En relación con el EO esta droga no afecta los niveles de malonildialdehído, ni la acción de la superóxido dismutasa; los niveles de glutatión permanecen estables durante la anestesia y disminuye el tiempo de recuperación en pacientes sin enfermedades asociadas.⁽¹⁶⁾

Midazolam (8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1 metil- 4H- imidazol (1,5- a) (1,4) hidroclicloridrato benzodiazepina): es una droga muy usada para la anestesia y sedación, que ha demostrado buenas propiedades. Es el ansiolítico más utilizado en la premedicación, por su inicio rápido y vida media corta; actúa sobre los receptores del ácido gamma amino butírico (GABA) y de esta forma provoca sueño.⁽¹⁷⁾

El efecto de esta droga sobre el EO no ha sido muy estudiado, pero se ha demostrado su acción protectora en el paciente neuroquirúrgico. Logra el efecto, por la acción agonista sobre los receptores GABA pre y posinápticos; de esta forma se regula la entrada de iones a la célula, disminuye la inflamación y la producción de ERO, uno de los mecanismos en la patogénesis de las reacciones inflamatorias cerebrales.⁽¹⁸⁾

Esta benzodiazepina activa la apoptosis de células cancerosas de diversos orígenes, incluidas las células hematológicas, ectodérmicas y mesenquimatosas, por lo tanto, con sus propiedades antioxidantes y apoptóticas puede ser considerado un agente adecuado para intervenciones clínicas y quirúrgicas.⁽¹⁹⁾



Opiáceos: son un grupo de drogas potentes, derivadas del opio, ampliamente utilizados en anestesia por sus efectos analgésicos e hipnóticos. En esta familia se encuentra la morfina, el fentanilo, remifentanilo, sufentanilo, alfentanilo, entre otros.⁽²⁰⁾

El mecanismo de protección es mediante una menor acumulación de células del sistema inmunológico, como los neutrófilos, disminuye la disfunción endotelial provocada por la inflamación y disminuye el EO mediante un bloqueo de la producción de ERO, menos muerte celular apoptótica y salida de calcio de las mitocondrias.⁽²¹⁾

Este grupo de medicamentos ofrece una buena protección contra el EO, mediante la analgesia por acción directa sobre los receptores opiáceos Mu, kappa y delta; de esta forma se modula el estrés quirúrgico derivado del trauma en el sitio de incisión, además la acción sobre los receptores kappa periféricos tiene efectos antiinflamatorios locales directos.⁽²²⁾

Anestésicos inhalados

Isoflurano (2-chloro-2-(difluoromethoxy)1,1,1-trifluoro-ethane): tiene una solubilidad y un metabolismo muy bajo lo cual permite una recuperación muy rápida. No es ideal para inducción anestésica, por ser irritante de las vías respiratorias.⁽²³⁾

Inducir EO, demostrado al aumentar el producto de la peroxidación de los lípidos, como el malonildialdehído, sin afectar la actividad superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, ni capacidad oxidativa total o el estatus oxidativo total.⁽²⁴⁾

No afecta el ADN, sobre todo en operaciones de corta duración; sin embargo, en la cirugía mayor de abdomen inferior provoca daño significativo, que comienza 2 horas después de mantener la exposición al anestésico; se recupera luego del paso de algunos días.⁽²⁵⁾

Desflurano (1,2,2,2-tetrafluoroetilo difluorometilo éter): anestésico halogenado que presenta un coeficiente sangre-gas muy bajo, lo cual le posibilita una rápida recuperación. No es óptimo para la inducción, porque presenta un olor acre que provoca salivación profusa.⁽²⁶⁾ Genera EO en operaciones cuya duración sea mayor de 90 minutos; provoca peroxidación lipídica, al aumentar drásticamente el malonildialdehído y se constata disminución de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa, del índice de estrés oxidativo y la α -tocoferol; estos indicadores pueden regresar a la normalidad 12 horas después de terminada la exposición.⁽²⁷⁾



Es importante destacar en cuanto al daño al ADN, que los niveles de 8-hidroxiguanosina se pueden encontrar significativamente altos después de la anestesia con este halogenado, así como los carbonilos proteicos, indicadores de daño a las proteínas.⁽²⁸⁾

Sevoflurano (fluorometil-2,2,2trifluoro-1- (trifluorometil) éter etílico): es un anestésico halogenado, con el menor coeficiente de partición sangre-gas de todos los anestésicos volátiles, lo cual le confiere un rápido inicio de acción y rápido despertar. Tiene la característica de no irritar las vías respiratorias, lo que lo convierte en ideal para pacientes pediátricos.⁽²⁹⁾ Este anestésico no provoca daño oxidativo en el ADN después de exposiciones cortas, pero en las que superan las 2 horas, sí hay evidencia de daño, el cual comienza a repararse en el momento que cesa el suministro del gas y está completamente reparado en un periodo no mayor de 5 días.⁽²⁸⁾

Como regla general no aumenta el EO en cirugías menores; se han constatado niveles normales de malonildialdehido durante la anestesia con sevoflurano, pero en cirugías mayores, tales como ortopédicas, laparoscópica, histerectomía, entre otras, sí provoca cierto grado de estrés, con aumento de la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la capacidad oxidativa total, no así el estatus oxidativo total. El sevoflurano genera cierto grado de EO en cirugías mayores en las cuales la exposición es prolongada.⁽³⁰⁾

Óxido nitroso (N_2O): es el anestésico inhalado menos potente, por lo que en ocasiones se utiliza en combinación con otros, tiene propiedades sedantes, hipnóticas y analgésicas, por tal motivo aún mantiene su vigencia, a pesar de ser los primeros gases que se utilizaron para mantener la anestesia. Puede causar breves estallidos de euforia, disociación y excitación. Su uso ha ido en declive en las últimas décadas, producto de las náuseas y vómitos que provoca en el periodo posoperatorio, muy marcados cuando se utiliza por más de 1 hora.⁽³¹⁾ Además, es teratógeno y aunque no es cancerígeno existe una correlación positiva entre la exposición a este gas y el daño oxidativo al ADN, con aumento de ERO y menor actividad de la enzima glutatión peroxidasa.⁽³²⁾

El óxido nitroso inactiva irreversiblemente a la sintetasa de metionina y esta a su vez provoca aumento de la homocisteína, que inhibe la expresión de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa.⁽³³⁾

El acto anestésico quirúrgico es un proceso complejo, en el cual confluyen numerosos factores que pueden provocar aumento de los niveles de ERO, generan un cuadro de EO que puede afectar el resultado



final de la cirugía, pero si se traza una estrategia que utilice anestésicos con acción protectora contra el EO se pueden obtener mejores resultados en el proceso quirúrgico. Se debe tener en cuenta que algunos anestésicos generales, como los inhalados, provocan EO, el cual depende del tiempo de exposición, por tanto, si se debe hacer una intervención quirúrgica de gran magnitud, que se extienda en el tiempo, el uso de anestésicos intravenosos pudiera ser una opción viable y más inocua.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kundovi A, Rašić D, Popović D, Peraica M, Popoić L, Crnjar K. Oxidative stress under general intravenous and inhalation anaesthesia. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2022; 71(3):169-77. DOI: 10.2478/aiht-2020-71-3437
2. Martín Velasco AI. Respuesta de las gonadotropinas al estrés: papel de las catecolaminas [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Ciencias Médicas; 2019 [acceso: 18/11/2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/3960/18/11/2022>.
3. Fernández Alvarez N. Efectos antiinflamatorios de los anestésicos intravenosos y su implicación clínica en pacientes sometidos a cirugía mayor [Tesis de maestría]. Costa Rica: Universitaria Rodrigo Facio, Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud; 2020 [acceso: 18/11/2022]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10669/82097>
4. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 [acceso: 18/11/2022]; 20(10):2407. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/10/2407>
5. Corpa Arenas JM. Relato de un conflicto global a escala microscópica: la respuesta inflamatoria frente a patógenos: Inauguración Curso Académico 2018-2019. Madrid: Universidad San Pablo; 2018. [acceso: 18/11/2022]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.ceu.es/handle/10637/10090>
6. Guzmán Martínez JK, Vasallo Comendeiro VJ, Abreu Brioso GL. Estrés oxidativo durante el acto anestésico-quirúrgico. *Rev Cubana Anestesiología y Reanimación*. 2022 [acceso: 18/11/2022]; 21(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revanestesia.sld.cu/index.php/anestRean/article/view/824>



7. Nociti JR, Sergio M, Zuculotto E, Leaes L, Delbin A. Clínicas da Indução Anestésica e da Intubação Traqueal com Propofol. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2020 [acceso: 18/11/2022]; 40(6):385-90. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-198042>
8. Fernández Álvarez N. Efectos antiinflamatorios de los anestésicos intravenosos y su implicación clínica en pacientes sometidos a cirugía mayor [Tesis de maestría]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2020 [acceso: 18/11/2022]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10669/82097>
9. Mesut E, Demiraran Y, Yildirim A H, Sezen G, Iskender A, Karagoz I, et al. Comparación de los efectos de la perfusión de sevoflurano, desflurano y del propofol sobre el sistema oxidante/antioxidante durante la anestesia general. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2015; 65(1):68-72. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.05.004
10. Salazar LK, Abad Torrent A. Ketamina y su indicación en el dolor agudo postoperatorio. *Revista electrónica Anestesia R*. 2018 [acceso: 18/11/2022]; 10(4):1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8425810>
11. Hatipoglu S, Yildiz H, Bulbuloglu E, Coskuner I, Kurutas EB. Protective effects of intravenous anesthetics on kidney tissue in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(12):3320–6. DOI: 10.3748/wjg.v20.i124
12. Sánchez Porras R, Kendar M, Zerelles R, Geyer M, Trenado C, Harting J, et al. Eighteen-hour inhibitory effect of s-ketamine on potassium and ischemia induced spreading depolarizations in the gyrencephalic swine brain. *Neuropharmacology*. 2022; 216:109176. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109176
13. Moritz Duarte R, Duarte Trias P. Infecção em Pacientes com Traumatismo Cranioencefálico Fazendo Uso de Tiopental. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2020 [acceso: 19/11/2022]; 41(2):133-7. Disponible en: <https://www.bjansba.org/article/5e498b960aec5119028b46e9/pdf/rba-41-2-133.pdf>
14. Cárdenas Torres Y, Redondo Gomez Z, Segura Llanes N. Factores perioperatorios, inmunidad y recurrencia del cáncer. *Rev Cuba Anestesiol Reanim*. 2020 [acceso: 19/11/2022]; 19(3):e606. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182020000300012&lng=es



15. Cayón Blanco M, Vidal Suárez A, Ballesteros Martín-Portugués A. Insuficiencia suprarrenal. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020; 13(19):1049-60. DOI: 10.1016/j.med.2020.10.010
16. Li R, Fan L, Ma F, Cao Y, Gao J, Liu H, Li Y. Effect of etomidate on the oxidative stress response and levels of inflammatory factors from ischemia-reperfusion injury after tibial fracture surgery. *Exp Ther Med*. 2018; 13(3):971-5. DOI: 10.3892/etm.2017.4037
17. Manzo García I. Análisis de costo-efectividad entre dexmedetomidina intranasal y midazolam oral como premedicación en paciente pediátrico sometido a cirugía electiva [Tesis para obtener el título de especialista en Anestesiología]. Veracruz: Universidad Veracruzana, Facultad de Ciencias Médicas; 2017 [acceso: 19/11/2022]. Disponible en: <http://cdigital.uv.mx/handle/1944/49202>
18. Beltrán González AN. Modulación de los receptores GABA A α 1 por especies reactivas del oxígeno y benzodiazepinas [Tesis Doctoral]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2014 [acceso: 19/11/2022]. Disponible en: http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n5761_BeltranGonzalez
19. Liu JY, Guo F, Wu HL, Wang Y, Liu JS. Midazolam anesthesia protects neuronal cells from oxidative stress-induced death via activation of the JNK-ERK pathway. *Mol Med Rep*. 2017; 15(1):169-79. DOI: 10.3892/mmr.2016.6031
20. Harkouk, H. Farmacología de los opioides. EMC-Anestesia-Reanimación. 2018 [acceso: 19/11/2022]; 44(2):1-24. DOI: 10.13140/RG.2.1.4839.4324
21. Torregroza C, Raupach A, Feige K, et al. Perioperative cardioprotection of opioid: general mechanisms and pharmacological approaches. *Anesthesia & Analgesia*. 2020 [acceso: 19/11/2022]; 131(6):1765-80. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ane/2020/00000131/00000006/art00029>
22. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones*. 2005 [acceso: 19/11/2022]; 17(2):21-40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122022016.pdf>
23. Tardelli MA, Munechika M, Iwata N M, Falcao N. Avaliação clínica do isoflurano. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2022 [acceso: 19/11/2022]; 38(4):277-81. Disponible en: <https://www.bjan-sba.org/article/5e498b5e0aec5119028b45e7>



24. Peng Y, Ying D, Haibo Z, Haoran X, Chunlin T, Xuejun Z. Comparison of inflammatory markers between the sevoflurane and isoflurane anesthesia in a rat model of liver ischemia/reperfusion injury. Elsevier. 2019; 51(6): 2071-75. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.04.022
25. Braz MG, Braz LG, Barbosa BS, Giacobino J, Orosz JEB, Salvadori DMF, et al. DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia. Mutat Res. 2011; 726(2):51-4. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2011.09.007
26. Fernández Alcantud J, Carretero PS, Roca AP, Perez ER. Inducción anestésica con sevoflurano libre de óxido nitroso en pediatría. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2018 [acceso: 19/11/22]; 55(2):69-74. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034935608705127>
27. Cukurova Z, Cetingok H, Ozturk S, Gedikbasi A, Hergunsel O, Ozturk D, et al. DNA damage effects of inhalation anesthetics in human bronchoalveolar cells. Medicine (Baltimore). 2019 [acceso: 19/11/2022]; 98(32):e16518. DOI: 10.1097/MD.00000000000016518
28. Nogueira FR, Braz LG, Souza KM, Aun AG, Arruda NM, Carvalho LR, et al. Comparison of DNA damage and oxidative stress in patients anesthetized with desflurane associated or not with nitrous oxide: A prospective randomized clinical trial. Anesth Analg. 2018 [acceso: 19/11/2022]; 126(11):98205. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002729
29. Kaye AD, Fox CJ, Padnos IW, Ehrhardt KP, Diaz JH, Cornett EM, et al. Pharmacologic considerations of anesthetic agents in pediatric patients: A comprehensive review. Anesthesiol Clin. 2017; 35(2):e73-e94. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.01.012
30. Senoner T, Velik-Salchner C, Luckner G, Tauber H. Anesthesia-Induced Oxidative Stress: Are There Differences between Intravenous and Inhaled Anesthetics? Oxid Med Cell Longev. 2021; 2021:8782387. DOI: 10.1155/2021/8782387
31. White PF, Elvir Lazo OL. El óxido nitroso-un adyuvante rentable para anestesia general. Colombian Journal of Anesthesiology. 2005; 33(4):289-90. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472005000400010&lng=en



32. Wrońska-Nofer T, Nofer JR, Jajte J, Dziubałtowska E, Szymczak W, Krajewski W, et al. Oxidative DNA damage and oxidative stress in subjects occupation ally exposed to nitrous oxide (N₂O). *Mutat Res.* 2012; 731(1-2):58–63. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.010
33. Myles PS, Chan MTV, Kaye DM, McIlroy DR, Lau CW, Symons JA, et al. Effect of nitrous oxide anesthesia on plasma homocysteine and endothelial function. *Anesthesiology.* 2008; 109(4):657–63. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31818629db

Conflictos de interés

Los autores plantean que no existen conflictos de interés.