



El estrés oxidativo en el perioperatorio: implicaciones clínicas

Oxidative stress in the perioperative period: clinical implications

Dr. Pastor Luna-Ortiz,* Dr. Santiago Pilar-Báez,†
Dr. Marco Fabio Lazcano-Vázquez,§ Dr. Martín Martínez-Rosas¶

Citar como: Luna-Ortiz P, Pilar-Báez S, Lazcano-Vázquez MF, Martínez-Rosas M. El estrés oxidativo en el perioperatorio: implicaciones clínicas. Rev Mex Anestesiología. 2024; 47 (1): 23-29. <https://dx.doi.org/10.35366/114093>

RESUMEN. El trauma de la cirugía altera la homeostasis y desarrolla complicaciones en el postoperatorio, particularmente en los pacientes de alto riesgo. Las respuestas al estrés quirúrgico se producen por un proceso inflamatorio agudo y por un estado de desbalance entre los niveles de moléculas prooxidantes y la actividad de los sistemas antioxidantes conocido como estrés oxidativo (EOx). Estos dos mecanismos subyacen a las complicaciones en el perioperatorio. Por otro lado, las complicaciones pueden disminuirse con el manejo anestésico adecuado, ya que algunos anestésicos presentan capacidad antioxidante. El EOx puede tener un impacto negativo en todas las formas de cirugía mayor, particularmente en los pacientes de edad avanzada y con comorbilidades, por lo que es importante disminuir o evitar este fenómeno. El objetivo de esta revisión es presentar brevemente el concepto y las bases celulares del EOx y su relación con las complicaciones más comunes en el perioperatorio de cirugía cardíaca y no cardíaca, así como la determinación cuantitativa del nivel de EOx mediante biomarcadores séricos. Además, se revisa el efecto de los anestésicos sobre el EOx y el uso de terapias antioxidantes en la prevención de las complicaciones postoperatorias inducidas por el EOx.

ABSTRACT. The trauma of surgery induces systemic stress that alters homeostasis and develops postoperative complications, particularly in high-risk patients. Surgical stress is produced by an acute inflammatory process and by the imbalance between the levels of pro-oxidant molecules and the activity of antioxidant systems. This imbalance is known as oxidative stress (OS). These two mechanisms underlie perioperative complications are reduced with anaesthetic management since some anaesthetics have antioxidant capacity. OS could negatively impact all forms of major surgery, particularly in elderly patients and patients with comorbidities. This review aims to present the concept and cellular bases of OS and its relationship with the most common complications in the perioperative period of cardiac and non-cardiac surgery, as well as the quantitative determination of the level of OS through serum biomarkers. Furthermore, the effect of anaesthetics on OS and the use of antioxidant therapies in preventing postoperative complications induced by OS are reviewed.

Abreviaturas:

dROM = derivados de metabolitos oxigenados reactivos.
EOx = estrés oxidativo.
ERN = especies reactivas de nitrógeno.
ERO = especies reactivas de oxígeno.
FAPO = fibrilación auricular postoperatoria.
GSH = glutatión reducido.
HAS = hipertensión arterial sistémica.
I/R = isquemia-reperusión.
NAC = N-acetilcisteína.
NF-κB = factor de necrosis tumoral kappa B.
SOD = superóxido dismutasa.
TIVA = anestesia total intravenosa.
U Carr = unidades Carratelli.

Palabras clave:

cirugía, estrés oxidativo, perioperatorio, índice de estrés oxidativo, terapia antioxidante.

Keywords:

surgery, oxidative stress, perioperative, oxidative stress index, antioxidant therapy.

* Departamento de Anestesia, American British Cowdray Medical Center (Hospital ABC). México.
† Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. México.
§ Universidad Autónoma Metropolitana. México.
¶ Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

Correspondencia:

Dr. Martín Martínez-Rosas

E-mail: martin.martinez@cardiologia.org.mx

Recibido: 05-10-2023

Aceptado: 14-12-2023

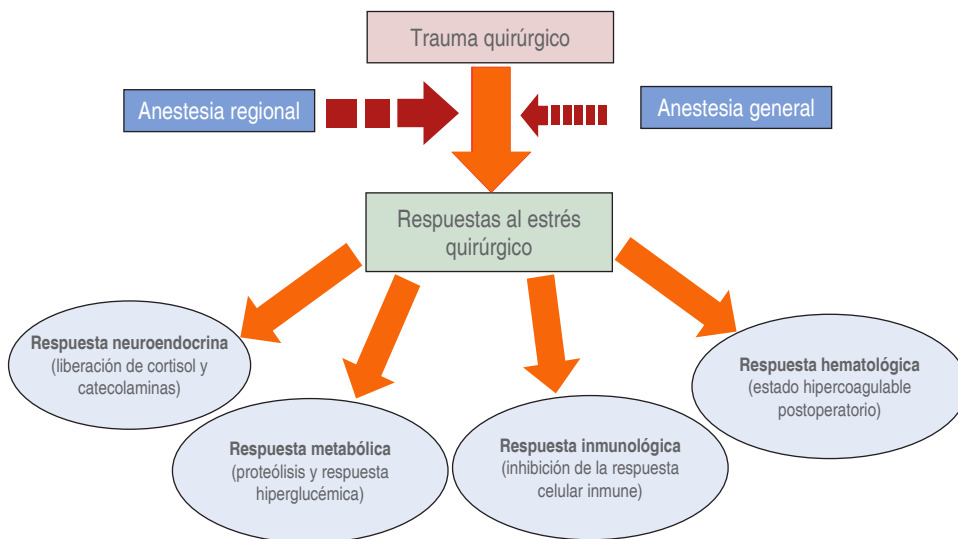
INTRODUCCIÓN

El trauma de la cirugía induce respuestas de estrés sistémico que alteran la homeostasis y puede desarrollar complicaciones en el perioperatorio^(1,2). En su conjunto, estas respuestas producen complicaciones postoperatorias, en particular en los pacientes de alto riesgo. Los anestésicos tienen la capacidad de disminuir el estrés quirúrgico tanto con anestesia general como con la regional (*Figura 1*). A nivel celular existen dos componentes esenciales en las respuestas al estrés quirúrgico: el proceso inflamatorio y el estrés oxidativo (EOx). Ambos procesos parecen ser comunes a diversas com-



Figura 1:

Niveles de respuesta al estrés quirúrgico. Se muestra la relación entre el trauma quirúrgico y las respuestas multisistémicas. Los anestésicos pueden disminuir estas respuestas, siendo la anestesia regional más efectiva que la general.



plicaciones posteriores a la cirugía⁽³⁻⁵⁾. El EOX se define como el desequilibrio entre la producción de moléculas prooxidantes como los radicales libres y la capacidad del organismo para inactivarlas a través de sus mecanismos antioxidantes. El EOX interrumpe la señalización y el control del equilibrio óxido-reducción celular, lo que lleva a alteraciones en los mecanismos homeostáticos.

El objetivo de esta revisión es presentar las bases celulares del EOX y su relación con las complicaciones más comunes en el perioperatorio de cirugía cardíaca y no cardíaca, así como la determinación cuantitativa del nivel de EOX mediante el uso de biomarcadores. Finalmente, se revisa el efecto de los anestésicos y la terapia antioxidante en la prevención de las complicaciones postoperatorias inducidas por el EOX.

EL CONCEPTO DE ESTRÉS OXIDATIVO

La mayor parte de los seres vivos utilizan oxígeno (O₂) para respirar y obtener la máxima cantidad de energía. Sin embargo, el O₂ también es fuente de intermediarios parcialmente reducidos que presentan alta reactividad conocidos como radicales libres que son potencialmente dañinos. A nivel celular, estas moléculas pueden derivarse del O₂ y del N₂. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) incluyen al anión superóxido (O₂⁻), hidroxilo (-OH), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), así como otros oxiradicales. Las especies reactivas de nitrógeno (ERN) incluyen al anión peroxinitrito (ONOO⁻) y el anhídrido nitroso (N₂O₃). El desbalance entre las moléculas prooxidantes y los sistemas antioxidantes celulares a favor de las prooxidantes, causan el envejecimiento, diversas enfermedades y las complicaciones perioperatorias (Figura 2)⁽⁶⁾. Los sistemas antioxidantes incluyen, entre otros, enzimas como superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa.

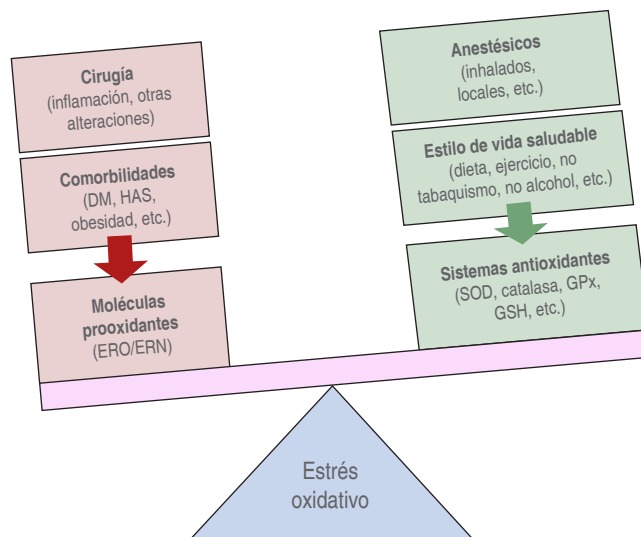


Figura 2: Condiciones que regulan el estrés oxidativo durante la cirugía. El desequilibrio a favor de las moléculas prooxidantes (ERO/ERN) que superan la capacidad de los sistemas antioxidantes genera daño celular. Los anestésicos pueden modificar este equilibrio. DM = diabetes mellitus. HAS = hipertensión arterial sistémica. SOD = superóxido dismutasa. GPx = glutatión peroxidasa. GSH = glutatión reducido.

Además, incluyen moléculas reductoras no enzimáticas como el glutatión reducido (GSH), el β-caroteno, la vitamina C, el dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADH), la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), el dinucleótido de flavina adenina reducido (FADH₂), entre las más importantes^(6,7).

Las ERO y las ERN se forman como resultado del metabolismo celular normal y aumenta su producción en procesos patológicos⁽⁸⁾. El desequilibrio en los niveles de estos radicales

libres tiene efectos deletéreos en los lípidos, las proteínas y el ADN^(8,9). El grado de desequilibrio óxido-reducción se asocia de manera directa con varias patologías, como enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y envejecimiento (Figura 2).

En el corazón, la sobreproducción de ERO y el EOx se consideran características comunes de diversas enfermedades cardíacas: de la lesión por isquemia-reperfusión (I/R), de la cardiomiopatía inducida por fármacos, de la insuficiencia cardíaca, de la hipertensión arterial sistémica (HAS), entre otras⁽¹⁰⁾. Las ERO alteran directamente la función eléctrica y contráctil del cardiomiocito, modificando las proteínas del acoplamiento excitación-contracción.

EL ESTRÉS OXIDATIVO EN LA EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Entre las condiciones que favorecen la producción de ERO y aumentan la posibilidad de generar EOx, existen varias que son previas a la cirugía y que tienen que ver con el estilo de vida del paciente y las comorbilidades⁽¹¹⁾ (Figura 3). Estas condiciones deben considerarse en la medida de lo posible para disminuir el EOx en el perioperatorio, ya que están relacionadas con la enfermedad vascular y la alteración de la actividad vasomotora.

EL ESTRÉS OXIDATIVO PERIOPERATORIO Y SU MEDICIÓN

El EOx postoperatorio depende de la complejidad de la cirugía, la técnica usada, la secuela de inflamación y la lesión

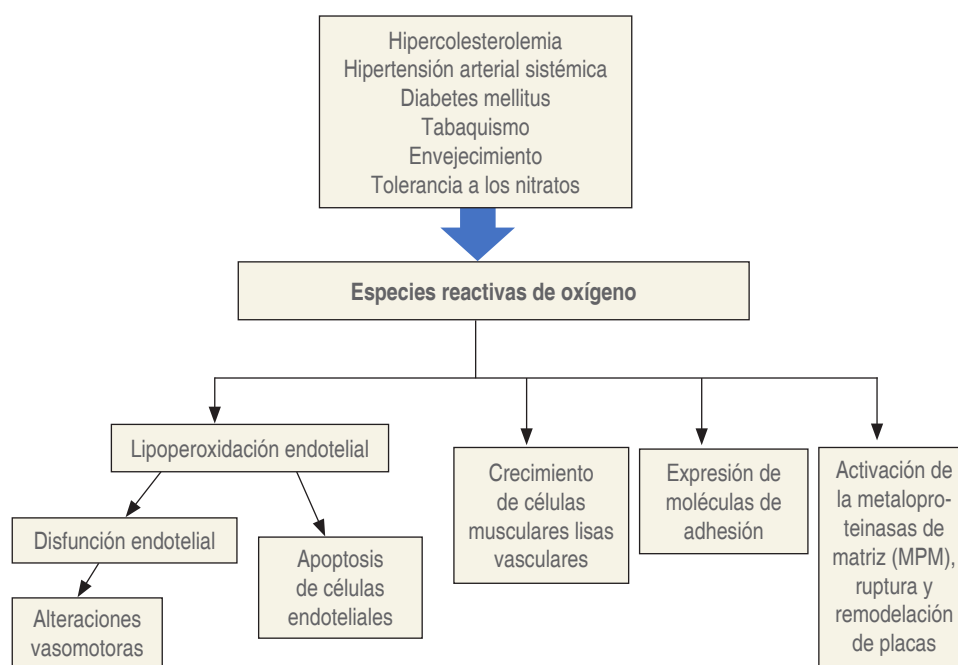
por I/R. La inflamación y el EOx que son aumentados por la lesión de I/R, producen diversas alteraciones (Figura 4). En las cirugías más complejas se han encontrado mayores niveles de EOx comparado con las menos invasivas. Esto ha sido demostrado, por ejemplo, en cirugía de aneurismas de aorta abdominal endovascular comparado con cirugía abierta^(12,13) y en cirugía de coronarias con bomba y sin bomba de circulación extracorpórea^(14,15). En un estudio de 132 pacientes que tuvieron ventilación de un solo pulmón (VUSP), la duración de la VUSP correlaciona con el grado de EOx detectado⁽¹⁶⁾. Es posible que el aumento en el EOx sea un factor que contribuya a la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos mayores. Por esta razón, es recomendable un enfoque integral dirigido a reducir el EOx para mejorar los resultados clínicos.

Además, el trauma quirúrgico produce en algunos casos lesión por I/R que aumentan el EOx⁽¹⁷⁾. La lesión por I/R en el perioperatorio ocurre mayormente en trasplantes de órganos, cirugía cardíaca, cirugía hepática y de ortopedia al utilizar torniquetes en las extremidades y pinzamientos vasculares. La I/R induce un aumento en la liberación de ERO que lleva EOx^(18,19). El EOx inducido por la I/R se correlaciona con la lesión tisular, retardo en la cicatrización y otras complicaciones postoperatorias.

En general es importante determinar el nivel del EOx en el perioperatorio. El índice de EOx propuesto por Vassalle y colaboradores, en 2008⁽²⁰⁾, ha demostrado ser un buen cálculo de la relación entre los componentes oxidativos/antioxidantes en el plasma. Para la medición, se utiliza la técnica dROM (derivados de metabolitos oxigenados reactivos) que mide

Figura 3:

Evaluación preoperatoria de las condiciones que favorecen el estrés oxidativo en el perioperatorio. Condiciones relacionadas con el estilo de vida y comorbilidades del paciente que deben considerarse en la evaluación preoperatoria. Estas condiciones favorecen la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales llevan a disfunción endotelial, a alteración vasomotora y a otras alteraciones de los vasos sanguíneos.



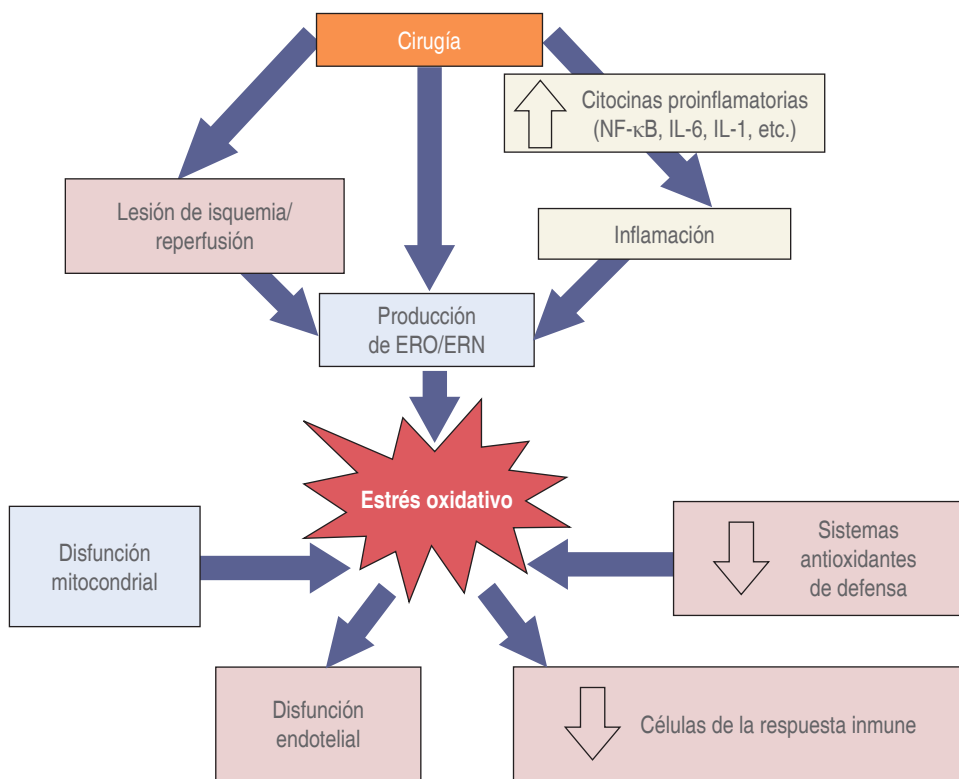


Figura 4:

Una visión panorámica de los mecanismos fisiopatológicos durante la cirugía. La cirugía causa inflamación, estrés oxidativo y lesión por isquemia-reperfusión. Estas respuestas producen alteraciones a diversos niveles que finalmente llevan a la disfunción endotelial que es causa de otras alteraciones durante el perioperatorio. ERO/ERN = especies reactivas de oxígeno/especies reactivas de nitrógeno.

los hidroperóxidos (ROOH) en plasma en unidades Carratelli (U. Carr)⁽²⁰⁾. La actividad antioxidante se calcula utilizando un procedimiento llamado OXY (*adsorbent test*)⁽²⁰⁾; ambos métodos son automatizados y comerciales. El rango normal es 250-300 U. Carr, valores superiores a 340 U. Carr son indicativos de EOx en el paciente^(21,22).

EFFECTOS DE LA ANESTESIA SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL USO DE TERAPIAS ANTIOXIDANTES

En la sala de operaciones, los anestesiólogos pueden personalizar el manejo anestésico de cada paciente para reducir las complicaciones postoperatorias debidas al EOx. La reducción de las complicaciones se puede conseguir a través de una cuidadosa selección de los agentes anestésicos, las técnicas a utilizar y el manejo de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) adecuadas. Algunos anestésicos presentan capacidad antioxidante intrínseca, mientras que otros tienen efectos pleiotrópicos (efectos sobre otros sistemas para inhibir la respuesta oxidativa). Recientemente, se ha propuesto el uso de terapias antioxidantes para disminuir el EOx en el perioperatorio. Por otro lado, se ha reportado que el uso de la anestesia con bajos flujos en el perioperatorio, especialmente en los pacientes con comorbilidades, puede reducir la lesión oxidativa en el postoperatorio y acelerar el proceso de recuperación. La anestesia

con bajo flujo y sevoflurano no crea ninguna diferencia en los parámetros hemodinámicos, por lo tanto, se puede usar con seguridad⁽²³⁾. Por otro lado, en el postoperatorio de cirugía cardíaca y no cardíaca, diversos estudios han demostrado resultados promisorios del manejo anestésico preventivo del EOx⁽²⁴⁻²⁶⁾. Para esto hay que considerar los efectos específicos oxidantes y antioxidantes de los agentes anestésicos^(2,27,28). La mayoría de los anestésicos intravenosos tienen propiedades antioxidantes, mientras que los inhalados aumentan el EOx temporalmente en los procedimientos quirúrgicos de larga duración en cirugías de alto riesgo^(27,28). Por ejemplo, la anestesia administrada con desflurano-fentanyl u óxido nítrico aumenta el EOx, el nivel de malondialdehído (MDA), el contenido de carbonilo en las proteínas e inhibe los mecanismos de defensa antioxidante⁽²⁹⁾. En los procedimientos cortos, los anestésicos inhalados como el sevoflurano no aumentan el EOx^(2,27,28). Algunos estudios reportan efectos benéficos de anestésicos con actividad antioxidante como el propofol. Este agente puede disminuir los marcadores de inflamación asociados con la circulación extracorpórea y la lipoperoxidación en adultos⁽³⁰⁾. En niños sometidos a cirugía cardíaca, el uso del propofol produce menos tiempo de extubación después de la cirugía, además aumenta la actividad de la enzima antioxidante SOD y baja las concentraciones de citocinas proinflamatorias como la IL-6 durante la circulación extracorpórea y después de retirar el pinzamiento de aorta⁽³¹⁾.

Está demostrado que el propofol induce una menor infiltración de células inflamatorias y una expresión más baja del factor de necrosis tumoral kappa B (NF- κ B) en el tejido miocárdico después de la circulación extracorpórea⁽³¹⁾. Por otro lado, la ketamina ha demostrado que causa disfunción mitocondrial y aumento en los niveles de EOX regional y global en el cerebro y en el hígado^(32,33). La técnica de anestesia total intravenosa (TIVA) presenta una mejor actividad antioxidante que los anestésicos volátiles inhalados. La TIVA disminuye los marcadores de EOX en cirugías de ortopedia, torácica y cirugía general⁽³⁴⁾. Comparada con la anestesia inhalada, la TIVA tiene menos efectos en la función inmune y en el EOX en cirugías laparoscópicas y controla más efectivamente la respuesta inflamatoria, acompañada de incidencia más baja de reacciones adversas⁽³⁵⁾.

Los anestesiólogos se ubican en una posición única para prevenir el EOX, usando preferentemente agentes anestésicos que lo reduzcan y se logren mejores resultados clínicos con pocas complicaciones postoperatorias.

TERAPIAS ANTIOXIDANTES

El concepto de «antioxidante biológico» se refiere a cualquier compuesto que, cuando está presente a una menor concentración que la de un sustrato oxidable, es capaz de retrasar o impedir la oxidación del sustrato⁽³⁶⁾. Múltiples estudios han valorado el potencial de las terapias antioxidantes con fármacos no anestésicos: N-acetilcisteína (NAC), estatinas, metformina, resveratrol, melatonina, vitaminas E y C, ácidos grasos omega 3, entre otros.

La NAC ha sido probada extensamente ya que elimina las ERO y baja los niveles del marcador de EOX, MDA. En un estudio en 40 pacientes sometidos a cirugía de las arterias coronarias con circulación extracorpórea y paro cardiopléjico, la NAC (20 mg/kg) demostró que atenúa el EOX⁽³⁷⁾. Rodríguez y colaboradores⁽³⁸⁾ reportaron que la NAC como aditivo de la cardioplejía sanguínea en pacientes sometidos a cirugía cardíaca puede reducir el EOX y la activación endotelial coronaria. La infusión de NAC provee protección cardíaca al disminuir los niveles de ERO y las concentraciones postoperatorias de marcadores de daño miocárdico (troponina I cardíaca, creatina fosfoquinasa MB) y de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva para reparación de aneurisma de la aorta abdominal⁽³⁹⁾. Aún se requieren más estudios para establecer el uso sistematizado de la NAC para inhibir el EOX; sin embargo, hasta ahora representa una opción viable y segura.

Las estatinas han demostrado que reducen los eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo^(40,41). El estudio ARMYDA-3 (*Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery*) demostró que el tratamiento con atorvastatina previo a la cirugía cardíaca y continuado en

el postoperatorio, disminuye significativamente la incidencia de fibrilación auricular postoperatoria (FAPO)⁽⁴²⁾. En el caso de la metformina, se ha demostrado un efecto protector en pacientes diabéticos contra la lesión por I/R, ya que produce una reducción en la formación de ERO durante la fase de reperfusión⁽⁴³⁾. De manera similar, se ha observado que el resveratrol presenta propiedades antiinflamatorias y anti-EOX⁽⁴⁴⁾.

La melatonina es otro compuesto con propiedades antioxidantes que ha demostrado efectos benéficos adicionales como ansiólisis, alivio del dolor, prevención de delirio y efectos antiinflamatorios^(45,46). Por su parte, el telmisartán es un fármaco con efectos pleiotrópicos que inhiben el EOX⁽⁴⁷⁾.

Estudios clínicos han demostrado el potencial benéfico del uso de suplementos antioxidantes exógenos como la vitamina C y la vitamina E. Ambas vitaminas reducen la FAPO y la lesión renal aguda^(48,49). El tratamiento antioxidante con NAC y con vitamina C reduce la mortalidad y los eventos adversos en pacientes quirúrgicos⁽⁵⁰⁾. La administración de vitaminas y de ácidos grasos omega 3 reduce el EOX, lo que contribuye a la prevención de la FAPO en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁽⁵¹⁾. Brown y asociados⁽⁵²⁾ estudiaron el efecto de la vitamina E y vitamina C en el trasplante de páncreas y mostraron una disminución significativa en las expresiones inflamatorias y oxidativas. Moon y colaboradores⁽⁵³⁾ realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado con 132 pacientes programadas para cirugía ginecológica. El estudio mostró requerimientos de opiáceo significativamente más bajos en los grupos que recibieron vitamina C. Jeon y su equipo⁽⁵⁴⁾ estudiaron 100 pacientes sometidos a colectomía laparoscópica que recibieron vitamina C intravenosa inmediatamente después de la inducción de la anestesia. El resultado fue disminución en los requerimientos de morfina dos horas después de la cirugía en pacientes que habían recibido terapia con antioxidantes, así como menor escala de dolor a las 24 horas.

Las evidencias cada vez son mayores a favor de aprovechar las ventajas de las terapias antioxidantes en la clínica utilizando fármacos no anestésicos que constituyen una estrategia de bajo riesgo y muy alto potencial benéfico.

CONCLUSIONES

El trauma de la cirugía induce una respuesta de estrés sistémico en la que subyacen procesos inflamatorios y un aumento en los niveles de ERO que llevan a EOX. El EOX desencadenado ha sido correlacionado estrechamente con la extensión del procedimiento quirúrgico y está relacionado con resultados clínicos adversos y aumento en las complicaciones postoperatorias. En la actualidad, el aumento en la edad de los pacientes que se someten a cirugías lleva implícita una probabilidad mayor de deterioro, además de la polifarmacia y las comorbilidades que se presentan. De manera que los anestesiólogos enfrentan un reto para evitar las

complicaciones, en particular las producidas por el EOx. En este escenario se requiere, por lo tanto, implementar técnicas para determinar biomarcadores séricos que indiquen el grado de EOx. Algunos agentes anestésicos tienen el potencial de inducir EOx y otros presentan efecto antioxidante significativo como lo demuestran estudios en la práctica clínica. Dado el

impacto que los anestesiólogos pueden dar en la seguridad del paciente, es importante controlar el EOx inducido por la anestesia. La recuperación postoperatoria depende del grado de EOx desarrollado previamente. La reducción del EOx con agentes farmacológicos antioxidantes puede ser efectiva para disminuir las complicaciones en el postoperatorio.

REFERENCIAS

1. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:21S-9S. doi: 10.1177/0148607113496117.
2. Stevens JL, Feelisch M, Martin DS. Perioperative oxidative stress: An unseen enemy. *Anesth Analg.* 2019;129:1749-1760.
3. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015;53:99-104.
4. Schwarz C, Fitschek F, Bar-Or D, Klaus DA, Tudor B, Fleischmann E, et al. Inflammatory response and oxidative stress during liver resection. *PLoS One.* 2017;12:e0185685. doi: 10.1371/journal.pone.0185685.
5. Cusack B, Buggy DJ. Anesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020;20:321-328. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.006.
6. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;86:715-748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
7. Jones DP. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015;5:71-79. doi: 10.1016/j.redox.2015.03.004.
8. Lushchak VI, Lushchak O. Interplay between reactive oxygen and nitrogen species in living organisms. *Chem Biol Interact.* 2021;349:109680. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109680.
9. Oyewole AO, Birch-Machin MA. Mitochondria-targeted antioxidants. *FASEB J.* 2015;29:4766-4771. doi: 10.1096/fj.15-275404.
10. Kietzmann T, Petry A, Shvetsova A, Gerhold JM, et al. The epigenetic landscape related to reactive oxygen species formation in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2017;174:1533-1554.
11. Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, Newby DE, et al. Oxidative stress and cardiovascular risk: obesity, diabetes, smoking, and pollution: part 3 of a 3-part series. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:230-251.
12. Aivatidi C, Vourliotakis G, Georgopoulos S, Sigala F, et al. Oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair—biomarkers and antioxidant's protective effect: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15:245-252.
13. Arsalani-Zadeh R, Ullah S, Khan S, MacFie J. Oxidative stress in laparoscopic versus open abdominal surgery: a systematic review. *J Surg Res.* 2011;169:e59-e68.
14. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:260-269.
15. Gerritsen WB, van Boven WJ, Driessen AH, Haas FJ, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:923-929.
16. Misthos P, Katsaragakis S, Theodorou D, Milingos N, Skottis I. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:591-595.
17. Baysal Z, Togrul T, Aksoy N, Cengiz M, et al. Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1367-1370. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.11.031.
18. Smith TO, Hing CB. Is a tourniquet beneficial in total knee replacement surgery? A meta-analysis and systematic review. *Knee.* 2010;17:141-147.
19. Toro-Pérez J, Rodrigo R. Contribution of oxidative stress in the mechanisms of postoperative complications and multiple organ dysfunction syndrome. *Redox Rep.* 2021;26:35-44.
20. Vassalle C. An easy and reliable automated method to estimate oxidative stress in the clinical setting. *Methods Mol Biol.* 2008;477:31-39.
21. Pigazzani F, Gorni D, Dyar KA, Pedrelli M, et al. The prognostic value of derivatives-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) for cardiovascular disease events and mortality: a review. *Antioxidants (Basel).* 2022;11:1541. doi: 10.3390/antiox11081541.
22. Gaggini M, Sabatino L, Vassalle C. Conventional and innovative methods to assess oxidative stress biomarkers in the clinical cardiovascular setting. *Biotechniques.* 2020;68:223-231. doi: 10.2144/btn-2019-0138.
23. Kasikara H, Dumanli Ozcan AT, Bicer CK, et al. The effect of low flow anesthesia with sevoflurane on oxidative status: A prospective, randomized study. *Saudi Med J.* 2022;43:227-235.
24. Akin F, Kozanhan B, Deniz CD, Sahin O, et al. Effects of the anesthesia technique used during cesarean section on maternal-neonatal thiol disulfide homeostasis. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85:1175-1183.
25. Kaya-Ugur B, Erkuclu I, Saracaloglu A, Geyik AM, et al. Comparison of serum dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels of total intravenous vs inhaled anaesthesia in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14485.
26. Tsuchiya M, Shiimoto K, Mizutani K, Fujioka K, Yamada T, et al. Reduction of oxidative stress a key for enhanced postoperative recovery with fewer complications in esophageal surgery patients: randomized control trial to investigate therapeutic impact of anesthesia management and usefulness of simple blood test for prediction of high-risk patients. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e12845.
27. Kundovic SA, Rasic D, Popovic L. Oxidative stress under general intravenous and inhalation anaesthesia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2020;71:169-177.
28. Li Volti G, Basile F, Murabito P, Galvano F, et al. Antioxidant properties of anesthetics: the biochemist, the surgeon and the anesthetist. *Clin Ter.* 2008;159:463-469.
29. Sivaci R, Kahraman A, Serteser M, Sahin DA, Dilek ON. Cytotoxic effects of volatile anesthetics with free radicals undergoing laparoscopic surgery. *Clin Biochem.* 2006;39:293-298.
30. Zhang SH, Wang SY, Yao SL. Antioxidative effect of propofol during cardiopulmonary bypass in adults. *Acta Pharmacol Sin.* 2004;25:334-340.
31. Xia WF, Liu Y, Zhou QS, Tang QZ, Zou HD. Protective effect of propofol and its relation to postoperation recovery in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol.* 2011;32:940-946.
32. Venancio C, Félix L, Almeida V, et al. Acute ketamine impairs mitochondrial function and promotes superoxide dismutase activity in the rat brain. *Anesth Analg.* 2015;120:320-328.
33. Kalkan Y, Tomak Y, Altuner D, et al. Hepatic effects of ketamine administration for 2 weeks in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33:32-40.
34. Erturk E, Topaloglu S, Dohman D, et al. The comparison of the effects of sevoflurane inhalation anesthesia and intravenous propofol anesthesia on oxidative stress in one lung ventilation. *Biomed Res Int.* 2014;2014:360936.
35. 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.
36. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992;119:598-620.

37. Tossios P, Bloch W, Huebner A, Raji MR, Dodos F, Klass O, et al. N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1513-1520. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00968-1.
38. Rodrigues AJ, Evora PR, Bassetto S, Alves L Jr, et al. Blood cardioplegia with N-acetylcysteine may reduce coronary endothelial activation and myocardial oxidative stress. *Heart Surg Forum.* 2009;12:E44-E48. doi: 10.1532/HSF98.20081134.
39. Mahmoud KM, Ammar AS. Effect of N-acetylcysteine on cardiac injury and oxidative stress after abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:1015-1021. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02492.x.
40. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD008493. doi: 10.1002/14651858.CD008493.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD008493.
41. Shroff GR, Orlandi QG. Letter by Shroff and Orlandi regarding article, "Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After Cardiac Surgery) study". *Circulation.* 2007;115:e404; author reply e405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677708.
42. Liu A, Wu Q, Guo J, et al. Statins: adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther.* 2019;195:54-84.
43. Bridges HR, Jones AJ, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J.* 2014;462:475-487.
44. Chung JH, Manganiello V, Dyck JR. Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implications. *Trends Cell Biol.* 2012;22:546-554.
45. Mowafi HA, Ismail SA. Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2008;107:1422-1426.
46. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61:253-278.
47. Nakano A, Hattori Y, Aoki C, Jojima T, Kasai K. Telmisartan inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappaB activation independently of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Hypertens Res.* 2009;32:765-769.
48. Geng J, Qian J, Si W, Cheng H, Ji F, Shen Z. The clinical benefits of perioperative antioxidant vitamin therapy in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25:966-974. doi: 10.1093/icvts/ivx1178.
49. Ali- Hasan- Al- Saegh S, Mirhosseini SJ, Tahernejad M, Mahdavi P, Shahidzadeh A, Karimi-Bondarabadi AA, et al. Impact of antioxidant supplementations on cardio-renal protection in cardiac surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review. *Cardiovasc Ther.* 2016;34:360-370.
50. Pedersen SS, Fabritius ML, Kongebro EK, Meyhoff CS. Antioxidant treatment to reduce mortality and serious adverse events in adult surgical patients: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020. doi: 10.1111/aas.13752.
51. Petersen F, Rodrigo R, Richter M, Kostin S. The effects of polyunsaturated fatty acids and antioxidant vitamins on atrial oxidative stress, nitrotyrosine residues, and connexins following extracorporeal circulation in patients undergoing cardiac surgery. *Mol Cell Biochem.* 2017;433:27-40.
52. Brown ML, Braun M, Cicalese L, Rastellini C. Effect of perioperative antioxidant therapy on suboptimal islet transplantation in rats. *Transplant Proc.* 2005;37:217-219.
53. Moon S, Lim SH, Cho K, Kim MH, Lee W, Cho YH. The efficacy of vitamin C on postlaparoscopic shoulder pain: A double-blind randomized controlled trial. *Anesth. Pain Med.* 2019;14:202-207.
54. Jeon Y, Park JS, Moon S, Yeo J. Effect of intravenous high dose vitamin c on postoperative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag.* 2016;2016:9147279.