

# Evaluación de Parámetros Antioxidantes en Ratones Tratados con Sevoflurano \*

Francisco J. L. Bezerra<sup>1</sup>, Nilton Bezerra do Vale<sup>2</sup>, Bruno de Oliveira Macedo<sup>3</sup>, Adriana Augusto Rezende<sup>4</sup>,  
Maria das Graças Almeida<sup>4</sup>

## RESUMEN

Bezerra FJL, Vale NB, Macedo BO, Rezende AA, Almeida MG – Evaluación de Parámetros Antioxidantes en Ratones Tratados con Sevoflurano.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** El sevoflurano es un éter halogenado con flúor que sufre una biotransformación hepática a través del citocromo P450 2E1. Los éteres halogenados que sufren biotransformación por el P450 2E1, pueden generar especies reactivas del oxígeno (ERO) y promover el debilitamiento del sistema de defensa antioxidante. El objetivo de este trabajo fue investigar la relación entre la actividad de las enzimas antioxidantes eritrocitarias y el sevoflurano.

**MÉTODO:** Los animales fueron distribuidos en cuatro grupos: Grupo 1 control: apenas oxígeno a 100% (1 L.min<sup>-1</sup> por 60 minutos durante 5 días consecutivos); Grupo 2 – sevoflurano 4,0% en oxígeno a 100% (1 L.min<sup>-1</sup> por 60 minutos durante 5 días consecutivos); Grupo 3 – isoniazida (i.p.), 50 mg.kg<sup>-1</sup> de peso corporal /día, durante 4 días y enseguida tratados apenas con oxígeno a 100% (1 L.min<sup>-1</sup> por 60 minutos durante 5 días consecutivos); Grupo 4 – isoniazido por vía intraperitoneal en dosis de 50 mg.kg<sup>-1</sup> de peso corporal, diariamente durante 4 días, seguido de la administración del sevoflurano a 4,0% en oxígeno a 100% (1 L.min<sup>-1</sup> por 60 minutos durante 5 días). Después de 12 horas de la última exposición al sevoflurano, los animales se sacrificaron y la sangre se recolectó a través de la vena porta para el análisis de la actividad de las enzimas antioxidantes.

**RESULTADOS:** Aumento de la actividad específica de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, reducción de la actividad específica de la catalasis, principalmente en el grupo de animales pretratados con isoniazida y enseguida, tratados con sevoflurano. El glutatión peroxidasa no presentó ninguna alteración en su actividad.

**CONCLUSIONES:** La interacción del sevoflurano con inductores enzimáticos del citocromo P450 2E1 puede propiciar la instalación

del estrés oxidativo en el caso que la exposición se prolongue y sea repetitiva.

**Descriptor:** ANESTÉSICOS, Volátil: sevoflurano; ANIMALES: ratones; FÁRMACOS, Antioxidantes: isoniazida; METABOLISMO: citocromo P-450 CYP2E1, glucosa fosfato deshidrogenasa

## INTRODUCCIÓN

El sevoflurano (CH<sub>2</sub>F-O-CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-[trifluorometil] etil éter), es un agente anestésico inhalatorio halogenado con flúor de baja solubilidad sanguínea, y muy utilizado para la anestesia pediátrica y ambulatorial<sup>1</sup>. Su biotransformación, catalizada principalmente por la monooxigenasa citocromo P450, isoforma 2E1 (CYP2E1), es predominantemente hepática y ocurre en una baja extensión (2-5%) con relación a los demás agentes halogenados: halotano (20%), enflurano (2%), isoflurano (0,2%) y desflurano (9%)<sup>2</sup>. Las isoenzimas del citocromo constituyen una familia de hemoproteínas encontradas en la membrana del retículo endoplasmático de hepatocitos con funciones oxidativas y que son los responsables por la metabolización de xenobióticos. El metabolismo final de ese halogenado resulta en una producción del flúor inorgánico y del flúor orgánico, hexafluoroisopropanol (HFIP)<sup>3</sup>.

Las especies reactivas del oxígeno (ERO) son sustancias producidas durante la utilización del oxígeno por los organismos aeróbicos. Esas sustancias pueden reaccionar con moléculas orgánicas (DNA, lípidos, carbohidratos) y están implicadas en una serie de condiciones patológicas, como la arteriosclerosis, cáncer, envejecimiento y también en procesos fisiopatológicos como la inflamación, angiogénesis y apoptosis<sup>4-6</sup>. El aumento en la producción de ERO está asociado al cambio en el equilibrio intracelular oxidante/antioxidante, que puede causar consecuencias malignas para la homeostasis celular. Evolutivamente, las células crearon un sistema antioxidante que puede convertir las ERO en derivados inactivos. A través de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasis (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión (GSH), de los iones magnesio y zinc, de las vitaminas C y E, de los cofactores nicotinamida adenina difosfato (NADPH), además de proteínas tales como albúmina, ferritina y ceruloplasmina, las células logran librarse de las ERO<sup>7</sup>. El CYP2E1, enzima responsable por la biotransformación hepática del sevoflurano es capaz de producir ERO como el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) y el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) durante su ciclo catalítico<sup>8</sup>. La presencia de iones de hierro durante esa producción de O<sub>2</sub> es capaz de generar una ERO altamente reactiva llamada radical hidroxilo (OH)<sup>9</sup>.

\* Recibido del Departamento de Análisis Clínicos y Toxicológicos de la Facultad de Farmacia Universidad Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), RN

1. Anestesiólogo del Hospital Walfredo Gurgel; Máster en Ciencias Farmacéuticas  
2. Anestesiólogo de la Maternidad Januário Cicco; Profesor Doctor de la Asignatura de Anestesiología del Departamento de Cirugía del Centro de Ciencias de la Salud de la UFRN  
3. Terminando la Maestría del Programa de Postgrado en Ciencias Farmacéuticas de la UFRN  
4. Profesor y Doctor del Departamento de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia de la UFRN

Presentado el 15 de octubre de 2009

Aceptado para publicación el 24 de diciembre de 2009

Dirección para correspondencia:

Dr. Nilton Bezerra do Vale

Rua Gen. Gustavo Cordeiro de Farias, S/N

Petrópolis

59010-180 Natal, RN

E-mail: niltondovale@hotmail.com

Con relación a la acción oxidante del sevoflurano, algunos autores han sugerido que el sevoflurano es capaz de producir ERO como el radical hidroxilo (OH<sup>·</sup>), el radical anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)<sup>10</sup> y el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>, además de promover la lipoperoxidación<sup>12</sup>, debilitando el sistema de enzimas antioxidantes<sup>13</sup> en diversos tejidos. Se especula que el sevoflurano pueda ser capaz de alterar el flujo de los electrones a lo largo de la cadena respiratoria a nivel mitocondrial, generando la formación de ERO<sup>14</sup>.

Por otra parte, publicaciones recientes han abordado el fenómeno del preconditionamiento anestésico, en el cual una breve exposición previa al sevoflurano puede ser capaz de proteger el miocardio y otros órganos contra los efectos tisulares perjudiciales promovidos por el proceso de isquemia/reperfusión<sup>15,16</sup>.

Considerando la escasez de estudios sobre el sistema de defensa antioxidante después de múltiples exposiciones al sevoflurano, el presente trabajo tiene el objetivo de evaluar la actividad de enzimas antioxidantes en los eritrocitos de ratones Wistar tratados con sevoflurano, y sometidos o no a la inducción enzimática del CYP2E1 con isoniazida.

## MÉTODO

Se usaron 42 ratones machos Wistar pesando como promedio 280 g, con una edad de 90 días y que fueron mantenidos en jaulas con agua y con alimentos *ad libitum*, ciclo claro/oscuro de 12h en el criadero del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Ese estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Animal del Centro de Ciencias de la Salud de la UFRN. Los ratones fueron anestesiados en una cámara de vidrio de 3.200 cm<sup>3</sup> usando oxígeno 100% 1 L.min<sup>-1</sup>. El anestésico fue liberado a partir de un vaporizador calibrado HB44 (Abbott, Madison, WI). Después de 1 hora de exposición, los ratones recibieron oxígeno a 100% (1 L.min<sup>-1</sup>) hasta que se despertaron, y entonces se les colocó nuevamente en las jaulas. Se dividieron en cuatro grupos. En el Grupo 1, nueve animales (n = 9) recibieron oxígeno a 100%, a un rango de 1 L.min<sup>-1</sup> por 60 minutos, durante 5 días consecutivos. Los nueve animales (n = 9) del Grupo 2 recibieron sevoflurano 4% (1,8 CAM.h<sup>-1</sup>) en oxígeno a 100% a un rango de 1 L.min<sup>-1</sup> por 60 minutos durante 5 días consecutivos. Los seis animales (n = 6) del Grupo 3 recibieron isoniazida por vía intraperitoneal, 50 mg.kg<sup>-1</sup> de peso corporal/día, durante 4 días consecutivos y enseguida, fueron tratados apenas con oxígeno a 100%, en un rango de 1 L.min<sup>-1</sup>, por 60 minutos durante cinco días consecutivos. Los siete animales (n = 7) del Grupo 4 recibieron isoniazida a través de una inyección intraperitoneal en la dosis de 50 mg.kg<sup>-1</sup> de peso corporal, diariamente durante 4 días y después sevoflurano a 4% en oxígeno a 100%, a un rango de 1 L.min<sup>-1</sup>, por 60 minutos durante 5 días consecutivos. Después de 12 horas de la última exposición, los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical y la sangre se recolectó directamente de la vena porta con heparina como anticoagulante.

La sangre heparinizada se centrifugó en centrífuga refrigerada de mesa, modelo PK121R, ALC® ITALIA (1000 x g por 10 minutos a 4°C), y el plasma se separó. Los eritrocitos se lavaron tres veces con solución salina 0,9% y se centrifugaron a 1000 x g por 10 minutos a 4°C. El precipitado fue hemolizado con #mercaptoetanol 0,27 M pH 7,0. Ese hemolizado se usó para determinar la actividad de las enzimas glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)<sup>17</sup>, catalasis (CAT)<sup>17</sup> y glutatión peroxidasa (GPx)<sup>18</sup>.

El análisis estadístico de los resultados se hizo a través del análisis de variancia, seguido de la aplicación del test U de Mann-Whitney para la comparación entre los dos grupos.

## RESULTADOS

La actividad enzimática de la G6PD (Tabla 1), presentó un aumento de cerca de 5% para el grupo tratado con sevo-

Tabla I – Actividad de la Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en Eritrocito de Ratones Sometidos al Tratamiento con Sevoflurano y Pretratados o No con Isoniazida

Grupos	Tratamiento	mU.mg <sup>-1</sup> of Hb
G1	Oxígeno	17,27 ± 0,87 (n = 9)
G2	Sevoflurano	18,24 ± 2,03 * (n = 9)
G3	Isoniazida	17,87 ± 0,62 * (n = 6)
G4	Isoniazida + sevoflurano	21,98 ± 1,26 ** (n = 7)

Los resultados están expresados como promedio ± error estándar.

\* Indica diferencia estadística significativa (p ≤ 0,05) con relación al Grupo 4.

\*\* Indica diferencia estadística significativa (p ≤ 0,01) con relación al Grupo 1.

Tabla II – Actividad de la Catalasis en Eritrocito de Ratones Sometidos al Tratamiento con Sevoflurano y Pretratados o No con Isoniazida.

Grupos	Tratamiento	U.mg <sup>-1</sup> of Hb
G1	Oxígeno	371,41 ± 33,06 (n = 8)
G2	Sevoflurano	332,96 ± 47,28 (n = 10)
G3	Isoniazida	284,56 ± 16,21 * (n = 6)
G4	Isoniazida + sevoflurano	274,11 ± 14,10 ** (n = 11)

Los resultados están expresados como promedio ± error estándar.

\* Indica una diferencia estadística significativa (p ≤ 0,05) con relación al Grupo 1.

\*\* Indica una diferencia estadística significativa (p ≤ 0,01) con relación al Grupo 1.

Tabla III – Actividad del Glutatión Peroxidasa en Eritrocito de Ratones Sometidos al Tratamiento con Sevoflurano y Pretratados o No con Isoniazida.

Grupos	Tratamiento	U.mg <sup>-1</sup> of Hb
G1	Oxígeno	0,88 ± 0,15 (n = 9)
G2	Sevoflurano	0,87 ± 0,21 (n = 9)
G3	Isoniazida	0,66 ± 0,13 (n = 6)
G4	Isoniazida + sevoflurano	0,64 ± 0,10 (n = 7)

Los resultados están expresados como promedio ± error estándar.

flurano (G2). A su vez el Grupo (G4) presentó un aumento significativo con relación al Grupo 1 (G1) ( $p \leq 0,01$ ) y con relación a los Grupos 2 (G2) y 3 (G3) ( $p \leq 0,05$ ). Los resultados están en miliunidades por miligramo de hemoglobina ( $\text{mU}\cdot\text{mg}^{-1}$  de Hb).

Para la CAT (Tabla 2), el G2 presentó una reducción de la actividad enzimática de cerca de 10% en relación al G1. Los animales tratados con isoniazida y pretratados con isoniazida seguida del sevoflurano tuvieron una reducción significativa ( $p \leq 0,05$  y  $p \leq 0,01$ ), respectivamente, con relación a los del grupo G1. Los resultados aparecen en unidades por miligramo de hemoglobina ( $\text{U}\cdot\text{mg}^{-1}$  de Hb).

Con relación a la actividad del glutatión peroxidasa (GPx), no se observaron alteraciones significativas entre los grupos tratados. Los resultados están expresados en unidad por miligramo de hemoglobina ( $\text{U}\cdot\text{mg}^{-1}$  de Hb).

## DISCUSIÓN

La G6PD es una enzima que oxida la glucosa-6-fosfato y la 6-fosfogluco lactona en una vía metabólica conocida como ciclo de las pentosas, generando el NADPH a través de la reducción del NADP<sup>+</sup> 19. La isoniazida (INH) es inductora del sistema enzimático hepático CYP2E1, y responsable del metabolismo de algunos fármacos como el acetaminofen, etanol 20, isoflurano y sevoflurano 21. El aumento de la actividad enzimática de la G6PD en los animales tratados con isoniazida y sevoflurano (G4), puede estar asociado a la inducción enzimática promovida por la INH y un posible daño oxidativo proveniente de ese proceso. La isoenzima CYP2E1 utiliza NADPH como donante de electrones durante su ciclo catalítico 20. Se conoce que la reducción de los niveles de NADPH o la oxidación del glutatión (GSH), son fuertes estímulos activadores de la G6PD 17. Así, la inducción enzimática del CYP2E1 promovida por la INH provoca la depleción de las reservas eritrocitarias de NADPH, lo que contribuye para aumentar la actividad de la G6PD, como se ve en el G4.

El pretratamiento con isoniazida aumenta la tasa de defluoración del sevoflurano entre 0,5-4 veces, siendo que ese aumento depende de la dosis y de la duración del pretratamiento efectivo a partir de 3 días 22. El mecanismo de acción de inducción enzimática de la isoniazida resulta primariamente del aumento de la eficacia de la translación del RNA-mensajero. El grupo amino de la cadena lateral de la hidrazida y el anillo piridina, poseen un importante papel en la inducción selectiva y en la magnitud de la inducción de la isoforma citocromo CYP2E1 23.

Además de la inducción enzimática, otro posible factor que envuelve la activación de la G6PD en ese grupo sería la biotransformación del sevoflurano y de la INH, ambas asociadas a la producción de flúor inorgánico. Motta y col. 24 demostraron el aumento de la actividad de la G6PD en las glándulas submandibulares de ratones sometidos al tratamiento con fluoruro de sodio. El flúor también es capaz de estimular la producción de ERO ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) en leucocitos polimorfonucleares 25. Por tanto, el consumo de NADPH a través del ciclo catalítico

de la CYP2E1 y el flúor liberado durante la biotransformación del sevoflurano, pueden estar actuando de forma sinérgica, aumentando la actividad de la G6PD, como se ve en el G4. Al contrario de lo que observamos, un estudio *in vitro* demostró un efecto de inhibición en la acción de la G6PD por el sevoflurano 26. Sin embargo, en ese estudio no fueron utilizados animales o INH para realizar la inducción enzimática.

CYP2E1 es capaz de producir ERO como el  $\text{O}_2^{\cdot-}$  y la  $\text{H}_2\text{O}_2$ , que en exceso en el organismo puede promover la inhibición de la CAT 27. Por tanto, el aumento de las ERO producidas durante el ciclo catalítico de la CYP2E1 puede ser responsable de la inhibición de la actividad de la CAT observada en los G3 (INH) y G4 (INH + sevoflurano).

El sevoflurano promovió la alteración en la actividad de la CAT apenas en la presencia del inductor enzimático, y ese resultado puede estar relacionado con el flúor formado en mayor concentración durante la biotransformación del sevoflurano y con el aumento de la actividad del ciclo catalítico de la CYP2E1. Se sabe que el flúor es nefrotóxico en concentraciones plasmáticas por encima de 50  $\mu\text{M}$ , además de ser un potente inhibidor metabólico de varias enzimas, inclusive la CAT 28. Por ser un elemento electronegativo, puede unir a metales cofactores, tales como  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$  o  $\text{Fe}^{++}$ , presentes en el grupo heme de enzimas como la CAT, como también alterar la transcripción de enzimas antioxidantes 29. La elevación del fluoruro puede provocar una mayor inhibición de la CAT.

El glutatión peroxidasa no presentó alteración en su actividad en los grupos estudiados. Se le considera una enzima más sensible a bajas concentraciones de  $\text{H}_2\text{O}_2$  y está interrelacionada con la actividad de la G6PD. La GPx depende de la G6PD para recibir el NADPH necesario para la reducción de su forma oxidada. Esos resultados están a tono con los de la literatura, como Yesilkaya y col., que estudiaron eritrocitos de conejo sometidos a tratamiento con dos agentes anestésicos, halotano 1% e isoflurano 1.5%, y tampoco vieron alteraciones significativas en la actividad de la GPx en ninguno de los grupos estudiados 30. Sin embargo, Durak y col. evaluaron la actividad de esa enzima en corazones de hámster, expuestos al mismo tratamiento con halotano, y confirmaron la reducción de la actividad de la GPx 31. Por tanto, la ausencia de alteración de la actividad de la GPx observada en nuestro trabajo podrá estar relacionada con el comportamiento de esa enzima en diferentes tejidos, como también con la metodología empleada.

En un estudio anterior, observamos el aumento de los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (SRAT) 32, indicando una peroxidación lipídica en ratones expuestos a ese mismo tratamiento. Cuando asociamos el resultado de ese estudio al presentado ahora, observamos la presencia de peroxidación lipídica, el aumento de la actividad de la G6PD y la reducción de la actividad de la CAT. Ese perfil presentado indica que, a pesar de haber habido un aumento en la actividad de la G6PD, las otras enzimas, CAT y GPx, no fueron capaces de actuar contra el aumento en la producción de ERO, probablemente promovido por el flúor y por el ciclo catalítico de la enzima CYP2E1.

Dikmen y col.<sup>33</sup> estudiaron ratones sometidos al tratamiento con el sevoflurano y se percataron del aumento de la actividad de la SOD, CAT, GPx, pero no de TBAR. De acuerdo con nuestro resultado, esa diferencia puede ser explicada por la menor duración del tratamiento (5 días consecutivos en nuestro estudio), además del uso previo de la INH en nuestro trabajo.

Bajo nuestra perspectiva, ese podrá ser el perfil encontrado durante el inicio de la exposición al sevoflurano, o sea, aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes sin lipoperoxidación y en la medida en que esa exposición se extienda y se haga repetitiva, podrá ocurrir la lipoperoxidación y reducción de la actividad enzimática, como observamos en nuestros estudios. Nuestro resultado también aboga por la importancia del ayuno en la modulación de la actividad enzimática mitocondrial y del retículo endoplasmático sobre el metabolismo de los fármacos, porque el ratón (alta tasa metabólica), quedó sin ingerir alimento durante más de 1 hora durante los 5 días del experimento con sevoflurano (G2 y G4), lo que también favorece la inducción del CYP2E1.

La mayoría de los artículos publicados en la literatura no indica un posible efecto oxidante del sevoflurano<sup>15,16-34,35</sup>, pero ese efecto puede ser benéfico o perjudicial dependiendo del tejido estudiado. Por ejemplo, la protección cardíaca exhibida a través del preconditionamiento isquémico del miocardio es un ejemplo del efecto benéfico de las ERO producidas por el sevoflurano<sup>16</sup>. La producción de ERO por el sevoflurano conllevaría a la activación de la proteína C quinasa y a la consecuente apertura de los canales de potasio sensibles al ATP (adenosina trifosfato), conocidos como  $K_{ATP}$  (canales de potasio ATP-asa dependientes), que tienen un efecto protector frente a una isquemia y reperfusión miocárdica. La apertura de esos canales está relacionada con la reducción del ión calcio en el interior de la mitocondria y con una mayor eficacia en la utilización del oxígeno por el miocardio durante el proceso enzimático de isquemia y reperfusión<sup>35</sup>. Ya la producción del anión superóxido en la disfunción endotelial en segmentos de aorta inducida por el sevoflurano es una muestra del efecto perjudicial de las ERO producidas por el sevoflurano<sup>36</sup>.

Vale destacar que no solo los fármacos que se usan durante la anestesia deben ser los responsables del desequilibrio en el sistema de defensa antioxidante. La presencia de patologías clínicas previas en curso<sup>37</sup>, la condición clínica del paciente antes de entrar al quirófano y el trauma quirúrgico de por sí<sup>38,39</sup> son factores importantes que promueven el desequilibrio del sistema de defensa antioxidante, además del ayuno, como ya se mencionó.

Una situación clínica en particular que involucra el uso de sevoflurano merece nuestra atención: el uso de ese halogenado en individuos portadores de discapacidad de la enzima eritrocitaria G6PD<sup>40</sup>. Esos pacientes no logran una producción satisfactoria de NADPH, importante cofactor para el eritrocito porque auxilia indirectamente en la actividad de la GPx, enzima responsable por la eliminación de los peróxidos de los hemáties<sup>41</sup> y también muy importante para la activación de la CAT<sup>42</sup>. Por eso, esos individuos son más susceptibles a crisis de hemólisis debido a la insuficiente producción de NADPH y

a la consecuente menor protección contra agentes oxidativos. La opción técnica por el sevoflurano aparenta ser una indicación pertinente en la anestesia de portadores de discapacidad de la enzima G6PD, siempre que sea en exposición única<sup>43</sup>. Teóricamente, el riesgo de hemólisis se reduciría, porque él genera el aumento de la actividad de la G6PD y como consecuencia, el aumento en la producción de NADPH.

Otra consideración importante es respecto de los pacientes tuberculosos que usan a largo plazo inductores del CYP2E1 como la isoniazida, especialmente en el grupo genéticamente determinado como de acetiladores lentos. La asociación de INH, alcohol, cigarro (inductores del CYP2E1) y discapacidad de G6PD en la anestesia inhalatoria con sevoflurano, puede resultar en un estrés oxidativo y en la consecuente lesión eritrocitaria, especialmente se ese uso es repetitivo y a largo plazo. Si existe la necesidad técnica de administrar el sevoflurano frente a la discapacidad genética de G6PD, se aconseja la realización de hematocrito seriado, la investigación de hemoglobina en orina, y la dosificación de lactato deshidrogenasa y potasio (señales de derramamiento del contenido eritrocitario) para la observación de las señales de hemólisis durante el procedimiento anestésico-quirúrgico. Por tanto, en la prevención de la anemia hemolítica, lo mejor sería optar por otra técnica anestésica "antioxidante" más segura, como la anestesia venosa total con propofol<sup>44</sup>.

Resumiendo, los resultados del presente trabajo contribuyen con evidencias laboratoriales en el sentido de que el uso del anestésico halogenado sevoflurano en pacientes que usen xenobióticos inductores del CYP2E1, como la isoniazida, podrá favorecer la producción de EROs y debilitar o incluso exceder la capacidad del sistema de defensa antioxidante de eliminarlas, principalmente si su elección como opción anestésica general es prolongada y/o repetitiva.

## REFERENCIAS

1. Delfino J, Vale NB, Magalhães E et al. – Estudio comparativo entre sevoflurano e halotano para cirugía pediátrica de curta duração. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997;47:10-15.
2. Stachnik J – Inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm*, 2006;63:623-634.
3. Kharasch ED, Thummel KE – Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology*, 1993;79:795-807.
4. Intengan HD, Schiffrin EL – Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*, 2001;38:581-587.
5. Valko M, Izakovic M, Mazur M et al. – Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*, 2004;266:37-56.
6. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP et al. – Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med*, 2000;28:1456-1462.
7. Barreiros ALBS, David JM, David JP – Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova*, 2006;29:113-120.
8. Cederbaum AI – CYP2E1 – Biochemical and toxicological aspects and role in alcohol-induced liver injury. *Mt Sinai J Med*, 2006;73:657-672.
9. Koop DR – Alcohol metabolism's damaging effects on the cell: a focus on reactive oxygen generation by the enzyme cytochrome P450 2E1. *Alcohol Res Health*, 2006;29:274-280.

10. Kevin LG, Novalija E, Riess ML et al. – Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. *Anesth. Analg*, 2003;96:949-955.
11. Wong CH, Liu TZ, Chye SM et al. – Sevoflurane-induced oxidative stress and cellular injury in human peripheral polymorphonuclear neutrophils. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1399-1407.
12. Sato N, Fujil K, Yuge O – In vivo and in vitro sevoflurane-induced lipid peroxidation in guinea-pig liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*, 1994;75:366-370.
13. Türkan H, Aydın A, Sayal A – Effect of volatile anesthetics on oxidative stress due to occupational exposure. *World J Surg*, 2005;29:540-542.
14. Riess ML, Kevin LG, McCormick J et al. – Anesthetic preconditioning: the role of free radicals in sevoflurane-induced attenuation of mitochondrial electron transport in Guinea pig isolated hearts. *Anesth Analg*, 2005;100:46-53.
15. Novalija E, Varadarajan SG, Camara AK et al. – Anesthetic preconditioning: triggering role of reactive oxygen and nitrogen species in isolated hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002; 283:H44-52.
16. De Hert SG, Turani F, Mathur S et al. – Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*, 2005;100:1584-1593.
17. Beutler E – *Red Cell Metabolism: a manual of biochemical methods*. 3<sup>rd</sup> Ed. New York, Grunne Stratton, 1984.
18. Sies H, Koch OR, Martino E et al. – Increased biliary glutathione disulfide release in chronically ethanol-treated rats. *FEBS Lett*, 1979;103:287-290.
19. Ho HY, Cheng ML, Chiu DT – Glucose-6-phosphate dehydrogenase – from oxidative stress to cellular function and degenerative diseases. *Redox Rep*, 2007;12:109-118.
20. Gonzalez FJ – The 2006 Bernard B Brodie Award Lecture. *Cyp2e1. Drug Metab Dispos*, 2007;35:1-8.
21. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K et al. – Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology*, 1995;82:1379-1388.
22. Rice SA, Sbordone L, Mazze RI – Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following isoniazid administration. *Anesthesiology*, 1980;53:489-493.
23. Park KS, Sohn DH, Veech RL et al. – Translational activation of ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) by isoniazid. *Eur J Pharmacol*, 1993;248:7-14.
24. Motta MV, Souza DN, Nicolau J – Effects of subtoxic doses of fluoride on some enzymes of the glucose metabolism in submandibular salivary glands of fed and overnight-fasted rats. *Fluoride*, 1999;32:20-26.
25. Rzeuski R, Chlubek D, Machoy Z – Interactions between fluoride and biological free radical reactions. *Fluoride*, 1998;31:43-45.
26. Altikat S, Çiftçi M, Büyükkokuro#u ME – In vitro effects of some anesthetic drugs on enzymatic activity of human red blood cell glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Pol J Pharmacol*, 2002;54:67-71.
27. Kirkman HN, Galiano S, Gaetani GF – The function of catalase-bound NADPH. *J Biol Chem*, 1987;262:660-666.
28. Thibodeau EA, Keefe TF – pH-dependent fluoride inhibition of catalase activity. *Oral Microbiol Immunol*, 1990;5(6):328-31.
29. Zhan XA, Wang M, Xu ZR et al. – Effects of fluoride on hepatic antioxidant system and transcription of Cu/Zn SOD gene in young pigs. *J Trace Elem Med Biol*, 2006;20:83-87.
30. Yesilkaya A, Ertug Z, Yegin A et al. – Deformability and oxidant stress in the red blood cells under the influence of halothane and isoflurane anesthesia. *Gen Pharmacol*, 1998;31:33-36.
31. Durak I, Guven T, Birey M et al. – Halothane hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in guinea pigs; the effects of vitamin E. *Can. J. Anaesth*, 1996;43:741-748.
32. Bezerra FJL, Rezende AA, Rodrigues SJ et al. – Thiobarbituric acid reactive substances as an index of lipid peroxidation in sevoflurane-treated rats. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004;54:640-649.
33. Dikmen B, Unal Y, Pampal HK et al. – Effects of repeated desflurane and sevoflurane anesthesia on enzymatic free radical scavenger system. *Mol Cell Biochem*, 2007;294:31-36.
34. Riess ML, Stowe DF, Wartier DC – Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004; 286:H1603-1607.
35. Bouwman RA, Musters RJ, Van Beek-Harmsen BJ et al. – Reactive oxygen species precede protein kinase C-delta activation independent of adenosine triphosphate-sensitive mitochondrial channel opening in sevoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology*, 2004;100:506-514.
36. Yoshida K, Okabe E – Selective impairment of endothelium-dependent relaxation: by sevoflurane oxygen free radicals participation. *Anesthesiology*, 1992;76:440-447.
37. Cemek M, Caksen H, Bayiro#u F et al. – Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia. *Cell Biochem Funct*, 2006;24:269-273.
38. Koksai GM, Sayilgan C, Aydın S et al. – The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol*, 2004;21:217-220.
39. Urena R, Mendez F, Ruiz-Deya G et al. – Does prolonged pneumoperitoneum affect oxidative stress compared with open surgical procedures? *J Endourol*, 2005;19:221-224.
40. Cappellini MD, Fiorelli G – Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 2008;371:64-74.
41. Spolarics Z – Endotoxemia, pentose cycle, and the oxidant/antioxidant balance in the hepatic sinusoid. *J Leukoc Biol*, 1998;63:534-541.
42. Gaetani GF, Ferraris AM, Rolfo M et al. – Predominant role of catalase in the disposal of hydrogen peroxide within human erythrocytes. *Blood*, 1996;87:1595-1599.
43. Massa EC, Federmann S – Ambulatory anesthesia in deficiency glucose 6-phosphate dehydrogenase. *Internet J Anesthesiol*, 2007;11(2). Disponível em: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ija/vol11n2/g6pd.xml>. Acesso em 27 de abril de 2008.
44. Huang CH, Wang YP, Wu PY et al. – Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2008;46:160-165.