

El propofol no inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica

A.P. ÁLVAREZ RUIZ, L. TAMAYO LOMAS Y F.J. CASTAÑEDA CASADO

Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Valladolid.
Laboratorio Experimental de Anestesia y de Medicina Intensiva. Facultad de Medicina de Valladolid.

Fundamento. El perfil farmacológico del propofol ha facilitado su uso en la sedación prolongada de pacientes con enfermedad pulmonar en cuidados intensivos. Los efectos del propofol sobre el corazón y la circulación sistémica han sido estudiados con detalle. Sin embargo, sus efectos sobre la circulación pulmonar son menos conocidos. En este estudio analizamos los efectos del propofol sobre la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH).

Métodos. Se midieron los cambios de la vasoconstricción pulmonar por hipoxia y angiotensina II antes y tras administrar propofol e intralipid en 42 preparaciones de pulmones aislados de ratas. Propofol e intralipid se aportaron entre dos pares de respuestas a hipoxia (grupos B, C, D y E) y angiotensina (F).

Resultados. El grupo A fue el control. El grupo B fue tratado con 2 µg/ml de propofol; las respuestas a la hipoxia fueron de 10,41 (5,70) mmHg antes de propofol y 11,17 (5,17) mmHg tras propofol ($p = 0,096$). En el grupo C la concentración de propofol fue de 8 µg/ml y las respuestas fueron de 7,39 (2,37) y 8,75 (2,60) ($p = 0,063$). En el grupo D, la preparación fue pretratada con azul de metileno (140 µmol/l) y propofol 8 µg/ml, siendo las respuestas de 15,20 (2,28) y 15,60 (3,50) ($p = 0,739$). En el grupo E, se aportaron 20 µl de intralipid al 20% entre la segunda y tercera respuestas a la hipoxia. La respuesta previa a intralipid fue de 9,82 (3,96) mmHg y de 10,84 (3,68) mmHg las posteriores ($p = 0,163$). En el grupo F, se estudiaron 2 respuestas a angiotensina II antes y tras propofol 8 µg/ml. Las respuestas fueron de 7,55 (1,87) y 7,94 (2,40) mmHg ($p = 0,41$), respectivamente.

Conclusiones. El propofol a las concentraciones estudiadas no modifica la VPH en el pulmón aislado de rata.

PALABRAS CLAVE: circulación pulmonar, propofol, intralipid, vasoconstricción pulmonar hipóxica.

PROPOFOL DOES NOT INHIBIT HYPOXIC PULMONARY VASOCONSTRICTION

Objective. The pharmacological profile of propofol has facilitated its use in prolonged sedation of critically ill patients with pulmonary disease. The effects of propofol on the heart and on the systemic circulation have been studied in some detail. However, its effects on the pulmonary circulation are less known. In this study we have analyzed the effects of propofol on hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV).

Method. Changes of pulmonary vasoconstriction caused by hypoxia and by angiotensin II, after Propofol and Intralipid, were measured in 42 preparations of isolated rat lungs. Propofol and Intralipid were added between the first two and the last two pairs of response to hypoxia (groups B, C, D, and E) and to angiotensin II (group F).

Results. Group A, control. In the group B, Propofol 2 µg/ml, was added. The responses to hypoxia were 10,41 (5,70) mmHg, and 11,17 (5,17) mmHg ($p = 0,096$). In the group C, Propofol concentrations of 8 µg/ml were used. The responses were 7,39 (2,37) mmHg and 8,75 (2,60) mmHg ($p = 0,063$). In the group D, the preparation was pre-treated with methylene blue (140 µmol/l) and Propofol (8 µg/ml) was added. The responses were 15,20 (2,28), and 15,60 (3,50) mmHg ($p = 0,739$). In the group E, Intralipid 20% (20 µl/ml) was added between the second and the third response to hypoxia, and the results were 9,82 (3,96) and 10,84 (3,68) mmHg ($p = 0,163$) respectively. In the group F, responses to angiotensin II were before propofol 7,55 (1,87) mmHg and after propofol 7,94 (2,40) mmHg ($p = 0,41$).

Correspondencia: Dr. J. Castañeda Casado.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Valladolid.
Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid.

Manuscrito aceptado el 4-VII-2001.

Conclusions. Propofol at the studied concentrations does not change significantly HPV in the isolated rat lung.

KEY WORDS: *pulmonary circulation, propofol, intralipid, hypoxia pulmonary vasoconstriction.*

(*Med Intensiva* 2001; 25: 291-296)

INTRODUCCIÓN

Los efectos de propofol (2,6 disopropil fenol disuelto en intralipid al 10%) han condicionado su amplio uso como anestésico y sedante de manera prolongada en pacientes de cuidados intensivos. Entre los pacientes susceptibles de su uso se encuentran los sometidos a ventilación mecánica por enfermedad pulmonar. Los efectos de propofol sobre el corazón y la circulación sistémica se han estudiado con cierta extensión. Sobre la circulación pulmonar, las acciones de propofol son menos conocidas y no totalmente concluyentes respecto a su acción sobre los vasos pulmonares ni sobre los mecanismos que expliquen estos efectos.

Claeys et al¹ en uno de los primeros trabajos en que analizan los efectos de propofol en humanos sobre la circulación pulmonar afirman que tras una dosis de este fármaco para inducción anestésica, las resistencias pulmonares se incrementan en un 36%, retornando posteriormente a los valores previos a la inducción. Naeije et al², en perros, encuentran que el propofol no modifica las resistencias vasculares pulmonares ni parece inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH). En humanos se encuentran resultados similares³.

Trabajos posteriores de Park et al⁴ en vasos pulmonares aislados, Rouby et al⁵ en clínica y Rich et al⁶ en pulmones de rata encuentran un descenso de las resistencias vasculares pulmonares. Más recientemente, Uezono y Clarke⁷ afirman que el propofol en pulmones de conejos perfundidos no produce un efecto vasodilatador con presiones vasculares pulmonares normales, pero sí disminuye las resistencias vasculares pulmonares cuando se encuentran elevadas previamente. Erdemli et al⁸, en un modelo de pulmón de rata aislado y perfundido, describen también este descenso de resistencias vasculares pulmonares mediado por propofol cuando están previamente elevadas, mientras que en situaciones normales el propofol no produce ningún efecto. Más recientemente⁹ se han vuelto a confirmar estos mismos datos en circulación pulmonar de animal entero.

El mecanismo de la posible vasodilatación pulmonar por el propofol tampoco está suficientemente aclarado. Para Park et al⁴, la vasodilatación pulmonar inducida por este fármaco es endotelio independiente, lo que también es afirmado por Chang y David¹⁰ para aorta, y en el mecanismo de vasodilatación estarían implicados mecanismos de bloqueo de los canales de calcio. Erdemli et al⁸ demuestran en su trabajo que el propofol vasodilata las arterias pulmonares cuando el tono vascular está elevado acti-

vando canales de K sensibles a ATP. Por el contrario en su trabajo, Rich et al⁶ implican al endotelio pulmonar en esta respuesta vasodilatadora, lo que está en concordancia con los trabajos de Petros et al¹¹, que demuestran un incremento en valores de GMPc en cultivos de células endoteliales de aorta tras el aporte de propofol. Para Kaye et al¹² el propofol tiene un efecto vasodilatador y este efecto no estaría mediado o modulado por NO, apertura de canales de K, ATP o por liberación de productos vasodilatadores de la ciclogenasa.

Conviene analizar el solvente de la preparación, ya que los efectos de intralipid (10% de aceite de soja, 2,25% de glicerol y 1,2% de fosfolípidos purificados) sobre la circulación pulmonar y la función pulmonar han sido también estudiados. En algunos trabajos se describen alteraciones del intercambio gaseoso y producción de hipertensión pulmonar^{13,14}. Existe controversia respecto a la diferenciación de estos efectos en el pulmón sano y el patológico, sus mecanismos de acción y la posibilidad de que inhiba la VPH¹⁵⁻¹⁸, lo que podría ser responsable de los efectos del propofol y limitar, por tanto, su uso en pacientes con enfermedad respiratoria.

En nuestro trabajo pretendemos fundamentalmente estudiar los efectos de propofol sobre la VPH, situación en la que se produce un incremento de las resistencias vasculares pulmonares. El trabajo estudia esta situación en la circulación pulmonar aislada de rata a dosis que se utilizan en clínica humana, tanto para la anestesia como para la sedación de pacientes en cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos utilizado para nuestro trabajo una preparación de pulmón aislado y perfundido de rata, basada en la técnica inicialmente descrita por Hauge¹⁹, para la medida de la presión en la arteria pulmonar (fig. 1). Un total de 42 ratas hembras Wistar de 275 (15) g (DE), fueron anestesiadas con 50 mg intraperitoneales de cloruro de quetamina (Ketolar, Parke Davis). Tras efectuar una traqueotomía, los pulmones fueron ventilados con una bomba de ventilación para ratas (C.F. Palmer. London Tdt), con aire a una frecuencia respiratoria de 40 respiraciones/min y 2-3 cmH₂O de presión positiva espiratoria final (PEEP). Se ajustó el volumen respiratorio para mantener una presión inspiratoria pico de 10 mmHg. Se inyectan 500 U de heparina sódica en la vena yugular. Tras esternotomía y pericardiotomía se expuso el sistema cardiopulmonar. Se introdujo una cánula de polietileno en la arteria pulmonar a través de una ventriculotomía derecha que se fijó con una ligadura alrededor de la raíz de dicha arteria. Otra cánula se insertó en la aurícula izquierda, a través del ventrículo izquierdo, fijándose mediante sutura de la incisión ventricular. Los pulmones se perfundieron con 20 ml de sangre total heparinizada, procedente de una rata donante y de la utilizada durante la experiencia, mediante bomba peristáltica (Cobe laboratorios, INC) a un flujo de 0,03 ml/g de peso/min.

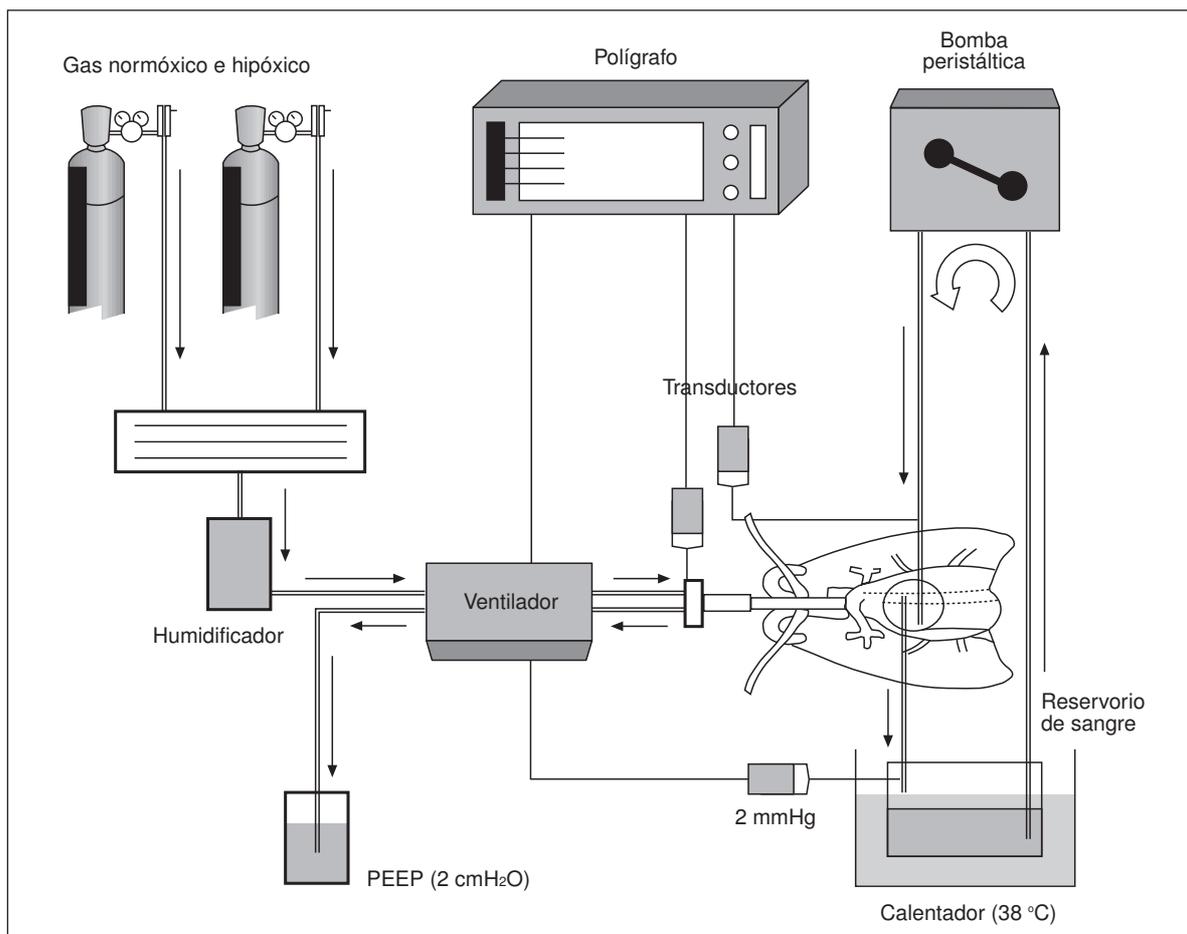


Fig. 1. Preparación de pulmón aislado y perfundido de rata.

La sangre se mantuvo en un depósito en contacto con una atmósfera similar a la del gas que se utiliza en cada momento para la ventilación, lo que se consiguió con tubuladuras que provenían de los tanques de gas que proveían al respirador. El reservorio de sangre se mantuvo a una temperatura de 38 °C y estaba provisto de un filtro de sangre de malla de nailon. Una vez realizada la técnica, se cubría la preparación con una campana de metacrilato y se humidificaba con un nebulizador ultrasónico termostatzado para mantener una niebla a 37 °C de temperatura. La perfusión pulmonar se efectuó mediante una cánula introducida en arteria pulmonar, midiendo su presión con una conexión en T en dicha cánula. Teniendo en cuenta que el flujo es constante, los cambios de presión en arteria pulmonar representan modificaciones de las resistencias vasculares. La sangre efluente de la aurícula izquierda retorna al reservorio para su recirculación. Una vez iniciada la circulación pulmonar se ventilaron los pulmones con O₂ al 20% y CO₂ al 5%.

Durante toda la experiencia se tomaron muestras para análisis de pH y gases en sangre (AVL 900), manteniéndose el pH entre 7,35-7,45, añadiendo pequeños bolos de bicarbonato sódico al reservorio si

era preciso. Las presiones de la arteria pulmonar, de la vía aérea y de la aurícula izquierda (2 mmHg) se recogieron mediante transductores calibrados a un polígrafo (Beckman Dynograph Recorder R 612). Al terminar cada experimento se pesaron los pulmones, se secaron en una estufa y se volvieron a pesar, para desechar las experiencias en las que la relación de pesos pulmonares normal frente a desecado indicaba producción de edema.

Protocolos experimentales (fig. 2)

Tras un período de 20-30 min en los que se estabiliza la preparación se procede según los distintos grupos de experimentos:

1. Un grupo A de 8 experimentos destinado a demostrar la similitud de las respuestas a la hipoxia. Tras estabilizarse la preparación, se inician ciclos de ventilación con gases hipóxicos (2% de O₂, 5% de CO₂ y 93% de N₂) durante 8 min, seguido de un período de recuperación de 10 min. Se analizan 4 respuestas obtenidas a partir de obtener dos respuestas iguales a la hipoxia (que se diferencian en menos de 1 mmHg) (fig. 3).

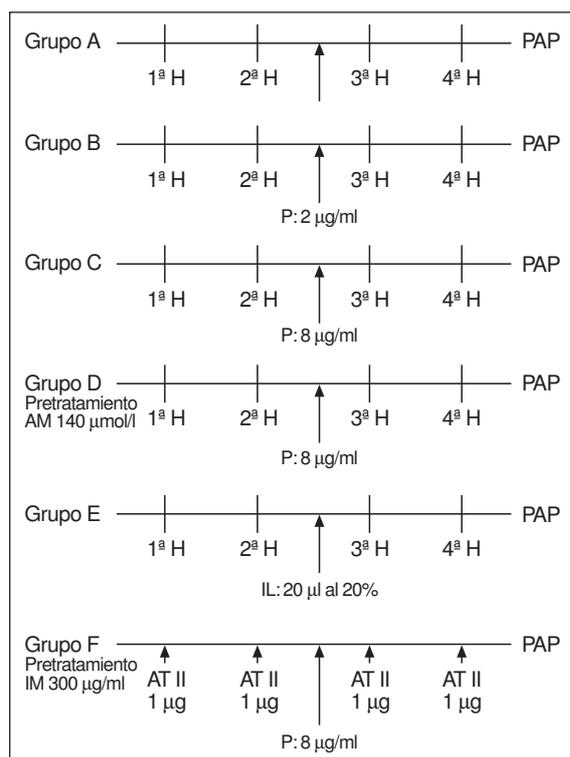


Fig. 2. Esquema de los diferentes protocolos experimentales. H: hipoxia. P: propofol. AM: azul de metileno. IL: intralipid. IM: indometacina. AT II: angiotensina II.

2. Un grupo de 8 experimentos B, en los que se procede de forma similar a los del grupo anterior, añadiendo propofol al reservorio para conseguir una concentración de 2 µg/ml tras la segunda respuesta del grupo a analizar y obtenidas con el mismo criterio que las del grupo anterior.

3. Un grupo C, similar al anterior, excepto que la concentración de propofol es de 8 µg/ml.

4. Un grupo de 5 experiencias D, realizadas de forma similar a las anteriores, en preparaciones que fueron pretratadas con azul de metileno añadido al reservorio de sangre para obtener una concentración de 140 µmol/l. Tras la segunda respuesta a la hipoxia se añade propofol al reservorio a una concentración de 8 µg/ml.

5. Un grupo de 8 experiencias E, en el que se procede como en el grupo A; tras la segunda respuesta, se añade un bolo de 20 µl de intralipid al 20% en la cánula de infusión de la arteria pulmonar y se efectúan otros dos ciclos de estimulación hipóxica.

6. Un grupo de 5 experiencias F, en pulmones de ratas pretratadas con indometacina (300 µg/ml), que se someten a dosis de angiotensina II en bolos de 1 µg inyectados en la cánula de perfusión pulmonar. Se analizan las respuestas antes y tras el aporte de propofol a concentraciones de 8 µg/ml.

En todos los grupos experimentales se compararon las medias de las primeras 2 respuestas con la media de la tercera y la cuarta. Las variables han

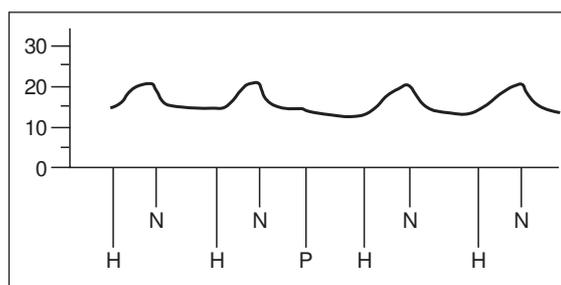


Fig. 3. Registro de presiones de la arteria pulmonar en pulmones aislados y perfundidos de rata. H: hipoxia. N: normoxia. P: propofol.

sido definidas mediante la media y su desviación estándar (DE). Para el análisis estadístico se han utilizado pruebas no paramétricas de datos pareados (Wilcoxon T test).

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en los diferentes grupos experimentales. En A (grupo control) se comparan las medias de las dos primeras respuestas a la hipoxia 6,70 (1,99) mmHg, respecto a las de la tercera y cuarta 6,50 (1,88) mmHg. No hay diferencias estadísticamente significativas (p = 650). En B, se comparan las respuestas a la hipoxia 10,41 (5,70) mmHg con los efectos de concentraciones de 2 µ/ml de propofol en las respuestas a la hipoxia 11,17 (5,17) mmHg, no hay diferencias significativas. En C, se comparan las medias a respuesta hipóxica 7,39 (2,37) con los efectos de concentraciones de 8 µ/ml propofol en las respuestas de hipoxia 8,75 (2,60) mmHg; no se observan diferencias significativas, p = 0,063. En D, se muestran las preparaciones tratadas con azul de metileno, las respuestas a la hipoxia antes de propofol a concentraciones de 8 µ/ml, de 15,20 (2,28) mmHg las cuales fueron similares a las de después de administrar propofol, 15,60 (3,50) mmHg (p = 0,7395). En E, se muestra que las respuestas a la hipoxia fueron de 9,82 (3,96) mmHg y tras añadir 20 µl de intralipid 20% fueron de 10,84 (3,68) mmHg, sin diferencias estadísticas significativas (p = 0,163). En F, se comparan las respuestas vasoconstrictoras de angiotensina II (1 µg) antes, 7,55 (1,87) mmHg y tras propofol a concentración de 8 µg/ml 7,94 (2,4) mmHg, sin diferencia significativa (p = 0,410).

DISCUSIÓN

El primer grupo de experimentos (A) pone de manifiesto que una vez que se obtiene una respuesta estable, se suelen mantener constantes al menos las 4 respuestas siguientes, lo que permite comparar la 3 y 4 cuando se introduce una posible variable en la experiencia con la 1 y 2, que actúan como controles.

El comportamiento del propofol respecto a la VPH no revela en nuestros resultados ninguna ate-

TABLA 1. Incremento en mmHg de la presión media de la arteria pulmonar (PAP) en respuesta a la hipoxia y angiotensina II en los diferentes grupos experimentales

Grupo (n)	Hipoxia 1 + 2 (Δ mmHg)		Hipoxia 3 + 4 (Δ mmHg)	p
A (8)	6,70 (1,99)		6,50 (1,88)	0,650 NS
B (8)	10,41 (5,70)	P: 2 μ g/ml	11,17 (5,17)	0,096 NS
C (8)	7,39 (2,37)	P: 8 μ g/ml	8,75 (2,60)	0,063 NS
D (5), AM 140 μ mol/l	15,20 (2,28)	P: 8 μ g/ml	15,60 (3,50)	0,739 NS
E (8)	9,82 (3,96)	IL: 20 μ l al 20%	10,84 (3,68)	0,163 NS
	AT II 1 + 2		AT II 3 + 4	
F (5) IM 300 (μ g/ml)	7,55 (1,87)	P: 8 μ g/ml	7,94 (2,40)	0,410 NS

Las respuestas 1 + 2 son los incrementos de la PAP antes de añadir propofol (grupos B, C, D y F) o intralipid (grupo E). Las respuestas 3 + 4 son los incrementos de PAP tras añadir estas sustancias. H: hipoxia. P: propofol. IL: intralipid. AM: azul de metileno. AT II: angiotensina II. IM: indometacina.

nuación de la misma. Estos efectos ya se habían supuesto en la circulación pulmonar de animales enteros² y en la especie humana³. Cuando la preparación está tratada con azul de metileno, con efectos fundamentalmente inhibidores de guanilato ciclasa, encontramos un incremento en la respuesta a la VPH, como ya se había demostrado en rata, pero el aporte de propofol tampoco disminuye la resistencia a la hipoxia en esta situación. Los mecanismos por los que el propofol disminuiría las resistencias vasculares pulmonares no están suficientemente aclarados. Así, para algunos autores el endotelio desempeña un importante papel al obtener distintas respuestas trabajando con endotelio intacto o sin él o encontrando incrementos de GMPc por el endotelio de aorta cuando se aporta propofol^{7,11}. Para otros autores, el papel del endotelio es irrelevante en los efectos del propofol, ya que en preparaciones tratadas con inhibidores del FRDE (factor relajante del endotelio) no se encuentran diferencias respecto a las variaciones del tono basal con las no tratadas con FRDE^{4,10,12}. También se ha trasladado a la circulación pulmonar argumentos encontrados en la circulación sistémica que evidencian el efecto vasodilatador del propofol como un efecto dependiente del bloqueo directo de flujo de calcio al interior de las células musculares vasculares¹⁰.

Más recientemente, trabajando con pulmones aislados perfundidos se ha insistido en que los efectos vasodilatadores del propofol sobre la circulación pulmonar sólo se producen cuando las resistencias vasculares están previamente elevadas^{4,7,8}. También se ha demostrado este efecto en animales íntegros⁹. Para Erdemli et al⁸ el efecto vasodilatador del propofol en la circulación pulmonar aislada con resistencias vasculares incrementadas por elevación de K en el líquido de perfusión se produce por activación de canales de K sensibles a ATP y, en menor medida, bloqueando canales de Ca. Cuando nosotros conseguimos elevar las resistencias vasculares pulmonares mediante hipoxia no encontramos que el propofol disminuyera esas resistencias. Parece que la VPH se produce por un mecanismo endotelio independiente²⁰. Los trabajos de Post et al²¹ demuestran que la hipoxia inhibe las corrientes de K en células musculares lisas de arteria pulmonar, causando depolarización de la membrana y entrada de Ca al

interior de la célula, lo que provocaría contracción muscular. Estos canales de K no serían ATP dependientes, ya que éstos producen pocos efectos en la VPH²². Por tanto, durante la hipoxia, el mecanismo de elevación de las resistencias vasculares no sería idéntico al que estudian los trabajos antes citados^{4,7-9}. Si aceptásemos los mecanismos vasodilatadores del propofol sobre la circulación pulmonar que Chang y Davis¹⁰ proponen para la aorta, podría esperarse que, al bloquear canales de calcio similares, en alguna manera disminuiría la VPH. Con el mecanismo propuesto por Erdemli et al⁸, el propofol en la circulación pulmonar actuaría sobre distintos canales de K que la hipoxia y, por tanto, no se opondría a sus efectos. El efecto de la hipoxia mantendría abiertos los canales de Ca, ya que el propofol a estas dosis no los inhibiría²³.

Durante la hipoxia y debido al incremento de la presión vascular pulmonar se activa la liberación de NO, lo que incrementa los valores de GPPc²⁴. De esta manera, durante la hipoxia el sistema NO-GMPc actúa como freno fisiológico para prevenir respuestas vasoconstrictoras exageradas a la hipoxia o muy mantenidas en el tiempo^{25,26}. Si el mecanismo de acción de propofol sobre los vasos pulmonares fuera por acción sobre el endotelio incrementando la liberación o los efectos del FRDE podría presuponerse que, en cierta medida, se inhibiera la respuesta vasoconstrictora hipóxica al incrementarse aún más los valores de GMPc. Actuando en sentido contrario, cuando aportamos a nuestra preparación azul de metileno y disminuimos los valores de GMPc tampoco encontramos variaciones en la respuesta a la hipoxia, lo que podría entenderse si los efectos vasodilatadores de propofol fueran debidos al incremento de las concentraciones de NO. Ahora bien, esto encajaría si en las preparaciones no tratadas con azul de metileno hubiera habido una disminución en la respuesta hipóxica por el propofol, lo que no ha ocurrido.

Por otra parte, cuando provocamos una vasoconstricción pulmonar con angiotensina II, que actúa por un mecanismo diferente a la hipoxia, tampoco podemos evidenciar modificaciones en la respuesta hipertensiva que provoca el uso de propofol a dosis que se utilizan en clínica. Por tanto, los efectos disminuidos de las resistencias vasculares que recientemente se han atribuido a propofol^{4,7-9} no se mani-

fiestan en todas las situaciones responsables de elevación de las resistencias vasculares.

Se han efectuado diversos estudios de los efectos de un componente del propofol, el intralipid, sobre el intercambio gaseoso pulmonar y la respuesta de la circulación pulmonar a su aporte. La consignación de disfunción pulmonar por el uso de lípidos intravenosos es contradictoria. Para algunos^{13,14} se alteraría la función pulmonar por la infusión de lípidos solamente si existe distrés respiratorio, sobre todo asociado a sepsis. Baudomín et al¹⁷ en preparaciones de pulmones aislados informan de una reducción importante por intralipid de la VPH. Erdemli et al⁸ no encuentran modificaciones en la presión pulmonar de pulmones de rata aislados tratados con intralipid. Nosotros, con dosis moderadas de intralipid, no encontramos modificaciones de presiones en la arteria pulmonar ni en VPH.

Por tanto, en función de nuestros resultados podemos concluir que el propofol no modifica la respuesta vasoconstrictora hipóxica y que, por tanto, es un anestésico utilizable en pacientes con enfermedad pulmonar, sin riesgo de incrementar la hipoxemia. Los efectos de intralipid sobre la función pulmonar, si bien controvertidos, no parecen importantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claeys MA, Gepts T, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.
2. Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Deloof T. Effects of propofol on pulmonary and systemic arterial pressure-flow relationships in hyperoxic and hypoxic dogs. *Br J Anaesth* 1989; 62: 532-539.
3. Van Keer L, Van A Ken H, Vandermeersh E, Vermant G. Propofol does inhibit pulmonary vasoconstriction in humans. *J Clin Anaesth* 1989; 1: 284-288.
4. Park VK, Lynch C, Johns PA. Effects of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology* 1991; 75: 32-42.
5. Rouby JJ, Andreev A, Leger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E et al. Peripheral effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 1991; 75: 32-42.
6. Rich GF, Roos CM, Anderson SM, Daugerty MO, Uncles DR. Direct effects of intravenous anesthetics on pulmonary vascular resistance in isolated rat lung. *Anesth Analg* 1994; 78: 961-966.
7. Uezono S, Clarke WR. The effect of propofol on normal and increased pulmonary vascular resistance in isolated perfused rabbit lung. *Anesth Analg* 1995; 80: 577-582.
8. Erdemli O, Tel BC, Gumusel B, Shain-Erdemli T. The pulmonary vascular response to propofol in the isolated rat lung. *Europ J Anesthesiology* 1995; 12: 617-623.
9. Walsh EP, Murray PA. Pulmonary vascular effects of propofol anaesthesia are tone dependent in chronically-instrumented dogs. *Anesthesiology* 1996; 85: A576.
10. Chang KS, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilatation and may act as a Ca⁺⁺ channel blocker. *Anesth Analg* 1993; 76: 24-32.
11. Petros AJ, Bogle RG, Pearson JD. Propofol stimulated nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *J Pharmacol* 1993; 109: 6-7.
12. Kaye A, Anwar M, Banister R, Feng C, Turner K, Kadowitz P et al. Responses to propofol in the pulmonary bed of the rat. *Acta anesthesiol Scand* 1999; 43: 431-437.
13. Venus B, Smith RA, Patel CH, Sandoval E. Haemodynamic and gas exchange alterations during intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 95: 1278-1281.
14. Hageman JR, Hunt CE. Fat emulsion and lung function. *Clin Chest Med* 1986; 7: 69-77.
15. Hwang TL, Huang SL, Chen MF. Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure. *Chest* 1990; 97: 934-938.
16. Ilkiw R, Maruyama K, Rabonovitch M. Intralipid effect on normal and hypoxic remodelated rat pulmonary vasculature. *Am J Physiol* 1988; 225: H1499-1508.
17. Baudomin SV, Messent M, Evans TW. Effect of intralipid on hypoxic and angiotensin II induced pulmonary vasoconstriction in the isolated rat lung. *Crit Care Med* 1994; 22: 1964-1968.
18. Chelly JE, Oguchi T, Harlog CJ, Doursont MF. Role of intralipid solvent in the propofol induced nitric oxide stimulation. *Anesthesiology* 1966; 85: 555.
19. Hauge A. Role of histamine in hypoxic pulmonary hypertension in the rat. *Cir Res* 1968; 38: 99-104.
20. Marshall C, Marshall BE. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is not endothelium dependent. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 201: 267-270.
21. Post JM, Hume JR, Archer SL, Weir EK. Direct role of potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rat lung. *Am J Physiol* 1992; 262: C882-C890.
22. Robertson BE, Peterson DJ, Peers C, Nye PC. Tolbutamide reserves hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rat lung. *Q J Exp Physiol* 1989; 74: 959-962.
23. Tamayo L, López-López JR, Castañeda J, González C. Carbon monoxide inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats: a cGMP independent mechanism. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 1997; 434: 689-704.
24. Hamada H, Damron DS, Murray PA. Intravenous anesthetics attenuate phenylephrine-induced calcium oscillations in individual pulmonary artery smooth muscle cell. *Anesthesiology* 1997; 87: 900-907.
25. Archer SL, Huang JM, Hampl V, Nelson DP, Schultz PJ, Weir EK. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotis-sensitive K channel by cGMP dependent-protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7583-7587.
26. Lincoln TM, Komalavilas P, Cornwell TL. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Hypertension* 1994; 23: 1141-1147.