

Oxido Nítrico y Anestesia

Octavio González Chón*, Pastor Luna Ortiz, Javier Molina Méndez*, Jorge Romero Borja*, Ma. del Carmen Lesprón Robles*, Ulises Beltrán Lupi*, Bernardo Fernández Rivera*, Ma. de Lourdes Bernal Flores*.**

RESUMEN

Le presente revisión, describe las implicaciones fisiológicas, anestésicas y los efectos de óxido nítrico (NO) sobre la circulación pulmonar y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.

La importancia para el anestesiólogo del óxido nítrico (NO) y/o el factor de relajación derivado del endotelio, (FRDE) va más allá del entendimiento del papel de este último, en los estados fisiológicos y fisiopatológicos cardiovasculares. ¿Como son mediadas estas interacciones? ¿Existen diferencias significativas entre los anestésicos con relación a sus efectos sobre el FRDE? ¿Es clínicamente importante el efecto de los anestésicos en la actividad basal de FRDE o solo en respuesta a una estimulación exógena?. Son preguntas que se plantean durante esta revisión.

Palabras Clave: Oxido Nítrico, anestesia, circulación pulmonar, utilidad clínica

SUMMARY

NITRIC OXIDE AND ANESTHESIA

The present paper reviews and describes the physiological and anesthetic implications of the nitric oxide (NO) as well as the effects of NO upon the pulmonary circulation and the syndrome of progressive adult respiratory distress. The importance of the NO and/or the endothelium-dependent vascular relaxing factor (EDRF) for the anesthesiologists is beyond the understanding of the physiological effects of the NO and/or EDRF, and the interactions with anesthetics, physiological states and cardiovascular pathophysiology. How these relationships are mediated? Exist differences between anesthetics and EDRF with respect to its effects?. These and more questions are answered in this review.

* Médicos Adjuntos al Departamento de Anestesia, **Jefe del Departamento de Anestesia. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»

Key Words: Nitric oxide, anesthesia, pulmonary circulation, clinical utility

La célula endotelial, es un componente metabólicamente activo de la pared vascular que puede influenciar el tono vascular por varios mecanismos. Es el endotelio, un sitio primario de conversión de angiotensina I a angiotensina II^{1,2}; activamente metaboliza el ácido araquidónico a una variedad de productos vasoactivos eicosanoicos, más notablemente la prostaciclina y tromboxano, y es también el sitio de inactivación de algunos productos vasoactivos circulantes en donde se incluyen la bradicinina, adenosina, norepinefrina y prostaglandina E^{3,4}. Sin embargo, durante los últimos años, la producción y liberación de una sustancia derivada de las células endoteliales denominada factor de relajación derivado del endotelio (FRDE) ha llamado fuertemente la atención. Este factor fue descubierto en 1980 por Fuerchegott y Zawozki⁵. Estos autores resolvieron el conflicto entre las acciones vasculares de la acetilcolina tanto *in vivo* como *in vitro*. Los resultados de estas investigaciones han concluido que la acetilcolina causa vasodilatación solo si el endotelio se encuentra preservado causando liberación del FRDE; de manera contraria al ser removido el endotelio, se produce vasoconstricción.

CARACTERISTICAS DEL FRDE

Se conoce que el FRDE es un producto lábil, con una vida media biológica entre 6.3 y 50 segundos en un medio acuoso oxigenado^{6,7}. Es producido a partir de la L-arginina en las células endoteliales por una vía que requie-

re calcio (Fig. 1). Una vez producido activa la guanidilciclase soluble, resultando en un incremento de la concentración a nivel del músculo liso de 3'-5' Guanidil Monofosfato Cíclico (GMPc), el cual correlaciona con el efecto relajante^{8,9}. Recientemente existe evidencia de que el FRDE es el óxido nítrico (NO), una especie de óxido de nitrógeno. El monóxido de nitrógeno, ha sido implicado en un número de diversos procesos fisiológicos en donde se incluye la relajación de músculo liso, inhibición plaquetaria, neurotransmisión, regulación inmune y erección peneana entre otras¹⁰.

Las vías bioquímicas de estos procesos, se realizan a partir de dos procesos comunes: la síntesis enzimática de monóxido de nitrógeno (NO) a partir de la L-arginina y la formación del complejo hierro-nitroxyl teniendo como blanco la proteína HEME para producir las respuestas funcionales. La amplia química del monóxido de nitrógeno (NO) involucra una serie de formas interrelacionadas con propiedades redox (reducción-oxidación) en donde se encuentran: cation nitrosonium (NO^+), óxido nítrico (NO^\bullet) y anion nitroxyl (NO^-)¹⁰ (Fig. 2).

Existe evidencia de que el FRDE es formado a partir de la L-arginina por una vía que involucra el calcio, la calmodulina y el dinucleótido adenina-nicotinamida (NADPH). Un incremento en el calcio intracelular de las células endoteliales se acompaña de liberación del FRDE en respuesta a una amplia variedad de estimulantes del endotelio.

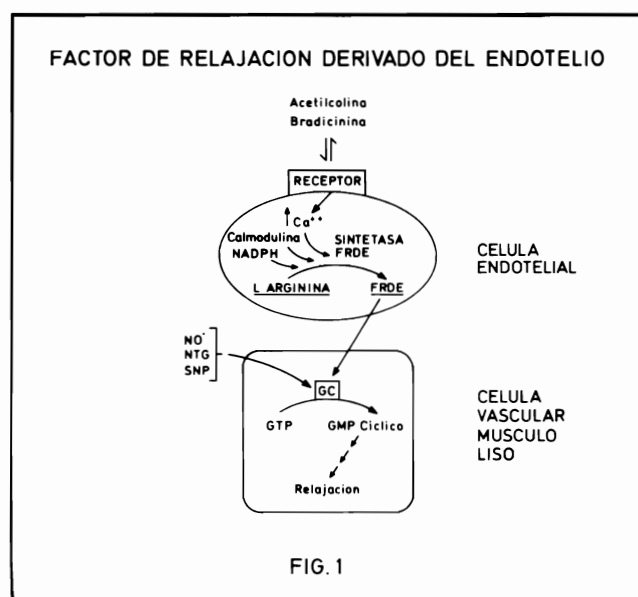


Figura 1.

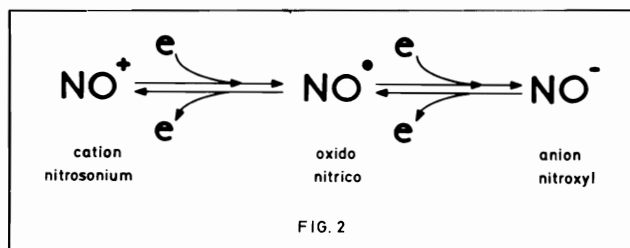


Figura 2.

El nitroprusiato de sodio y otros nitratos inorgánicos actúan directamente mediante el óxido nítrico activando la guanidil ciclase soluble la cual convierte el guanidil trifosfato (GTP) en 3'-5' GMPc. Como observamos, FRDE actúa de manera similar a los nitrovasodilatadores, sin embargo en contraposición a estos últimos, se requiere de la presencia de un endotelio intacto. En el momento actual, existe la hipótesis de que el factor de relajación derivado del endotelio FRDE y el óxido nítrico (NO^\bullet) son idénticos; ésta continúa cambiando y aún se encuentra en disputa. No se ha aclarado si el FRDE es un compuesto el cual contiene óxido nítrico o es un precursor de óxido nítrico con base nitrogenada¹¹. Para fines prácticos de esta revisión tomaremos de manera indistinta el FRDE y NO^\bullet .

IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS

El FRDE es liberado bajo condiciones basales y bajo estimulación^{12,13}. Dentro de los factores fisiológicos que pueden estimular su liberación, se encuentran: productos plaquetarios, trombina, hormonas, neurotransmisores, autocoides locales, cambios en el flujo sanguíneo y cambios en la tensión de oxígeno. El FRDE por sí mismo, puede inhibir la adhesión y agregación plaquetaria. La liberación local de este factor puede contribuir a las respuestas locales provocadas por histamina (respuesta inflamatoria), bradicinina (hiperemia de glándulas exócrinas), sustancia P (vasodilatación acompañada de reflejos axónicos) y de propiedades vasodilatadoras de catecolaminas y vasopresina en ciertos lechos vasculares (Fig. 3).

INHIBICIÓN DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA

El FRDE inhibe la agregación y adhesión plaquetaria *in vitro*. Ambos, FRDE y nitrovasodilatadores (Nitroprusiato de sodio y nitroglicerina) tienen efecto antiagregante activando la guanidil-ciclase soluble, elevando los niveles de GMPc en las plaquetas y por lo tanto reduciendo el Ca^{2+} libre en el citosol¹⁴.

MODULACION ENDOTELIAL DEL TONO VASCULAR

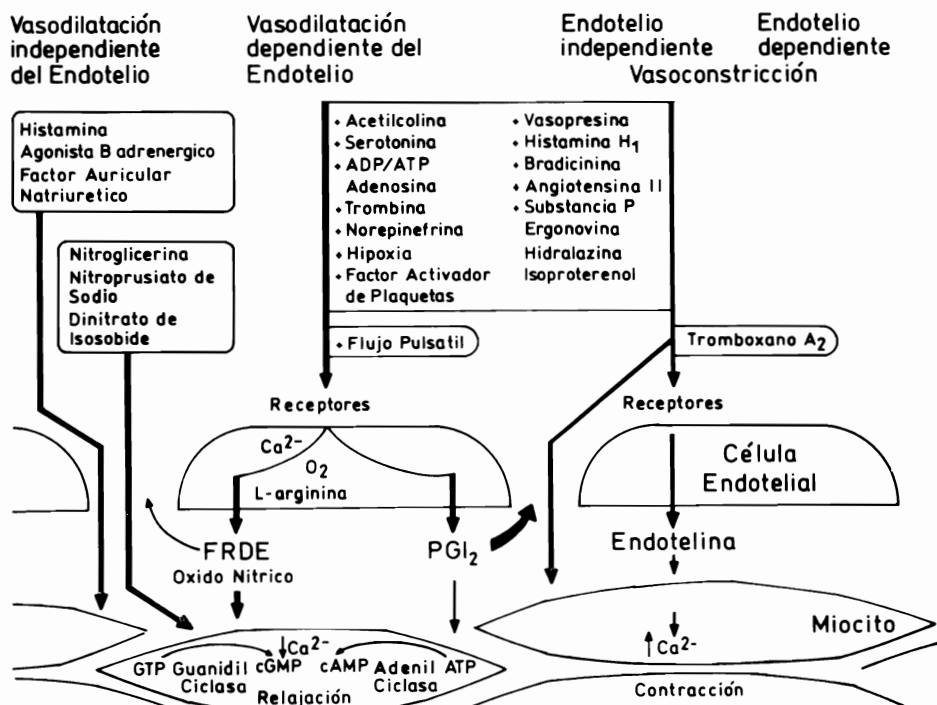


FIG. 3

Figura 3.

El FRDE y la prostaciclina interactúan sinérgicamente para inhibir la agregación plaquetaria. Así, concentraciones sub-umbrales de FRDE y prostaciclina inhiben marcadamente la agregación plaquetaria, cuando son administrados juntos. Esta interacción, debe ser la vía más importante de las propiedades antiagregantes de la superficie endotelial.

VASOESPASMO CORONARIO Y FACTORES RELAJANTES DERIVADOS DEL ENDOTELIO

El daño endotelial causado quirúrgicamente (Fig. 4), no solo refleja un trastorno a nivel de la integridad de la monocapa celular escamosa, sino también representa una alteración a nivel funcional, metabólica y estructural. Esta alteración de la función e integridad endotelial ocurre principalmente durante la colocación de los injertos venosos, infusión de soluciones cardioplégicas, así como también por isquemia e hipotermia; además otros factores pueden producirlos, como lo son los catéteres utilizados para angiografía, medios de contraste, endotoxinas, complejos inmunes y el estrés hemodinámico causado por daño a la célula endotelial, el cual puede tener consecuencias desastrosas.¹⁵

CAMBIOS ATEROESCLEROSOS

La relajación dependiente del endotelio debido a acetilcolina¹⁶, se encuentra afectada en una serie de vasos sanguíneos ateroscleróticos en donde se incluyen las arterias coronarias humanas. Esta alteración es secundaria a una reducida producción de FRDE por el endotelio ateroscleroso (disfunción endotelial); mientras tanto la capacidad del músculo liso vascular para relajarse en respuesta a la administración de nitrovasodilatadores (nitroprusiato de sodio), se encuentra minimamente afectada.

La producción reducida del FRDE a nivel de los sitios ateroscleróticos probablemente se encuentre asociada con adhesión y agregación plaquetaria y adhesión y penetración de células blancas (leucocitos), iniciando el círculo vicioso del proceso ateroscleroso.

Aunque el daño endotelial o disfunción puede jugar un papel muy importante en la patogénesis del espasmo coronario, otros factores patogénicos deben ser considerados incluyendo la hipersensibilidad del músculo liso

(incrementada densidad de receptores), aumento en la densidad de la *vasa vasorum*, formación de mitógenos vasoconstrictores por las plaquetas y células inflamatorias, generación de radicales libres y disfunción local de nervios autonómicos (Fig. 3).

CIRCULACION PULMONAR

El papel del FRDE y el endotelio en la vasculatura pulmonar ha sido revisada recientemente. La presencia del FRDE y la vasodilatación dependiente del endotelio ha sido demostrada en preparaciones aisladas de vasos pulmonares de varias especies incluyendo humanos. Se ha propuesto al daño endotelial y la producción alterada de FRDE como un factor que contribuye en la hipertensión pulmonar tanto aguda como crónica¹⁷.

De particular interés en relación con la circulación pulmonar es la interacción que existe entre el oxígeno y FRDE. La sensibilidad de respuesta dependiente del endotelio a los cambios en la tensión de oxígeno, fue descubierta en la década de los 80's, en donde se observó en preparaciones de arteria pulmonar porcina que cuando la PO_2 de estos vasos disminuyó de 140 a 40 y a 0 mmHg, se presentaban contracciones progresivas, aun en presencia de

endotelio intacto. Por lo tanto recientemente se ha demostrado que una moderada hipoxia de 40 mmHg altera la vasodilatación dependiente del endotelio y la acumulación del GMPc en segmentos de arteria pulmonar de conejo. Esta respuesta contráctil en vasos expuestos a hipoxia es particularmente secundaria a inhibición hipóxica del FRDE por las células endoteliales.

La hiperoxia al igual que la hipoxia produce una respuesta caracterizada por disminución en la vida media del FRDE en varias preparaciones in vitro. Esto puede reflejar una interacción del FRDE con el radical superóxido, porque la vida media del FRDE se prolonga en presencia de la superóxido dismutasa. Parece ser pues, que la producción del FRDE, su vida media biológica y su acción se encuentran reguladas por la tensión de oxígeno, siendo que muy bajas o muy altas concentraciones de oxígeno tienen efectos inhibitorios.

Una vez revisados los estudios experimentales sobre las acciones del FRDE y/o NO; existe un número progresivo de publicaciones acerca de la administración del NO* (óxido nítrico) inhalado y su potencial aplicación terapéutica en diferentes problemas pulmonares, especialmente aquellos relacionados con la hipertensión arterial pulmonar

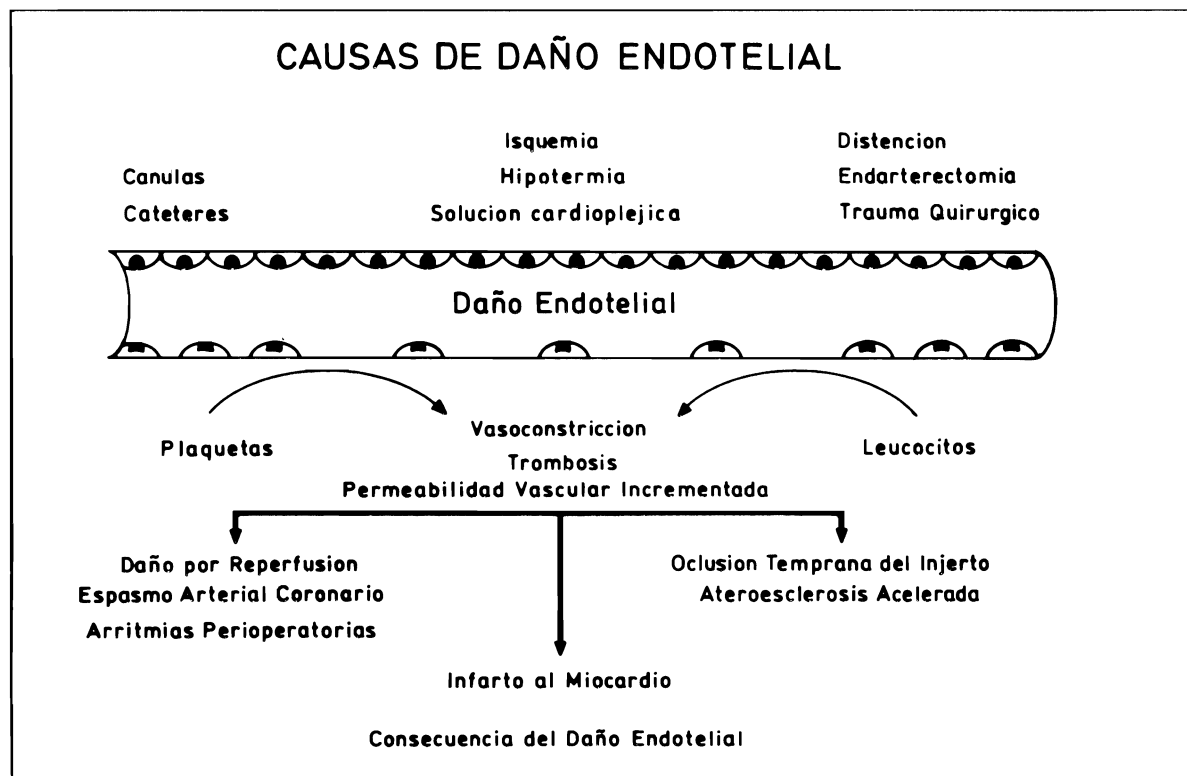


Figura 4.

de diferentes etiologías, ya que se observó que era capaz de reducir la hipertensión pulmonar aguda, sin afectar la resistencia vascular sistémica.

Frostell y colaboradores^{18,19}, demostraron en animales de experimentación que el óxido nítrico (NO) inhalado en concentraciones de 5 - 80 ppm (partes por millón) era capaz de revertir la hipertensión pulmonar causada por hipoxia, tromboxano y por la reacción heparina - protamina. La vasodilatación pulmonar ocurrió después de tres minutos de la última inhalación y desapareció también en tres minutos una vez suspendida su administración.

La decisión de utilizar el óxido nítrico inhalado como terapia para la enfermedad pulmonar requiere del entendimiento de varios conceptos adicionales. El óxido nítrico no es efectivo durante su administración sistémica porque es rápidamente inactivado por la hemoglobina. Por lo tanto, de manera inhalada, puede difundir del alveólo al músculo liso vascular pulmonar y producir vasodilatación con relativa baja toxicidad.

HIPERTENSION PULMONAR Y SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA PROGRESIVA DEL ADULTO

Zapol y Snider²⁰ encontraron hipertensión pulmonar aguda como un hallazgo clínico constante en el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SIRPA). Los sobrevivientes demostraron una disminución progresiva de la resistencia vascular pulmonar con el tiempo en relación a los no sobrevivientes que persistieron con resistencias vasculares elevadas. El incremento de la presión pulmonar fue independiente de cambios en el gasto cardiaco y persistieron después de la corrección de la hipoxemia sistémica.

Los cambios de la vasculatura pulmonar en SIRPA²¹ probablemente son producidos por una combinación de factores como son: lesiones pulmonares primarias (aspiración, trauma), consecuencia de una respuesta pulmonar inflamatoria (hipoxia, acidosis, liberación de citoquinas y componentes del sistema de complemento y vías del ácido araquidónico, así como también inhibidores de fibrinólisis) y complicaciones en la terapia intensiva como toxicidad de oxígeno y barotrauma.

Es probable que la hipertensión pulmonar en pacientes con SIRPA incremente la formación de edema, facilite la disfunción ventricular derecha, disminución del gasto cardiaco y se asocie con pobre pronóstico^{22,23}.

Diferentes tipos de vasodilatadores han sido utilizados en pacientes con SIRPA con el objeto de reducir la presión pulmonar, sin embargo, la hipotensión sistémica ocurre con el uso de todos los vasodilatadores disponibles en dosis suficientes para reducir la presión arterial pulmonar. Así mismo, la infusión intravenosa de nitroprusiato de sodio incrementa de manera importante la mezcla venosa y disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos.

JUSTIFICACIÓN PARA EL USO DE OXIDO NITRICO INHALADO EN SIRPA

1. El óxido nítrico inhalado puede difundir dentro de la vasculatura pulmonar de regiones pulmonares ventiladas y causar relajación del músculo liso vascular pulmonar disminuyendo la hipertensión.
2. Como el óxido nítrico es inhalado, el gas debe ser distribuido predominante en áreas alveolares bien ventiladas. La vasodilatación local de esas regiones bien ventiladas puede mejorar la relación ventilación-perfusión y mejorar la oxigenación arterial durante el SIRPA.
3. El óxido nítrico tiene la capacidad de unirse a la hemoglobina y rápidamente ser inactivado. Así mismo no produce vasodilatación sistémica.

Rossaint y cols^{24,25}, compararon el efecto del óxido nítrico inhalado (18 - 36 ppm) contra la prostaciclina infundida endovenosa en pacientes con SIRPA. El NO^{*} redujo selectivamente la presión media de arteria pulmonar de 37 a 30 mmHg. La oxigenación mejoró debido a la disminución del Qs/Qt. La prostaciclina también redujo la presión de la arteria pulmonar, pero disminuyó la presión arterial media, la PaO₂ e incrementó el Qs/Qt. En estudios subsecuentes, el mismo autor demostró, que la inhalación de bajas concentraciones de óxido nítrico (< 20 ppm) redujo eficazmente la presión de la arteria pulmonar y mejoró la PaO₂. La taquifilaxia no fue observada a pesar de que la inhalación de este gas fue hasta de 53 días. Una vez suspendido el mismo, los cambios rápidamente retornaron a los valores basales. La concentración de metahemoglobina no cambió significativamente.

Actualmente se sabe, que los efectos benéficos del óxido nítrico en SIRPA sobre la circulación y oxigenación pulmonar no son dosis-dependientes en rango de 10 - 80 ppm, así como tampoco se ha demostrado un efecto broncodilatador en humanos portadores de SIRPA^{26,27}.

OXIDO NITRICO Y CIRUGIA CARDIACA

Existen varias entidades referentes a cirugía de corazón abierto, que conllevan o tienen implícito, la hipertensión arterial pulmonar, ya sea de manera aguda o crónica, lo que condiciona en algunas situaciones mal pronóstico y algunas veces desenlaces fatales; esto es el caso de la valvulopatía mitral (estenosis mitral) y las cardiopatías congénitas complejas, sin olvidar también el incremento en el número de trasplantes cardíacos, que en algunos casos, el aumento en la presión pulmonar puede provocar falla cardíaca derecha²⁸.

Girald en 1992²⁹, reporta un estudio el cual tuvo como propósito determinar los efectos hemodinámicos del óxido nítrico inhalado (40 ppm) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar después de cambio valvular mitral. Dentro de sus resultados se reportan una reducción en la presión pulmonar sistólica de 10%, diastólica de 8% y media de 10% con disminución de la resistencia vascular pulmonar de 22%, un incremento en la saturación venosa mixta del 6% y disminución en la diferencia arterio-venosa del 7% ($P < 0.05$).

Este estudio en humanos demostró que el óxido nítrico inhalado causa una vasodilatación pulmonar selectiva sin disminución de la presión arterial sistémica después del cambio valvular mitral.

La infusión intravenosa de nitroprusiato y nitroglicerina pueden también reducir la hipertensión pulmonar, pero causan una marcada vasodilatación sistémica y puede producir hipotensión. Después de cirugía cardíaca debe ser necesario tratar la falla ventricular derecha causada por hipertensión pulmonar. Preservar la presión del ventrículo derecho y disminuir la presión de la arteria pulmonar es el objetivo deseado, siendo éste alcanzado parcialmente por la combinación de la infusión de prostaglandina E₁ y norepinefrina³⁰. Sin embargo con este estudio, solo se concluye que el óxido nítrico administrado a la dosis de 40 ppm, resulta en una vasodilatación selectiva de la vasculatura pulmonar.

Luna y cols, tomando como modelo el trabajo previo administran óxido nítrico inhalado a la dosis de 40ppm a pacientes portadores de valvulopatía mitral e hipertensión arterial pulmonar dividiendo la administración del gas en dos periodos, el denominado pre-circulación extracorpórea y el postcirculación extracorpórea, reportando una disminución en las resistencias vasculares pulmonares de 17%, sin tener manifestaciones de toxicidad.

En pacientes sometidos a diferentes procedimientos,

ya sean cambio valvular mitral o revascularización coronaria donde es necesaria la aplicación de algún soporte mecánico como asistencia ventricular izquierda, el óxido nítrico a la dosis de 20 ppm fue un vasodilatador pulmonar selectivo antes y después de la circulación extracorpórea, más aún, esta vasodilatación parece no ser alterada por la circulación extracorpórea, la presencia de asistencia ventricular izquierda o la infusión de nitratos³¹.

El vasoespasmo con hipertensión pulmonar severa es una complicación frecuente después de cirugía en enfermedades congénitas cardíacas. Esta situación es de difícil manejo terapéutico y constituye una parte importante en la morbi-mortalidad postoperatoria de los mismos, siendo identificada como crisis hipertensiva pulmonar³². Los esfuerzos por dilatar la vasculatura pulmonar han conducido a una vasodilatación sistémica con la consiguiente hipotensión arterial concluyendo en ese momento que no existía un vasodilatador pulmonar selectivo. Sin embargo con base en los estudios previos y con la experiencia de Roberts y Kinsella^{33,34} en utilizar el óxido nítrico en recién nacidos con hipertensión arterial pulmonar ha sido posible el uso cada vez más frecuente de este gas en el postoperatorio de pacientes pediátricos sometidos a cirugía de corazón abierto, por lo que actualmente se considera que el único vasodilatador pulmonar selectivo con uso clínico es el óxido nítrico.

OXIDO NITRICO Y ANESTESIA

Existen algunos estudios que examinan el papel del endotelio y la respuesta vascular a los anestésicos y/o los efectos de los anestésicos en la respuesta dependiente del endotelio.

El óxido nítrico juega un papel exitatorio en la transmisión sináptica, pero es menor que la mediada por N-METIL-D-ASPARTADO, GLUTAMATO y KAINATO. La supresión de la transmisión exitatoria así como también el aumento en la transmisión inhibitoria, resulta en un efecto sedante. Por lo tanto, algunos anestésicos pueden suprimir la transmisión exitatoria a través de la inhibición en la formación o acción del óxido nítrico³⁵.

Se ha demostrado que la concentración alveolar mínima (MAC) del halotano fue disminuida con un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa (N-MONOMETIL-L-ARGININA) apoyando la hipótesis de que la supresión del sistema NO[•]-GMP_c resulta en una acción hipnótica o anestésica que es aditiva al halotano³⁶.

En el sistema vascular la supresión del sistema NO[•]-

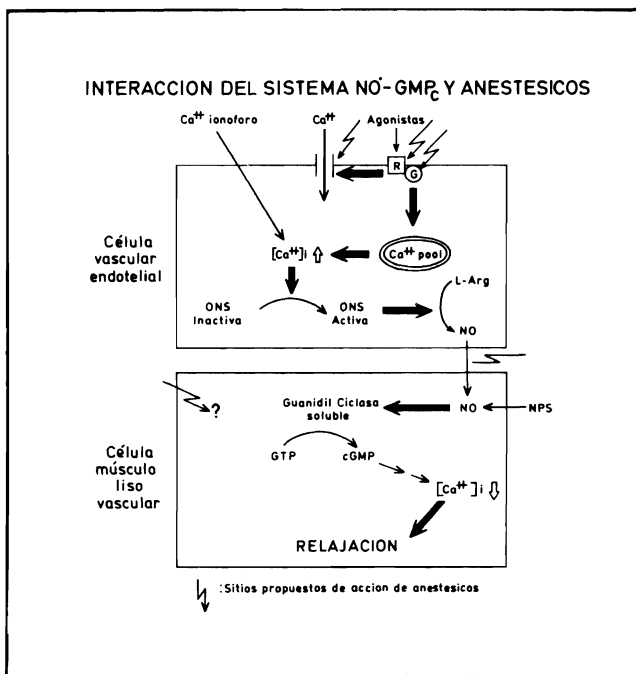


Figura 5.

GMP_c por los anestésicos volátiles ha sido demostrado usando arterias aisladas extracerebrales. Se ha demostrado que el halotano inhibe la vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a acetilcolina y bradicinina, pero no a la causada por nitroglicerina. Otros grupos han demostrado que todos los anestésicos halogenados incluyendo halotano, isoflurano, enflurano y sevoflurano atenúan la relajación dependiente del endotelio *in vitro*. Sin embargo el mecanismo fundamental de supresión del sistema NO[•]-GMP_c se mantiene controversial.

Yoshida y Okabe³⁷, reportan la formación de radicales superóxido por sevoflurano (2.3% - 4.6%) y sugieren que la supresión de la relajación dependiente del endotelio producida por este gas sea a través de la inactivación del óxido nítrico con radicales libres. Blaise demostró que el halotano (2.5%) ligera pero significativamente suprimía la relajación inducida por óxido nítrico exógeno más aún, se ha observado que el halotano y en menor cuantía el isoflurano, de manera dosis dependiente atenúan la estimulación de la guanidil ciclasa por el óxido nítrico, sugiriendo una competencia entre el óxido nítrico y los anestésicos a nivel del sitio de activación de la guanidil ciclasa³⁸.

Estas observaciones indican, que aun cuando la acción del halotano y otros anestésicos volátiles suprimen la relajación derivada del endotelio de manera importante, la

acción de inactivar óxido nítrico o suprimir la activación de la guanidil ciclasa en el músculo liso no es potente y por lo tanto el músculo liso puede no ser el único sitio de la acción anestésica. Otros sitios de acción que deben ser considerados con el endotelio son el receptor de acetilcolina, el receptor de bradicinina, proteína G, el mecanismo de movilización de calcio y la óxido nítrico sintetasa (enzima que cataliza L-ARGININA-OXIDO NITRICO) (Fig. 5).

Stone y Johns³⁹, han reportado una pobre respuesta vasoconstrictora con bajas concentraciones de isoflurano, enflurano y halotano con un endotelio intacto, sugiriendo que esta respuesta es secundaria a la inhibición del FRDE.

Con los anestésicos locales como la lidocaína, bupivacaína, etidocaína y 2 cloroprocaina se ha observado inhibición de la relajación dependiente del endotelio, secundaria a acetilcolina⁴⁰.

La importancia del FRDE para el anestesiólogo va más allá del entendimiento del papel de este último, en los estados fisiológicos y fisiopatológicos cardiovasculares.

Los estudios iniciales han revelado que el endotelio puede jugar un papel como mediador de las acciones vasculares de los anestésicos y que los anestésicos pueden inhibir la producción, liberación o acción del FRDE. Sin embargo ¿como son mediadas estas interacciones? ¿Existen diferencias significativas entre los anestésicos con relación a sus efectos sobre el FRDE? ¿Es clínicamente importante el efecto de los anestésicos en la actividad basal de FRDE o solo en respuesta a una estimulación exógena?

Futuras investigaciones en los mecanismos de acción vascular de los anestésicos volátiles y anestésicos locales son requeridos para mejorar el entendimiento de estos efectos.

REFERENCIAS

1. Ryan JW, Ryan US. Pulmonary endothelial cells. *Fed Proc* 1977; 36:2683-2691.
2. Ryan US, Ryan JW. Relevance of endothelial surface structure to the activity of vasoactive substances. *Chest* 1985;(suppl) 88: 293-307s.
3. Gillis CN, Pitt BR. The fate of circulating amines withing pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol* 1982; 44: 269-281.
4. Shepro D. The metabolism of biogenic amines by endothelial cells. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 335-345.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
6. Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ. The nature of endothe-

- lium dependent vascular relaxing factor. *Nature* 1984; 308: 645-647.
7. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 308: 454-456.
 8. Loeb AL, Izzo NJ, Johns RA, Peach MJ. Endothelium-derived relaxing factor release associated with increased endothelial cell inositol triphosphate and intracellular calcium. *Am J Cardiol*. 1988; 62:366-406.
 9. Loeb A, Johns RA, Milner P, Peach MJ. Studies on endothelium-derived relaxing factor from cultured cells. *Hypertension* (suppl III). 1987; 9:186-192.
 10. Stamcer JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992; 258: 1898-1901.
 11. Hoeffner U, Boulanger C, Vanhoutte DM. Proximal and distal dog coronary arteries respond differently to basal EDRF but no to NO. *Am J Physiol* 1989; 256: H828-H831.
 12. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Cir Res*. 1983; 53: 557-573.
 13. Bassege E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 30: 349-380.
 14. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80:1, 1-9.
 15. Zilla P, Von Oppell U, Deutsch M. The endothelium: A key to the future. *J Card Surg* 1983; 8: 32-60.
 16. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58: 783-789.
 17. Johns RA. Endothelium-derived relaxing factor: Basic review and clinical implications. *J Cardiothorac and Vasc Anesth*. 1991; 5:69-79.
 18. Frostell CG, Fratacci MD, Wain JC, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary-vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83: 2038-2047.
 19. Fratacci MD, Frostell C, Chen T-Y, Wain IC, Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991; 75: 990-999.
 20. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary Hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 476-480.
 21. Zapol WM, Jones R. Vascular components of ARDS: Clinical pulmonary hemodynamics and morphology. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136:471-474.
 22. Vlahakes GJ, Tuarley K, Hoffman JE. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 1981; 63: 87-95.
 23. Hurford WE, Zapol WM. The right ventricular and critical illness: A review of anatomy physiology, and clinical evaluation of its function *Intensive Care Med* 1988; 14: 448-457.
 24. Rossaint R, Falke KF, Keitel M, López F, Pison J, Slama K, Gruning T, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in contrast to infused prostacyclin selectively reduces pulmonary hypertension and improves gas exchange in severe ARDS. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: A 185.
 25. Rossaint R, Falke KF, Keitel M, Slama K, Gerlach H, Hahn M, Zapol WM. Successful treatment of severe adult respiratory distress syndrome with inhaled nitric oxide. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A80.
 26. Rouby JJ, Puybasset L, Mourgeon E, Segal E, Poete P, Viars P. Respiratory effects of increasing concentrations of inhaled nitric oxide in patients with ARDS. *Anesthesiology* 1993; 79:3A: 226.
 27. Puybasset L, Mourgeon E, Segal E, Bodin L, Rouby JJ, Viars P. Effects of inhaled nitric oxide on respiratory resistance in patients with ARDS. *Anesthesiology* 1993; 79:3A: 299.
 28. Girard C, Durand PG, Vedrinne C, Pannetier JC, Estanove S, Kalke K, Adnot S, Lemaire F. Inhaled nitric oxide for right ventricular failure after heart transplantation. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 1993; 7: 4; 481-485.
 29. Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 1992; 77:880-833.
 30. D'ambra MN, La Raja PJ, Philbin DM, Watkins WD, Hilgenberg AD, Buchley MJ. Prostaglandin E₁: A new therapy for refractory right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:567-572.
 31. Rich GF, Murphy GD, Ross CM, Johns RA. Inhaled nitric oxide selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993; 78: 1028-1035.
 32. Sellden H, Winberg P, Gustafsson LE, Lundell B, Book K, Frostell CG. *Anesthesiology* 1983; 78:577-580.
 33. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992; 340:818-819.
 34. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the new born. *Lancet* 1992; 340: 819-820.
 35. Nakamura K, Mori K.: Nitric oxide and anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 877-879.
 36. Johns RA, Moscicki JC, Difazio CA. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia. A role for nitric oxide in mediating consciousness? *Anesthesiology* 1992; 77: 779-784.
 37. Yoshida K, Okabe E.: Selective impairment of endothelium dependent relaxation by sevoflurane: Oxygen free radicals participation. *Anesthesiology* 1992; 76: 440-447.
 38. Van Dyke RA, Masaki E, Muldoon SM, Marsh HM. Effects of halothane and isoflurane on no-stimulated soluble guanylyl cyclase. *Anesthesiology* 1993; 79: A397.
 39. Stone DJ, Johns RA. Endothelium dependent effects of halothane, enflurane, and isoflurane on isolated rat aortic vascular rings. *Anesthesiology* 1989; 71: 126-132.
 40. Johns RA. Local anesthetics inhibit endothelium-dependent vasodilation. *Anesthesiology* 1989; 70: 805-811.