

Los agentes adrenergicos en la hipertension experimental por coartacion de la aorta abdominal en ratas

SUSANA B. GORZALCZANY, CARLOS A. TAIRA`

RESUMEN

En la hipertension por coartacion de la aorta abdominal podrian estar involucrados el sistema renina-angiotensina y la vasopresina. Sin embargo, la regulacion cardiovascular por el sistema barorrelejo y el tono simpatico tambien podrian tener un papel en este modelo de hipertension. El presente trabajo analiza el efecto sobre la presion arterial y la frecuencia cardiaca de la fenilefrina, un agonista adrenergico α , el isoproterenol, un agonista adrenergico β , y el hexametonio, un bloqueante ganglionar, administrados por via endovenosa, en ratas conscientes con coartacion aortica. La presion arterial media de las ratas conscientes coartadas ($161,5 \pm 5,3$ mm Hg, $n = 20$) fue significativamente mayor ($p < 0,01$) que la de las ratas con operacion simulada ($101,6 \pm 3,3$ mm Hg, $n = 20$). La fenilefrina mostro un efecto presor y una accion bradicardizante refleja en las ratas con operacion simulada, pero estos efectos fueron menores en los animales con coartacion abdominal. Sin embargo, durante el bloqueo ganglionar no se observaron diferencias entre los grupos de ratas en la respuesta presora ni en la frecuencia cardiaca producida por el agente vasoconstrictor fenilefrina. El bloqueante nicotnico hexametonio produjo un efecto vasodepresor de mayor magnitud en las ratas con hipertension experimental en comparacion con las ratas controles, observandose en este ultimo grupo solo una taquicardia leve. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos experimentales luego de la administracion endovenosa de isoproterenol. En conclusion, la hipertension arterial por coartacion de la aorta abdominal podria reducir el efecto presor del agonista adrenergico α fenilefrina. Esta alteracion podria deberse al estado hipertensivo mis que a cambios en la sensibilidad del agonista adrenergico α . La respuesta adrenergica β se mantiene inalterada en las ratas con hipertension experimental. Por otro lado, el efecto sobre la presion sanguinea en las ratas tratadas con hexametonio sugeriria una participacion del tono simpatico en este modelo de hipertension experimental. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 99-104.

Palabras clave Hipertension - Coartacion aortica abdominal - Fenilefrina - Isoproterenol - Hexametonio - Tono nervioso simpatico

INTRODUCCION

La patogenesis de la hipertension asociada con la coartacion de la aorta abdominal no se explica completamente por el aumento de la resistencia vascular provocada por la ligadura de ese vaso.

Como consecuencia de la coartacion de la aorta

entre las dos arterias renales en este modelo de hipertension experimental se produce una disminucion del flujo renal que provocaria la activacion del sistema renina-angiotensina con un aumento transitorio de los niveles plasmaticos de renina. Este sistema fue involucrado en la modulacion de la frecuen-

Catedra de Farmacologia, Facultad de Farmacia y Bioquimica, Universidad de Buenos Aires

* Miembro de la Carrera de Investigador Cientifico del Consejo Nacional de Investigaciones Cientificas y Tecnicas (CONICET), Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicacion: 10/00 Aceptado: 12/00

Direccibn para separatas: Susana B. Gorzalczany, CStedra de Farmacologia, Facultad de Farmacia y Bioquimica, Universidad de Buenos Aires, Junin 956, 5° Piso, (1113) Buenos Aires, Argentina - Tel.: +(54-11) 4964-8265 - Fax: +(54-11) 4508-3645 - [e-mail: sgorza@ffyb.uba.ar](mailto:sgorza@ffyb.uba.ar)

cia cardiaca en hipertension renal cronica y en otros modelos que cursan con niveles altos de renina. Ademas, la reduccion de la perfusion renal gatillarfa en el sistema nervioso central la liberacion de vasopresina que tendrfa un papel importante en la fase aguda (30-45 minutos) en este modelo de hipertension. (11-10) Tambien se describieron cambios estructurales y alteraciones funcionales en diferentes vasos, aun en distintas porciones de la aorta como respuesta adaptativa al aumento de la presion arterial y a estmulos neuronales y humorales que podrian ejercer una influencia trofica en el musculo liso vascular. (11,12)

Existen evidencias de hiperactividad del sistema nervioso simpatico en la patogenesis de otros modelos de hipertension renovascular (1 rinon-1 clip) y debido a que el suministro de sangre en uno de los rinones estarfa afectado por el sitio de la ligadura en nuestro modelo de hipertension se podria pensar que los mecanismos involucrados podrian ser similares.

Debido a estos antecedentes y considerando que el mecanismo regulatorio central y el tono simpatico podrian estar envueltos en este modelo de hipertension experimental, resultado de interes analizar la participacion de los receptores adrenergicos a traves de la evaluacion de la respuesta cardiovascular a la fenilefrina, un agonista adrenergico α_1 , al isoproterenol, un agonista adrenergico β , y a la accion de un bloqueante ganglionar, el hexametonio.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas Wistar de ambos sexos con un peso corporal de 240 a 270 g. La coartacion aortica se realiz6 segun el metodo de Rojo-Ortega y Genest; brevemente, bajo anestesia con titer se realizo una incision dorsal para penetrar en la cavidad abdominal e identificar la aorta abdominal; el vaso se ligo con un hilo de algod6n entre las dos arterias renales por debajo de la arteria mesenterica superior (13,14) en el grupo con coartacion de la aorta abdominal (CoA), mientras que al grupo control se le realizo una operacion simulada (OS), sin ligadura de la aorta.

Las ratas se ubicaron en jaulas mantenidas en un ambiente con temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), con ciclos de doce horas de luz y oscuridad y con libre acceso a comida y agua.

Los experimentos se llevaron a cabo 7 dias luego de la cirugia detallada.

Doce horas antes del experimento, bajo anestesia con titer se les canul6 la arteria carotida y la vena yugular con canulas de polietileno (PE-50) con una solucion sauna heparinizada ($25 \text{ UI}\cdot\text{ml}^{-1}$) para el registro de presion sanguinea y para la administracion endovenosa de las drogas, respectivamente. Los cateteres se exteriorizaron por el dorso del animal.

Luego de esta cirugia los animales se ubicaron en jaulas individuales y se permiti6 su recuperacion. Todos los experimentos se realizaron con ratas despiertas y con libertad de movimiento.

La canula arterial se conecto a un transductor de presion Vigo Spectramed P23XL acoplado a un poligrafo Grass 79D. Ello permiti6 registrar la presion sangufnea arterial y calcular los valores de presion arterial media (PAM) de acuerdo con la siguiente formula: $\text{presion diastolica} + (\text{presion sist6lica} - \text{presion diast6lica})/3$. La frecuencia cardiaca (FC) se midio como frecuencia de pulso tomada de la onda de presion sangufnea.

Antes del inicio de cada experimento, la presion sanguinea se registro durante 30 minutos o hasta obtener un registro basal estable.

La canula venosa se utilizo para la administracion intravenosa de drogas. Estas se disolvieron en solucion sauna y se administraron en un volumen de 0,1 ml por cada 100 g de peso corporal. Las drogas utilizadas fueron: cloruro de fenilefrina (Sigma Co., USA), sulfato de isoproterenol (Sigma Co., USA) y bromuro de hexametonio (Sigma Co., USA).

Se confeccionaron curvas de dosis-respuesta utilizando fenilefrina (1-8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, EV) e isoproterenol (0,03-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, EV). Tambien se indujo bloqueo ganglionar utilizando hexametonio (10 mg/kg , EV) y luego, bajo los efectos del bloqueante, se administro fenilefrina en forma similar a la senalada.

Los datos se expresan como media \pm EEM.

Para el estudio estadistico se realiz6 un analisis de la varianza, utilizando como prueba *a posteriori* Student-Newman-Keuls. (15) Cuando fue necesario se utilizo la prueba de la t de Student para muestras no pareadas. (15)

RESULTADOS

Siete dias despues de la correspondiente operacion, la PAM de las ratas con coartacion de la aorta abdominal (CoA: $161,5 \pm 5,3 \text{ mm Hg}$, $n = 20$) fue significativamente mayor ($p < 0,01$) que la de las ratas con operacion simulada (OS: $101,6 \pm 3,3 \text{ mm Hg}$, $n = 20$). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia cardiaca (FC) entre ambos grupos de ratas (OS: $357 \pm 61 \text{ lpm}$; CoA: $384 \pm 231 \text{ lpm}$).

La administracion del agonista adrenergico α_1 fenilefrina indujo un incremento en la PAM en ratas OS y bradicardia refleja. Sin embargo, mostr6 un efecto presor menor en las ratas CoA (Figura 1) y una respuesta bradicardizante menor (Figura 2).

No se observaron diferencias significativas en las respuestas cardiovasculares a la accion del agonista adrenergico (3 isoproterenol en ninguno de los grupos de animales evaluados (Figuras 3 y 4).

La administracion de un agente bloqueante nicotnico ganglionar, hexametonio, mostr6 un efecto

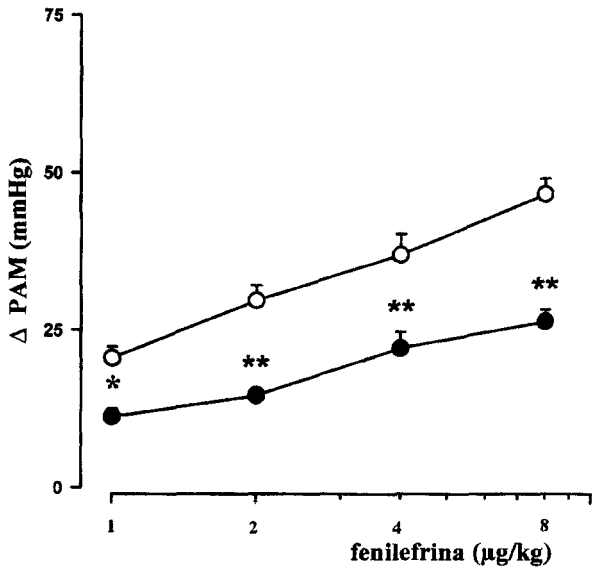


Fig. 1. Curva de variación de la presión arterial media (A PAM) en función de la dosis de fenilefrina EV en ratas coartadas (● CoA) y en ratas con operación simulada (○ OS). Cada punto representa la media ± EEM de diez experimentos. * p:5 0,05 y ** p < 0,01 CoA versus OS (prueba de Student-Newman-Keuls).

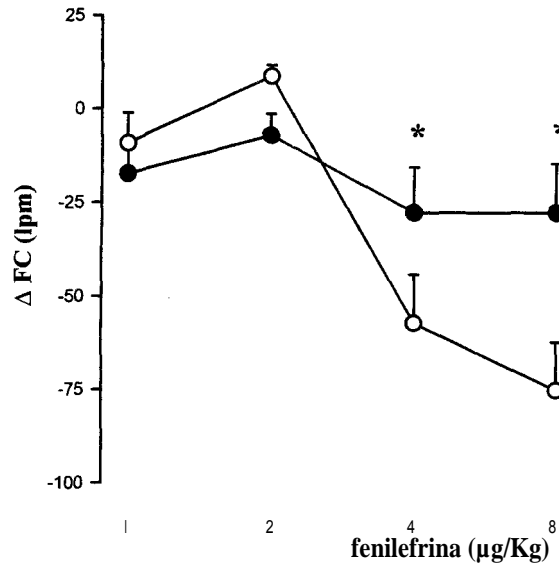


Fig. 2. Curva dosis-respuesta para el efecto sobre la variación de la frecuencia cardíaca (AFC) de fenilefrina EV en ratas coartadas (● CoA) y en ratas con operación simulada ((D OS). Cada punto representa la media ± EEM de diez experimentos. * p < 0,01 CoA versus OS (prueba de Student-Newman-Keuls).

depresor que fue significativamente diferente entre las ratas OS (APAM: -43 ± 5 mm Hg, n = 6) y las ratas con hipertensión experimental (APAM: -65 ± 5 mm Hg, n = 6, p < 0,05 versus ratas OS). Además, el bloqueo ganglionar solo produjo taquicardia en las ratas con operación simulada (AFC: 41 ± 9 lpm) y no

ocasiono modificaciones en las ratas con coartación aortica (AFC: 10 ± 15 lpm) aunque esta diferencia no resulto estadísticamente significativa.

Bajo el efecto del bloqueo ganglionar, el efecto depresor de la fenilefrina fue similar en ambos grupos de animales (Figura 5) y la respuesta bradicar-

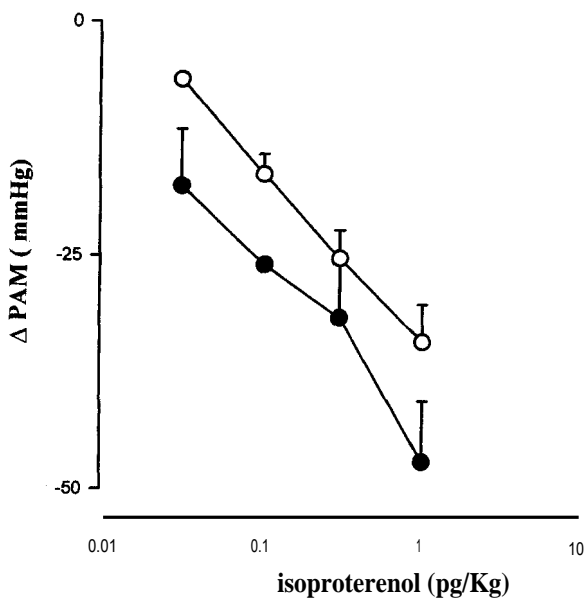


Fig. 3. Curva de variación de la presión arterial media (A PAM) en función de diferentes dosis de isoproterenol EV en ratas coartadas (● CoA) y en ratas con operación simulada (○ OS). Cada punto representa la media ± EEM de cinco experimentos.

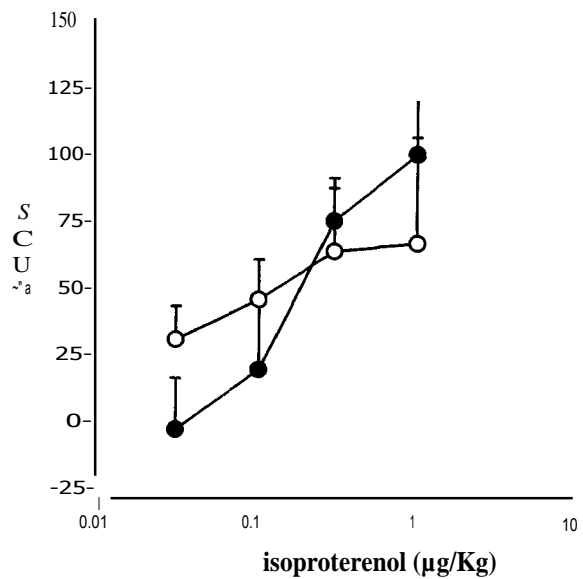


Fig. 4. Curva dosis-respuesta para el efecto sobre la variación de la frecuencia cardíaca (AFC) de isoproterenol EV en ratas coartadas (● CoA) y en ratas con operación simulada ((D OS). Cada punto representa la media ± EEM de cinco experimentos.

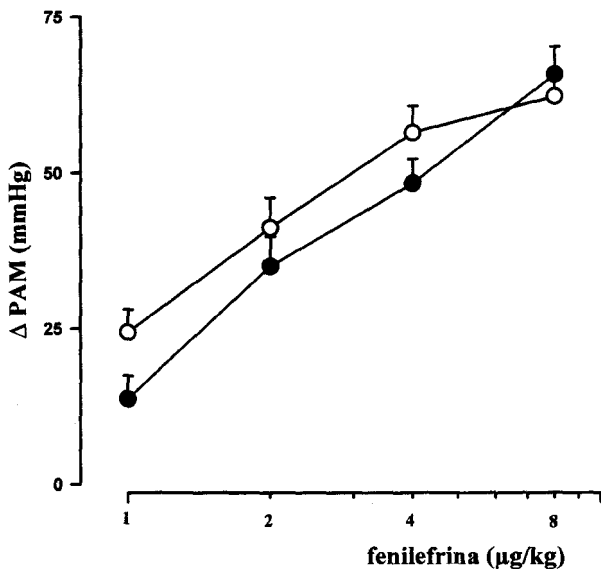


Fig. 5. Curva de variación de la presión arterial media (A PAM) en función de la dosis de fenilefrina EV en ratas coartadas (O CoA) y en ratas con operación simulada (O OS), bajo el bloqueo ganglionar con hexametonio. Cada punto representa la media \pm EEM de seis experimentos.

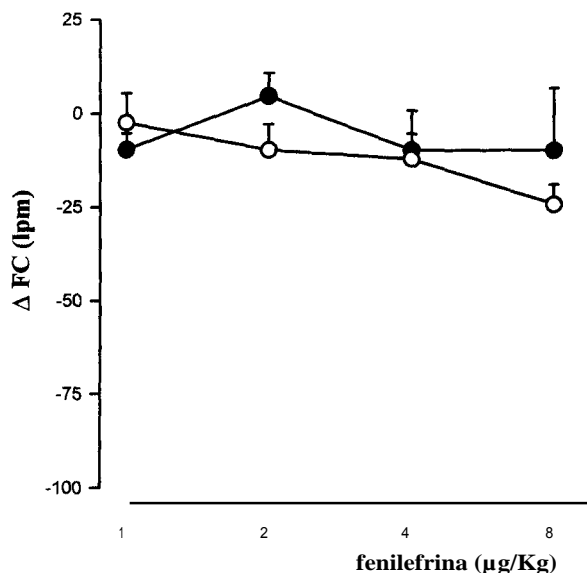


Fig. 6. Curva dosis-respuesta para el efecto sobre la variación de la frecuencia cardíaca (AFC) de fenilefrina EV en ratas coartadas (O CoA) y en ratas con operación simulada (O OS), bajo el bloqueo ganglionar con hexametonio. Cada punto representa la media \pm EEM de seis experimentos.

dizante refleja estuvo reducida notoriamente, sin diferencias entre los grupos experimentales estudiados (Figura 6).

DISCUSION

A los siete días posteriores a la coartación de la aorta abdominal entre las dos arterias renales por debajo de la arteria mesentérica superior, las ratas coartadas muestran un incremento de la presión arterial media sin cambios de la frecuencia cardíaca con respecto al grupo utilizado como control, que fue sometido a una operación simulada:

Se sabe que el aumento de la presión arterial en este modelo experimental es inducido rápidamente; pero con dependencia de la porción de la arteria aorta ligada pueden encontrarse cambios o no en los valores de la frecuencia cardíaca. (2, 10, 13, 14) Existe una fase inicial descripta a partir de las 6 horas poscoartación con una actividad cardíaca refleja vagal pronunciada, con una reducción posteriormente del tono colinérgico que favorece la descarga cardíaca simpática a partir del quinto día de realizada la ligadura de la aorta abdominal (2) y que, según el nivel en el que se efectúa la coartación, se podrá observar taquicardia o una tendencia, aunque no significativa, a mantener una frecuencia cardíaca mayor. (2, 14) En el presente estudio observamos un ligero aumento de la frecuencia cardíaca, aunque no resulta significativamente diferente cuando se compara con el grupo de ratas con operación simulada.

Los resultados del presente trabajo muestran que

la respuesta presora observada por la administración del agonista adrenergico *ci* fenilefrina es menor en las ratas hipertensas que en los animales controles. En periodos agudos de coartación aortica, la respuesta a algunos agentes vasoconstrictores podría estar disminuida. (2, 16) Sin embargo, Michélini y colaboradores (2) comunicaron una recuperación de la respuesta luego de 5 días de la ligadura de la aorta abdominal. La diferencia con nuestro estudio podría deberse al tipo de modelo utilizado, ya que en el presente trabajo la coartación se realizó entre las dos arterias renales mientras que Michélini y colaboradores (2) utilizaron un modelo de coartación subdiafragmática. Por otra parte, en ratas con presión labil y compromiso del sistema barorreflejo inducido por desnervación sinoaortica, la respuesta presora a la fenilefrina no está alterada, salvo en la falta de bradicardia refleja. (17)

En condiciones normales, el centro vasomotor mantiene el tono vasoconstrictor simpático. Si se bloquea la transmisión de impulsos nerviosos desde el sistema nervioso central a la periferia por efecto de un bloqueante ganglionar, se obtiene una caída de la presión arterial media que es de mayor envergadura cuanto mayor es la participación del tono simpático existente. En nuestros experimentos, en las ratas con coartación aortica tratadas con hexametonio se observó una caída de la presión arterial, que fue significativamente mayor a la observada en las ratas controles normotensas, lo cual sugiere que el tono simpático podría ser un factor importante en

este modelo de hipertension experimental, asf como en otros modelos de hipertension renovascular como es el de 2 rifiones-1 clip donde se describe un efecto hipotensor mayor luego de la administracion de un bolo de pentolinio. (18)

En el presente trabajo, el efecto presor menor de la fenilefrina podria sugerir un cambio en la sensibilidad de adrenoceptores α_1 vasculares. Sin embargo, luego del bloqueo ganglionar inducido por el antagonista nicotfnico hexametonio, la fenilefrina mostr6 un efecto presor similar en ambos grupos de ratas, lo cual indicarla que no habria cambios significativos en la sensibilidad de los receptores adrenergicos α_1 . Esta observacion serfa discordante con algunos experimentos *in vitro* que muestran una sensibilidad mayor a agentes vasoconstrictores y una capacidad de respuesta menor a algunos agentes vasodilatadores. (11, 19-22) Otros autores, como Lai y colaboradores, (1) encontraron respuestas disminuidas a agentes vasoconstrictores a los 6 y 14 dias poscoartaci6n, pero aumentadas a los 2 y 28 dias poscirugfa. La mayor respuesta a agentes vasoconstrictores no se observa en todos los casos, ya que Lin y Nasjletti (20) observaron que con la endotelina no habria diferencias en anillos de aorta de ratas hipertensas por coartacion aortica con respecto a ratas normotensas. Estos experimentos podrfan sugerir que la respuesta varfa de acuerdo con el agente vasoconstrictor estudiado y con el estadio de desarrollo de la hipertension experimental.

Cabe senalar que los experimentos *in vitro* representan un fenomeno local del tejido en estudio; en cambio, la respuesta evaluada en nuestro caso es *in vivo* y, por lo tanto, representa la respuesta final del organismo donde se podrian poner en juego mecanismos compensatorios de proteccion frente al aumento pronunciado de la presion arterial media. Por otra parte, Michelliii y colaboradores (2) comunicaron en experimentos *in vivo* que no habria diferencias significativas al efecto presor de la fenilefrina luego de cinco dias de haber efectuado una coartacion aortica subdiafragmatica. En nuestros experimentos, el valor elevado de la presion arterial podria tener alguna influencia sobre la accion presora de la fenilefrina, ya que la respuesta deprimida a este agente podria ser una consecuencia de los niveles basales altos de presion sangufnea en este modelo de hipertension. Probablemente sea por esta razon que, al bloquear el ganglio y anular el tono simpatico, se igualan las respuestas de ambos grupos de animales, coartados y normotensos. Como observaron otros autores, (2) no se produjo bradicardia refleja tras la administracion de fenilefrina.

La coartacion aortica en sus distintos modelos induce un compromiso de los mecanismos del sistema barorreflejo, observandose una perdida del compo-

nente vagal cardfaco. (2) Se comunico (23) que el sistema barorreflejo esta impedido en ratas hipertensas renales que cursan con altos niveles de renina, y esta anormalidad se atribuy6 a la hiperactividad del sistema renina-angiotensina mas que a la severidad de la hipertension, ya que no se observan diferencias si los grupos desarrollan presiones medias moderadas (146 ± 2 mm Hg) o severas (179 ± 3 mm Hg). En esta alteracion estarfan involucrados mecanismos centrales que controlan el barorreflejo, ya que la inhalacion de titer provoca bradicardia refleja, la cual es independiente de la activacion de los barorreceptores.

Indudablemente, en el modelo de hipertension experimental por coartacion aortica, la falta o el compromiso de los mecanismos barorreflejos no es el unico factor que puede alterar la homeostasis cardiovascular y la respuesta cardiovascular a las drogas.

Tampoco la hipertrofia cardiaca descrita en este modelo (8) parecerfa que influye en nuestras condiciones experimentales para provocar un cambio en la respuesta cardiaca (3, ya que en nuestros experimentos la coartacion aortica no modifico la respuesta cardiovascular al agente adrenergico (3 isoproterenol. Lai y colaboradores (1) encontraron, en experimentos *in vitro*, que las respuestas varorrelajantes del isoproterenol y de la papaverina no se modifican en etapas tempranas ni tardfas de la hipertension por coartacion aortica, lo cual sugiere que podrfan ocurrir cambios adaptativos a los niveles altos de presi6n sangufnea para mantener las funciones fisiologicas normales.

En conclusion, la hipertension por coartacion de la aorta abdominal podria reducir el efecto presor del agonista adrenergico α_1 fenilefrina sin modificar la sensibilidad de los receptores vasculares. Tampoco se observa un compromiso de los receptores (3. Sin embargo, el tono nervioso simpatico podria participar en el incremento y/o el mantenimiento de la presion arterial elevada.

SUMMARY

ROLE OF ADRENERGIC AGENTS IN EXPERIMENTAL HYPERTENSION DUE TO ABDOMINAL AORTA COARCTATION IN RATS

The arterial hypertension by coarctation of the abdominal aorta could be mediated by the renin-angiotensin system and vasopressin. However, the baroreflex regulation of cardiovascular system and the sympathetic nervous tone could also *play* a role in this model of hypertension. The present work analyzes the effect -on blood pressure and heart rate- of the adrenergic agent phenylephrine, the α -adrenoreceptor agonist Isoproterenol, and the (3-

adrenoreceptor agonist and the ganglionic blocking agent hexamethonium, administered by i.v injection in conscious coarctated rats. The mean blood pressure of rats with aortic coarctation (161.5 ± 5.3 mm Hg, $n = 20$) was significantly higher ($p < 0.01$) than blood pressure of the sham-operated rats (101.6 ± 3.3 mm Hg, $n = 20$) which were taken as controls. The α -adrenoreceptor agonist phenylephrine showed a pressor effect and a reflex bradycardic action in control rats, but these effects were just light in the aortic coarctated animals. Under ganglionic blockade, there were not differences in the responses to phenylephrine between control and coarctated animals. The administration of the nicotinic ganglionic blocking agent, hexamethonium, induced a greater fall of blood pressure in the model of hypertensive rats (aortic coarctated animals) than in the normotensive control rats, which just showed a light tachycardic response. There were not significant differences between both animal groups after i.v. isoproterenol infusion. In conclusion, high blood pressure provoked by abdominal aortic coarctation was responsible of the reduction in the response to the pressor effect of the α -adrenoreceptor agonist phenylephrine. This alteration could be due to the hypertensive status more than to changes in the sensitivity to the α -adrenoreceptor agonist. The (3-adrenergic response remained unaltered in these hypertensive rats. On the other side, the effect of hexamethonium on blood pressure may suggest a sympathetic nervous tone involvement in its mechanism of action.

Key words Hypertension - Aortic coarctation of abdominal aorta - Phenylephrine - Isoproterenol - Hexamethonium - Sympathetic nervous tone

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado mediante subsidios otorgados por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires y por el Fondo Nacional de Ciencia y Técnica de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica del Ministerio de Cultura y Educación, Argentina.

BIBLIOGRAFIA

- Lai F, Tanikella T, Thibault L y col. Effects of different stages of aortic coarctation hypertension on aortic contraction and relaxation in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214:388-394.
- Michelini L, de Oliveira M, dos Santos M. Baroreceptor reflex control of heart rate during development of coarctation hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl 11): 11-159-11-163.
- Salgado H, Fazan R, Machado B y col. Mechanical and neuro-humoral factors in acute aortic coarctation hypertension. *Agents Actions* 1992; 36 (Suppl): 152-163.
- Salgado H, Skelton M, Salgado M y col. Physiopathogenesis of acute aortic coarctation hypertension in conscious rats. *Hypertension* 1994; 23 (Suppl I):1-78-1-81.
- Wyss J, Oparil S, Sripariojthikoon W. Neuronal control of the kidney: Contribution to hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 759-770.
- Santos C, Pontieri V, Neto M y col. Losartan improves baroreflex control of heart rate of coarcted hypertensive rats. *Am J Physiol* 1995; 269 (Heart Circ Physiol 38): H812-H818.
- Bohr D, Dominiczak A, Webb R. Pathophysiology of the vasculature in hypertension. *Hypertension* 1991; 18 (Suppl III): 69-75.
- Lipke D, McCarthy K, Elton T y col. Coarctation induces alterations in basement membranes in the cardiovascular system. *Hypertension* 1993; 22: 743-753.
- Ollerenshaw J, Heagerty A, West Kevin P y col. The effects of coarctation hypertension upon vascular inositol phospholipid hydrolysis in Wistar rats. *J Hypertens* 1988; 6: 733-738.
- Guyton J, Dao D, Lindsay K y col. Ultrastructure of hypertensive rat aorta increased basement membrane-like material. *Hypertension* 1990; 15: 56-67.
- Bell D, Overbeck H. Increased resistance and impaired maximal vasodilation in normotensive vascular beds of rats with coarctation hypertension. *Hypertension* 1979; 1: 78-85.
- Overbeck H, Bell D, Grisette D y col. Function of the sodium pump in arterial smooth muscle in experimental hypertension: Role of pressure. *Hypertension* 1982; 4:394-399.
- Rojo-Ortega J, Genest J. A method for production of experimental hypertension in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1968; 46: 883-885.
- Giuliano R, Brezenoff H. Increased central cholinergic activity in rat models of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 113-122.
- Brunning J, Kintz B. *Computational Handbook Statistics* [of] (2d ed), Scott, Foresman Company [and] Glenview. Illinois; 1977.
- Whitlow P, Katholi R. Neurohumoral mechanisms in acute aortic coarctation in conscious and anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1983; 244 (Heart Circ Physiol 13): H614-H621.
- Taira C, Ereno M. Central α_1 and α_2 adrenoceptor and the brain cholinergic stimulation in sinoaortic denervated rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 271: 9-16.
- De la Riva I, Basso N, Kurnjek M y col. Humoral and neurogenic factors in two kidney renovascular hypertension. *Arch Int Physiol Bioch* 1980; 88: 137-146.
- Bell D. Vascular smooth muscle responses to endothelial autacoids in rats with chronic coarctation hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 65-74.
- Lin L, Nasjletti A. Prostanoid-mediated vascular contraction in normotensive and hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 220: 49-53.
- Pucci M, Miller K, Dick L y col. Vascular responsiveness to nitric oxide synthesis inhibition in hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 23 (Part 1): 744-751.
- Usken B, Mertens M, Pfaffendorf M y col. The influence of coarctation hypertension on the pharmacodynamic behaviour of rat isolated conduit vessels. *Blood Press* 1994; 3:255-259.
- Moreira E, de Oliveira M, Krieger E. Impaired baroreflex control of heart rate in high-renin renal hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 619-625.