

## **Bloqueo betaadrenergico hipotalamico: efectos cardiovasculares y acciones sobre la neurotransmision aminergica**

CHRISTIAN HOCHT, JAVIER A. W. OPEZZO, CARLOS A. TAIRA<sup>1</sup>

### RESUMEN

El proposito de este trabajo es el de estudiar los efectos de la perfusion intrahipotalamica de metoprolol sobre la presion arterial y la neurotransmision dopaminergica y serotoninergica en ratas con operacion simulada (OS) y en ratas con coartacion aortica (CoA) utilizando la tecnica de microdialisis. Se utilizaron ratas Wistar macho anestesiadas con uretano. Para el registro de la presion arterial se inserto una canula en la arteria carotida. Se implanto una sonda de microdialisis en el hipotalamo anterior (HA). A traves de la sonda se perfundio una solucion de metoprolol (6 pg/ml). Se midieron los cambios de la presion arterial media (PAM) y de la frecuencia cardiaca (FC). Se determinaron los niveles de DOPAC y 5-HIAA en las muestras de dializados por HPLC acoplado a deteccion electroquimica. La perfusion de metoprolol en el HA produjo una caida de la PAM en las ratas CoA (OPAM:  $-12 \pm 1$  mm Hg;  $n = 5$ ;  $p < 0,05$  versus ratas OS) pero no en las ratas OS. Tambien se observo un descenso de la FC en las ratas CoA (AFC:  $-22 \pm 6$  bpm;  $n = 5$ ;  $p < 0,05$  versus ratas OS) pero no en las ratas OS. En los dializados de HA de las ratas CoA se observo un aumento significativo de los niveles de DOPAC ( $16 \pm 4\%$ ;  $n = 5$ ;  $p < 0,05$  versus ratas OS). A su vez, en los dializados de HA no se observaron cambios significativos en los niveles de 5-HIAA en ambos grupos. Los resultados sugieren que la perfusion intrahipotalamica de metoprolol provoca efectos cardiovasculares en las ratas con CoA. Por otro lado, produjo cambios en la neurotransmision dopaminergica en las ratas CoA, pero no en la serotoninergica de ambos grupos experimentales. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 188-193.

*Palabras clave* Metoprolol - Perfusion intrahipotalamica - Microdialisis - Coartacion aortica - Presion arterial - DOPAC - 5-HIAA

### INTRODUCCION

Para estudiar los cambios fisiopatologicos y farmacologicos inducidos experimentalmente en los modelos de hipertension experimental, el seguimiento de los niveles de neurotransmisores, farmacos y metabolitos mediante la tecnica de perfusion por microdialisis *in vivo* ofrece la posibilidad de evaluar en funcion del tiempo, en un mismo animal, la respuesta del organismo hipertenso a los distintos tratamientos farmacologicos. (1) Tambien, por medio de la microdialisis reversa, se pueden perfundir dis-

tintos niveles de los componentes del sistema nervioso central con sustancias endogenas o farmacos y evaluar el compromiso de los diferentes sistemas neuronales centrales en la regulacion de las funciones cardiovasculares. (2)

La coartacion de la aorta abdominal entre las dos arterias renales es un modelo de hipertension experimental en el cual habra un compromiso de los mecanismos reguladores, como el barorreflejo, el sistema renina-angiotensina y la vasopresina, asf como cambios estructurales de los distintos vasos y el corazon.

---

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

Miembro de la Carrera de Investigador Cientifico del Consejo Nacional de Investigaciones Cientificas y Tecnicas (CONICET)  
Trabajo recibido para su publicacion: 24/09/01. Aceptado: 25/10/01

*Direccion para separatas:* Christian Hocht, Catedra de Farmacologia, Facultad de Farmacia y Bioquimica, Universidad de Buenos Aires, Batalla de Junin 956, (1113AAD) Buenos Aires, Argentina - Tel.: +(54-11)-4964-8265 - Fax: +(54-11)-4508-3645 - [E-mail: chocht@ffyba.uba.ar](mailto:chocht@ffyba.uba.ar)

(3-8) En este modelo experimental, el compromiso de mecanismos reguladores no sería pues el único factor que altere la respuesta a fármacos. Sin embargo, a diferencia de otros modelos experimentales, no está aclarada la participación del SNC, ya sea como cambios en la neurotransmisión aminérgica o en el sistema renina-angiotensina central o como compromisos de receptores y núcleos centrales.

Dentro del arsenal farmacológico, los betabloqueantes constituyen uno de los grupos básicos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El mecanismo de acción antihipertensiva de los betabloqueantes no está claramente dilucidado, posiblemente por la variedad en los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de estas drogas.

El metoprolol es un bloqueante betaadrenérgico cardioselectivo utilizado en el tratamiento de varias patologías cardiovasculares, entre ellas la hipertensión arterial. Sus principales características farmacocinéticas son una moderada liposolubilidad, lo cual permite una buena distribución en el sistema nervioso central, (9) y una eliminación principalmente hepática. (10) Actualmente se desconoce si su efecto antihipertensivo se debe, al menos en parte, a una acción de dicho bloqueante sobre el sistema nervioso central. También se desconoce si el metoprolol afecta la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica en distintos núcleos del sistema nervioso central.

Dado que no habría información disponible en cuanto a la acción central de bloqueantes betaadrenérgicos en ratas con hipertensión de origen renal, el propósito de este trabajo fue el de estudiar los efectos de la perfusión intrahipotalámica de metoprolol sobre la presión arterial y la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica en ratas con operación simulada (OS) y en ratas con coartación aórtica (CoA) utilizando la técnica de microdialisis.

## MATERIAL Y METODO

### Procedimiento experimental

Se utilizaron ratas Wistar macho (250-350 g). La coartación aórtica se realizó según el método descrito por Rojo-Ortega y Genest (11) en ratas anestesiadas con titer. La técnica consiste en la ligadura de la arteria aorta entre las dos arterias renales. A las ratas controles se les practicó una operación simulada (OS). A los siete días de la operación correspondiente se realizaron los experimentos bajo anestesia con uretano (1,5 g/kg; ip). El día del experimento se canalizó una arteria carótida y se conectó a un transductor de presión Statham Gould P231D acoplado a un polígrafo Grass 79D para la medición de la presión arterial. La presión arterial media (PAM) se calculó según la fórmula: presión diastólica + (presión sistólica - presión diastólica)/3. La frecuencia cardíaca (FC) se calculó

mediante tacógrafo por conteo de las ondas pulsátiles de presión arterial.

Se insertó una cánula de microdialisis concéntrica en el hipotálamo anterior (A/P -1,7 mm, L/M -0,8 mm, V/D 9,5 mm, desde el bregma) (12) mediante el uso de un estereotaxico.

Para la construcción de la membrana de la sonda se utilizó fibra de rayón cuproamónico con una longitud de aproximadamente 200  $\mu$ m, 206  $\mu$ m de diámetro y un *cut-off* de 10.000. La sonda de microdialisis se perfundió con una solución compuesta por 147 mM NaCl, 2,4 mM CaCl<sub>2</sub>, 4 mM KCl, pH 7,3, mediante una bomba de perfusión a un flujo de 1  $\mu$ l/min. Se recolectaron muestras durante intervalos de 15 minutos.

La sonda de microdialisis concéntrica se dejó equilibrar durante una hora después de su inserción. Luego se recolectaron 4 muestras de dializado para la determinación de las concentraciones basales de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Además, se determinaron la presión arterial media y la frecuencia cardíaca basal.

Luego se perfundió la sonda de microdialisis con una solución de metoprolol de 6  $\mu$ g/ml en solución salina a una velocidad de 1  $\mu$ l/min durante 120 minutos.

La posición de la sonda de microdialisis concéntrica se verificó luego de los experimentos mediante estudios histológicos.

### Técnica analítica

Los niveles de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) se determinaron por cromatografía de alta presión acoplada a detección electroquímica (HPLC-EC) utilizando una columna Phenomenex Luna 5- $\mu$ m, C18, 250 x 4,60 mm y un detector electroquímico de carbono-vidrio. El electrodo de trabajo se fijó a 0,70 V con respecto al electrodo de referencia Ag/AgCl. La composición de la fase móvil utilizada fue: 0,76 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 0,5 mM EDTA, 1,2 mM ácido 1-ocetano sulfónico y 1% metanol; pH = 3,4.

### Estadística

Los datos se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM). Las comparaciones entre medias se realizaron con la prueba de la t de Student. (13) En el caso de comparaciones múltiples se utilizó la prueba de Bonferroni, previa aplicación del análisis de la varianza de dos vías. (13)

## RESULTADOS

### Efectos de la perfusión intrahipotalámica de metoprolol sobre la presión arterial

En las ratas anestesiadas utilizadas para el estudio de los efectos cardiovasculares de metoprolol

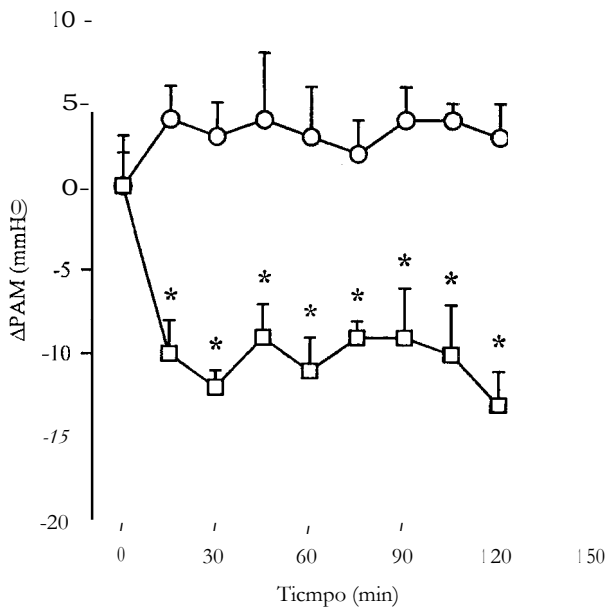


Fig. 1. Curso temporal de los cambios de presión arterial media (APAM) durante la perfusión intrahipotalámica de metoprolol (6 pg/ml) en ratas con operación simulada (círculos) y en animales con coartación aórtica (cuadrados). Cada punto representa la media  $\pm$  EEM de cinco animales. \*  $p < 0,05$  versus ratas OS.

por perfusión intrahipotalámica, los basales de PAM fueron de  $80 \pm 3$  mm Hg en el grupo control ( $n = 15$ ) y de  $102 \pm 7$  mm Hg ( $p < 0,05$  versus ratas OS) en las ratas CoA ( $n = 15$ ). La Figura 1 muestra el curso temporal de los cambios de la PAM durante la perfusión intrahipotalámica de metoprolol (6 pg/ml) en ratas con operación simulada y en animales con coartación aórtica. El metoprolol redujo significativamente la PAM en el grupo de ratas coartadas, observándose un descenso máximo de esta de  $-12 \pm 1$  mm Hg ( $p < 0,05$  versus ratas OS) a los 30 minutos de perfusión. En las ratas OS no se observó un cambio significativo de la PAM durante todo el experimento.

#### Efectos de la perfusión intrahipotalámica de metoprolol sobre la frecuencia cardíaca

En las ratas anestesiadas con uretano, los basales de FC fueron de  $342 \pm 10$  lpm en el grupo control ( $n = 15$ ) y de  $387 \pm 12$  lpm ( $p < 0,05$  versus ratas OS) en las ratas CoA ( $n = 15$ ). Se estudió el cambio de la frecuencia cardíaca ocasionado por la perfusión intrahipotalámica de metoprolol (6 pg/ml) en función del tiempo en las ratas OS y en las ratas CoA (Figura 2). La perfusión de metoprolol indujo un descenso rápido de la frecuencia cardíaca en las ratas con coartación aórtica ( $n = 5$ ,  $p < 0,05$  versus ratas OS) pero no en las ratas con operación simulada. Se observó un descenso máximo de la FC' a los 30 minutos de  $22 \pm 21$  lpm en el grupo CoA.

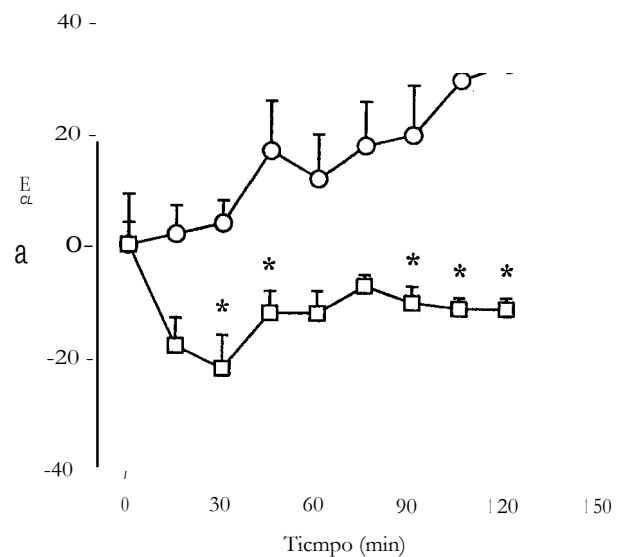


Fig. 2. Curso temporal de los cambios de frecuencia cardíaca (AFC) durante la perfusión intrahipotalámica de metoprolol (6 pg/ml) en ratas con operación simulada (círculos) y en animales con coartación aórtica (cuadrados). Cada punto representa la media  $\pm$  EEM de cinco animales. \*  $p < 0,05$  versus ratas OS.

#### Niveles basales de DOPAC y 5-HIAA en dializados de hipotálamo anterior

Se estudiaron los niveles basales de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en dializados de hipotálamo anterior de ratas OS y ratas CoA. No se observan diferencias significativas tanto en las concentraciones de DOPAC (ratas OS:  $10,8 \pm 1,1$  pg/ml;  $n = 5$ ; ratas CoA:  $10,8 \pm 1,7$  pg/ml,  $n = 5$ ) como en las concentraciones de 5-HIAA (ratas OS:  $67,8 \pm 2,9$  pg/ml;  $n = 5$ ; ratas CoA:  $68,5 \pm 2,9$  pg/ml,  $n = 5$ ) entre los grupos experimentales.

#### Efectos de la perfusión intrahipotalámica de metoprolol sobre los niveles de DOPAC

Se estudiaron los cambios en los niveles de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) en dializados de hipotálamo anterior inducidos por la perfusión intrahipotalámica de metoprolol en ratas con operación simulada y en ratas con coartación aórtica (Figura 3). La perfusión de metoprolol indujo un aumento significativo de los niveles de DOPAC en las ratas con CoA ( $n = 5$ ,  $p < 0,05$  versus ratas OS) pero no en las ratas OS, que fue máximo ( $16\% \pm 4\%$ ) a los 60 minutos de iniciada la perfusión.

#### Efectos de la perfusión intrahipotalámica de metoprolol sobre los niveles de 5-HIAA

También se estudiaron los cambios en los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en los

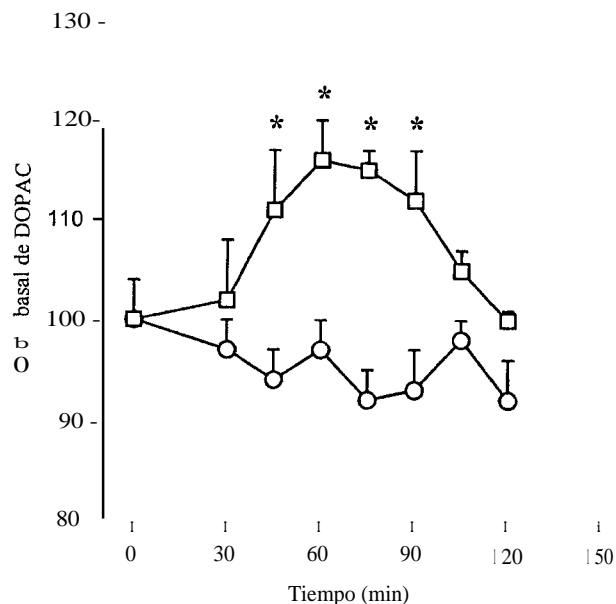


Fig. 3. Cambios en los niveles de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) (% de DOPAC basal) durante la perfusión intrahipotalámica de metoprolol (6 pg/ml) en ratas con operación simulada (círculos) y en animales con coartación aórtica (cuadrados). Cada punto representa la media  $\pm$  EEM de cinco animales. \*  $p < 0,05$  versus ratas OS.

dializados de hipotálamo anterior de ratas control y ratas con coartación aórtica inducidos por la perfusión intrahipotalámica de metoprolol. En ambos grupos experimentales se observa un incremento no significativo de los niveles de 5-HIAA (ratas OS:  $120 \pm 5\%$  del basal,  $n = 5$ ; ratas CoA:  $113 \pm 4\%$  del basal,  $n = 5$ ).

## DISCUSION

Dentro del arsenal farmacológico, los bloqueantes betaadrenérgicos constituyen uno de los grupos básicos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El mecanismo de acción antihipertensivo de los betabloqueantes no está claramente dilucidado, posiblemente por la variedad en los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de estas drogas.

El metoprolol es un bloqueante betaadrenérgico cardioselectivo utilizado en el tratamiento de varias patologías cardiovasculares, entre ellas la hipertensión arterial. Sus principales características farmacocinéticas son una liposolubilidad moderada, lo cual permite una buena distribución en el sistema nervioso central, (9) y una eliminación principalmente hepática. (10) En la actualidad se desconoce si su efecto antihipertensivo se debe, al menos en parte, a una acción de dicho bloqueante sobre el sistema nervioso central.

La hipertensión arterial por coartación de la aorta abdominal se atribuye principalmente a la activación del sistema renina-angiotensina, a la vasopresina y a la homeostasis del sodio. (3-8) También participaría en este cuadro hipertensivo un compromiso del mecanismo barorreflejo cardiovascular de regulación central. (3-8) Sin embargo, a diferencia de otros modelos experimentales, no está aclarada la participación del SNC, ya sea cambios en la neurotransmisión aminérgica o en el sistema renina-angiotensina central o como compromisos de receptores y núcleos centrales.

Por otro lado, en el presente trabajo se utilizó la técnica de microdialisis reversa para la administración intrahipotalámica de metoprolol. Por medio de esta técnica se pueden perfundir distintos núcleos del sistema nervioso central con sustancias endógenas o fármacos y evaluar el compromiso de los diferentes sistemas neuronales centrales en la regulación de las funciones cardiovasculares. (2) La microdialisis reversa presenta sobre la microinyección de núcleos del sistema nervioso central la ventaja de que permite conocer la concentración del fármaco en el sitio de administración.

A través de experimentos previos de administración intravenosa de metoprolol (datos no mostrados) se determinaron los niveles que alcanza el fármaco en el hipotálamo anterior. Sobre la base de las concentraciones de metoprolol en los dializados hipotalámicos y sabiendo que la sonda de microdialisis implantada en el hipotálamo anterior tiene una extracción *in vivo* de alrededor del 8%, se calculó la concentración de la solución de perfusión utilizada en el trabajo. De esta manera, se perfunde el hipotálamo anterior con concentraciones que se alcanzan luego de la administración intravenosa de una dosis terapéutica de metoprolol.

Se ha demostrado que la anestesia tiene influencia sobre los valores basales y que incluso puede modificar los efectos de las drogas. (14) Así, como hemos observado previamente en este modelo, los valores de presión arterial media en los animales coartados en estado consciente son altos en comparación con los anestesiados y muestran que son ratas hipertensas. (15)

Está registrado que la administración intracerebroventricular de atenolol en ratas normotensas conscientes produce un descenso de la presión arterial. (16) En nuestro trabajo, la perfusión intrahipotalámica de metoprolol indujo un descenso significativo de la PAM en las ratas con coartación aórtica pero no en las ratas con operación simulada.

El efecto de la perfusión intrahipotalámica de metoprolol sobre la presión arterial indicaría un compromiso betaadrenérgico hipotalámico en la regula-

cion de la presion arterial en las ratas con coartacion aortica. El hipotalamo anterior es una estructura que participa en los mecanismos de regulacion de la presion arterial por medio de diversos neurotransmisores. Sin embargo, la participacion de los adrenoceptores beta centrales se ha estudiado poco.

Dado que el bloqueo central de este adrenoceptor indujo el descenso de la presion arterial, se podria pensar que habria alguna via tonica betahipotalamica. Esta vfa estaria comprometida en las ratas coartadas, lo cual sugiere la participacion catecolaminergica central en este modelo ademas del sistema renina-angiotensina. Tambien cabria suponer que la estimulacion de ese adrenoceptor beta tendria que producir un incremento de la presion arterial.

Michelini y colaboradores (4) han comunicado que las ratas con coartacion aortica, despues de una semana de la operacion, presentaban un aumento significativo de la frecuencia cardfaca debido a un aumento del tono simpatico. Sin embargo, otros autores (17) encontraron que los niveles de norepinephrina cardfaca estaban disminuidos. En este trabajo, la frecuencia cardfaca basal de ratas con coartacion de la aorta abdominal es significativamente mayor que en el grupo control. Por otro lado, en un trabajo previo (18) hemos observado que la frecuencia cardfaca en ratas vagotomizadas anestesiadas con coartacion aortica era similar que las de las ratas con operacion simulada. Esto sugeriria que en las ratas CoA, a una semana de la operacion, habria una disminucion de la actividad del sistema nervioso parasimpatico cardfaco.

Por otro lado, no existe evidencia de que el metoprolol altere la frecuencia cardfaca por una accion en el sistema nervioso central. Sin embargo, en este trabajo hemos mostrado que la perfusion intrahipotamica de metoprolol disminuye significativamente la frecuencia cardfaca en las ratas CoA pero no en las ratas OS. El efecto de la perfusion de metoprolol sobre la frecuencia cardfaca indicaria tambien un compromiso betaadrenergico hipotalamico en el control de la frecuencia cardfaca en las ratas con coartacion aortica.

Se efectuaron numerosos estudios con drogas con accion sobre el metabolismo dopaminergico mediante el use de la microdialisis. (19-21) En ellos se indica que los niveles de DOPAC en el dializado reflejan la magnitud del catabolismo intraneuronal de la dopamina despues de su recaptacion. (22) Por lo tanto, la recoleccion de metabolitos dopaminergicos, como el acido 3,4-dihidroxifenilacetico (DOPAC), en muestras de dializados proporciona un buen indice del recambio dopaminergico *in vivo*. Ademas, la determinacion de metabolitos serotoninergicos, como el

acido 5-hidroxiindolacetico (5-HIAA) tambien aporta un buen indice del recambio serotoninergico *in vivo*.

Por otro lado, no existen evidencias de que el metoprolol afecte la neurotransmision dopaminergica o serotoninergica en el hipotalamo anterior de ratas con coartacion aortica.

En la practica clinica, los datos acerca de una alteracion del metabolismo dopaminergico o serotoninergico son contradictorios. Mientras King y colaboradores (23) han encontrado que el propranolol aumentaba significativamente los niveles de acido homovanilmandelico (HVA), otro metabolito de la dopamina, sin afectar los niveles de 5-HIAA en pacientes psiquiatricos, otros autores (24) han hallado que en pacientes con esquizofrenia el propranolol disminuye significativamente los niveles de 5-HIAA sin afectar los niveles de HVA.

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas en los niveles basales de DOPAC y 5-HIAA en los dializados de hipotalamo anterior de ratas CoA y ratas OS. Esto indicaria que la coartacion aortica no alteraria el recambio hipotalamico de dopamina y serotonina.

En el presente estudio hemos observado que el metoprolol aumenta significativamente los niveles de DOPAC en los dializados de hipotalamo anterior en las ratas con coartacion aortica, pero no afecta los niveles del metabolito dopaminergico en ratas OS. Ademas, hemos observado que la perfusion intrahipotamica de metoprolol no altera significativamente los niveles de 5-HIAA en los dializados hipotalamicos de ambos grupos experimentales. Estos resultados indican que el bloqueo de receptores (3) hipotalamicos incrementa el recambio dopaminergico en las ratas con coartacion aortica, sin afectar el recambio serotoninergico en ambos grupos experimentales.

## CONCLUSION

Utilizando la tecnica de microdialisis reversa mediante la perfusion de una sonda concentrica en hipotalamo anterior de ratas anestesiadas con coartacion de la aorta abdominal o con una operacion simulada, se han estudiado los efectos de la perfusion intrahipotamica de metoprolol sobre la presion arterial y la frecuencia cardfaca y sus acciones sobre la neurotransmision dopaminergica y serotoninergica.

Los resultados sugieren que el sistema aminergico central estaria involucrado en la regulacion de la presion arterial y de la frecuencia cardfaca en los animales hipertensos por coartacion aortica pero no en los animales con operacion simulada. La perfusion intrahipotamica de metoprolol indujo un incremento en el recambio dopaminergico hipotala-

mico de ratas con coartacion aortica sin provocar alteraciones en la neurotransmision serotoninergica en ambos grupos experimentales.

## SUMMARY

### HYPOTHALAMIC BETA ADRENERGIC BLOCKADE: CARDIOVASCULAR EFFECTS AND ACTIONS ON THE AMINERGIC NEUROTRANSMISSION

The aim of this work was to study the intrahypothalamic actions of metoprolol on blood pressure and dopaminergic and serotoninergic neurotransmission in sham operated (SO) and aortic coarctated (ACo) rats by using the microdialysis perfusion technique. Wistar urethane anesthetized rats were used. A canula was inserted in the carotid artery. A concentric microdialysis probe was implanted into the anterior hypothalamus (AH) and metoprolol (6 pg/ml) was perfused through the probe. Change on mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were measured. DOPAC and 5-HIAA levels were measured in dialysate samples by HPLC-EC. Perfusion of metoprolol in AH cause a significant decrease of MAP in ACo rats (AMAP:  $-12 \pm 1$  mm Hg;  $n = 5$ ;  $p < 0.05$  versus SO rats) but not in SO group. We also found a significant decrease of HR in ACo rats (HR:  $-22 \pm 6$  bpm;  $n = 5$ ;  $p < 0.05$  versus SO rats) but not in SO rats. In the AH dialysate of ACo rats we observed a significant increase of DOPAC levels ( $16 \pm 4\%$ ;  $n = 5$ ;  $p < 0.05$  versus SO rats). On the other hand, in the AH dialysate we not found significative change of 5-HIAA levels in both experimental groups. The results suggest that the intrahypothalamic perfusion of metoprolol produce cardiovascular actions in the ACo rats. On the other hand, the perfusion produce changes in the dopaminergic neurotransmission in ACo rats, but not in the serotoninergic neurotransmission of both experimental groups.

*Key words* Metoprolol - Intrahypothalamic perfusion - Microdialysis - Aortic coarctation - Blood pressure - DOPAC - 5-HIAA

## BIBLIOGRAFIA

1. Westerink BH, Damsma G, Rollema H y col. Scope and limitations of in vivo brain dialysis: A comparison of its application to various neurotransmitter systems. *Life Sci* 1987; 41: 1763-1776.
2. Chan SHH, Chan JYH. Application of reverse microdialysis in the evaluation of neural regulation of cardiovascular functions. *Anal Chem Acta* 1999; 379: 275-279.
3. Lai FM, 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.
4. Michelini LC, de Oliveira M, dos Santos M. Baroreceptor reflex control of heart rate during development of coarctation hypertension. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl II): 159-163.
5. Salgado HC, Fazan R Jr, Machado BH y col. Mechanical and neuro-humoral factors in acute aortic coarctation hypertension. *Agents Actions Suppl* 1992; 36: 152-163.
6. Salgado HC, Skelton MM, Salgado MC y col. Pathogenesis of acute aortic coarctation hypertension in conscious rats. *Hypertension* 1994; 23 (A Suppl I): 78-81.
7. Wyss JM, Oparil S, Sriprajothikoon W. Neuronal control of the kidney: Contribution to hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 759-770.
8. Santos CM, Pontieri V, Leomil Neto M y col. Losartan improves baroreflex control of heart rate in coarcted hypertensive rats. *Am J Physiol* 1995; 269 (Heart Circ Physiol 38): H812-H818.
9. Gengo FM, Ermer JC, Carey C y col. The relationship between serum concentrations and central nervous system action of metoprolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 101-106.
10. Arfwidsson A, Borg KO, Hoffman KJ y col. Metabolism of metoprolol in the rat in vitro and in vivo. *Xenobiotica* 1976; 6: 691-711.
11. Rojo-Ortega JM, Genest J. A method for production of experimental hypertension in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1968; 46: 883-885.
12. Paxinos G, Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates (2<sup>nd</sup> ed). New York, Academic Press; 1986.
13. Motulsky HJ. Analyzing Data with GraphPad Prism: 1999. GraphPad Software Inc., San Diego, CA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com).
14. Claassen V. Anaesthesia. En: Claassen V. Neglected factors in pharmacology and neuroscience research. Amsterdam, Elsevier 1994; chapter 16, pp 382-421.
15. Hocht C, Opezzo JAW, Gorzalezany SB y col. Una aproximacion cinetica y dinamica de metildopa en ratas con coarctacion aortica mediante microdialisis. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 769-773.
16. Pearson AA, Gaffney TE, Walle T y col. A stereoselective central hypotensive action of atenolol. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250: 759-763.
17. Goldstein BM, Lai FM, Herzlinger M y col. Disposition of catecholamines in cardiovascular tissues of aorta coarctated hypertensive rats. *Life Sci* 1982; 31: 1633-1638.
18. Hocht C, Opezzo JAW, Aranzazu Hernandez A y col. Atenolol y bloqueo adrenergico (3: Un estudio cinetico y dinamico en ratas. *Rev Argent Cardiol* 2001; 59: 300-307.
19. Church WH, Justice JB Jr. Rapid sampling and determination of extracellular dopamine in vivo. *Anal Chem* 1987; 59: 712-716.
20. Sharp T, Zetterstrom T, Ungerstedt U. An in vivo study of dopamine release and metabolism in rat brain regions using intracerebral dialysis. *J Neurochem* 1986; 47: 113-122.
21. Zetterstrom T, Sharp T, Ungerstedt U. Further evaluation of the mechanism by which amphetamine reduces striatal dopamine metabolism: A brain dialysis study. *Eur J Pharmacol* 1986; 132: 1-9.
22. Alexander N, Nakahara D, Ozaki N y col. Striatal dopamine release and metabolism in sinoaortic-denervated rats by in vivo microdialysis. *Am J Physiol* 1988; 254: R396-R399.
23. King DJ, Cooper SJ, Liddle J. The effect of propranolol on CSF amine metabolites in psychiatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 331-337.
24. Scheinin M, van Kammen DP, Ninan PT y col. Effect of propranolol on monoamine metabolites in cerebrospinal fluid on patients with chronic schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 33-39.