Cinética de la tensión aórtica torácica inducida con fenilefrina en rata macho durante crecimiento y desarrollo

Kinetics of induced thoracic aortic tension with phenylephrine in male rat during growth and development

Javier Padilla-Pérez^{1,2*}, Ma. Carmen Castillo-Hernández² y Óscar A. López-Canales^{2,3}

¹Departamento de Formación Básica Disciplinaria, Sección de Fisiología Humana, Escuela Superior de Medicina; ²Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina; ³Departamento de Ciencias Básicas, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología. Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

Resumen

Estudiamos en seis grupos de ratas Wistar macho de 4.5, de 6, de 8, de 9, de 16.2 y de 76.5 semanas de edad ($n = 6$ por grupo) si existía una relación con la cinética (constante de tiempo τ) de la tensión transitoria contráctil inducida in vitro por el agonista de receptores adrenérgicos- α_1 , fenilefrina $1 \mu\text{M}$ en tejido aortotorácico con endotelio funcional ($T[\text{On}]$, mN). La duración de τ (s) se obtuvo con un modelo matemático de tres términos exponenciales con 10 parámetros temporales estimado conforme al conocimiento teórico actual de tres eventos del campo e identificó tres fases cinéticas esperadas ($T[\text{On}]$: $\Phi 1 \tau$ (rápida), $\Phi 2 \tau$, moderadamente rápida, $\Phi 3 \tau$, lenta). $\tau 1$ no fue afectada por la edad, $\tau 2$ fue parcialmente menos rápida en la adultez (16.2 semanas) y las $\tau 3$ fueron parcialmente menos rápidas en la vejez (76.5 semanas) y en menos extensión en la adultez (16.2 semanas). La cinética trifásica exponencial de la ($T[\text{On}]$) no fue influenciada por la edad joven hasta la adultez, pero la cinética de la fase tres sí fue parcialmente lenta relacionada con la vejez.

Palabras clave: Cinética. Tensión. Aórtico torácica. Rata. Crecimiento.

Abstract

We studied in six groups of male Wistar rats of 4.5, 6, 8, 9, 16.2 and 76.5 weeks old ($n = 6$ per group) if there was a relationship with the kinetics (time constant τ) of the contractile transient tension induced in vitro by the α_1 -adrenergic receptor agonist $1 \mu\text{M}$ phenylephrine in aortothoracic tissue with functional endothelium ($T[\text{On}]$, mN). The duration of τ (s) was obtained with a mathematical model of three exponential terms with 10 temporal parameters estimated according to current theoretical knowledge of three field events and identified three expected kinetic phases ($T[\text{On}]$: $\Phi 1 \tau$, fast; $\Phi 2 \tau$, moderately fast, $\Phi 3 \tau$; slow). $\tau 1$ was not affected by age, $\tau 2$ was partially less rapid in adulthood (16.2 weeks) and $\tau 3$ were partially less rapid in old age (76.5 weeks) and to a lesser extent in adulthood (16.2 weeks). The exponential triphasic kinetics of the ($T[\text{On}]$) was not influenced by young age until adulthood but the kinetics of phase three was partially slow related to old age.

Key words: Kinetics. Tension. Thoracic aortic. Rat. Growth.

Correspondencia:

*Javier Padilla-Pérez

E-mail: jppgenius@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-09-2020

Fecha de aceptación: 06-10-2020

DOI: 10.24875/RHJM.20000110

Disponible en internet: 05-05-2021

Rev Hosp Jua Mex. 2021;88(3):105-110

www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2020 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Durante el crecimiento y desarrollo se presentan cambios adaptativos en el organismo cuya información¹ nos prepara para detectar anomalías asociadas con enfermedades de los vasos sanguíneos^{2,3}. El tono del sistema vascular está regulado por procesos sistémicos y locales, que influyen en la mediación a través de receptores adrenérgicos (RA)^{1,2}. Se necesita más investigación del papel de cada RA en la regulación de la presión arterial para nuevos enfoques terapéuticos¹. Las células de músculo liso vascular (CMLV)³ contribuyen a la presión sanguínea normal¹ regulando el flujo y presión sanguíneos mediante una variedad de proteínas contráctiles, canales iónicos y moléculas de señalización que regulan su contracción⁴⁻⁶. La CMLV inicia con un aumento del Ca^{2+} del citosol⁷ ($[\text{Ca}^{2+}]_i$), forma Ca^{2+} -calmodulina para estimular la fosforilación de la cadena ligera de la miosina y causa una contracción sujeta a regulación⁷ para mantener su fuerza^{7,8}. En la contracción hay una dinámica en la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ⁴, concebida en tres secuencias de eventos (S1,S2,S3)⁵ en conjunción con el índice de aumento de la sensibilidad/desensibilización de los elementos contráctiles al Ca^{2+} ^{4,8} observados al estimular el RA- α con fenilefrina (FE) o con noradrenalina (NA)^{8,9}. La rata Wistar durante su crecimiento y desarrollo¹⁰ presenta etapas desde la lactancia hasta la vejez y entre ellas se distinguen la masa corporal total (MCT), el comportamiento y la función sexual de la rata^{10,11}, pero su reactividad vascular arterial inducida con FE ha sido abordada solo mediante un enfoque tradicional^{12,13}. Por ello y con un modelo empírico matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros (3C,10P)¹⁴ por primera vez se modeló el desarrollo de tensión transitoria (T[On]) aortotóraca con endotelio funcional estimulado con FE (AoTx[EF] FE) en ratas, identificando tres fases cinéticas en la CMLV arterial¹⁴. Ahora en este trabajo, pero con un enfoque cinético, estudiamos la respuesta contráctil al agonista adrenérgico- α_1 como la FE en la AoTx[EF] de ratas, dentro de un rango de edades de 4.5 hasta las de 76.5 semanas de edad; para explorar si la edad cronológica se relaciona con su cinética sobre la base de su desarrollo teórico establecido^{10,11} que pudiera explicar diferencias entre la adultez y la vejez respecto a las ratas jóvenes, en estudios cinéticos de causa-efecto por su relevancia fisiológica y clínica en el área biomédica.

Materiales y métodos

Productos químicos

La FE y la acetilcolina (ACh) se compraron de Sigma. El pentobarbital sódico se obtuvo de Pfizer. Se usó agua ultra pura de tipo I.

Animales. Aprobación ética

Se formaron seis grupos de ratas Wistar macho (6GP) de diferentes edades en semanas y MCT¹⁵ en g (media $\pm$ DE) con $n = 6$ por grupo¹⁶: 4.5 semanas y 108.5 ± 5.7 ; 6 semanas y 163.7 ± 10.3 ; 8 semanas, 195.3 ± 3.9 ; 9 semanas, 217.4 ± 1.79 ; 16.2 semanas, 325.3 ± 16.4 y, 76.5 semanas, 506.5 ± 82.3 ; que fueron aprobados por el Comité de Cuidado de Animales de Laboratorio de nuestra Institución (30233/04-01/20200183)¹⁶.

Preparación de muestras y reactividad vascular

Los animales, anestesiados, se desangraron¹⁷. El AoTx[EF] se colocó en solución de bicarbonato de Krebs-Ringer (RK) oxigenada fría para obtener anillos de 4 a 5 mm de longitud que fueron montados en baños de 10 ml para tejido en la solución RK mantenidos a 37 °C, pH 7.4, y gaseado continuamente con 95% de O_2 y 5% de CO_2 ¹⁵ para su bioensayo^{14,18}. El valor de la transición de la tensión de la contracción isométrica hacia el estado asintótico (T[On]) se midió con un transductor de desplazamiento de fuerza modelo 1030 (UFI) y se registró en línea con el software AcqKnowledge (MP100WSW; Biopac Sistema, Inc., Santa Barbara, California, EE.UU.)^{14,18}.

Previo línea de referencia de precontracción (LRPreC) AoTx se adicionó 1 μM de FE al baño del tejido para obtener la T[On] experimental a FE. La EF se verificó por la presencia de al menos un 80% de relajación en respuesta a 1 μM de ACh después de precontractar los tejidos con 1 μM de FE¹⁸.

Modelado

Con el modelo matemático empírico exponencial triple (3CM) previamente publicado¹⁴ se ajustó el curso temporal transitorio de la curva de T[On] experimental desde una LRPreC experimental hacia un estado estacionario o valor requerido (Inicio_Fin), con periodos de tiempo transitorios exponenciales consecutivos

mediante 10 parámetros (10P: a_0 , a_1 , $td1$, τ_1 ; a_2 , $td2$, τ_2 , a_3 , $td3$, τ_3 ; a es amplitud, td es tiempo de retardo, y 1, 2, 3 son las fases), expresado como M3C,10P¹⁴ para obtener la T[On] de ajuste (modelada).

Colección y análisis de datos

T[On], en mili Newtons (mN). Para mejorar la relación señal-ruido, se alinearon y se superpusieron los datos experimentales de cuatro anillos AoTx para obtener una respuesta promedio (T[On] experimental a FE) por rata, modelada (T[On] de ajuste) con el M3C,10P¹⁴ mediante técnicas de regresión no lineal computada¹⁹, en la AoTx[EF] de 6GP. Se evaluaron parámetros temporales de tres fases cinéticas esperadas (p. ej., τ : $\Phi1$, $\Phi2$, $\Phi3$) con base en los tres eventos teóricos (S1, S2, S3)^{5,14}. La bondad del ajuste de los datos experimentales por el M3C,10P[LRPreC_T[On]Inicio_Fin] se evaluó usando los residuales más bajos de la suma de cuadrados (valores RSS) o el error mínimo cuadrado (valores MSS) de cada ajuste realizado¹⁹.

Análisis estadístico

En general, los datos son media $\pm$ DE (desviación estándar). Se analizaron los datos de interés mediante regresión lineal, prueba t de Student y mediante análisis de varianza de un factor (ANOVA) y los valores F o H solo se presentaron si $p < 0.05$. El *post hoc* método de Dunn (valor H) o método Holm-Sidak (valor F) se llevaron a cabo para comparar parámetros cinéticos cuando fue apropiado²⁰.

Resultados

El curso temporal de la T[On] experimental de cada rata de cada uno de los 6GP y sus correspondientes curvas de ajuste por el M3C,10P se muestran en la figura 1. Un ejemplo de dicho modelado a base de 10P de una T[On] de ajuste trifásica exponencial se muestra en la figura 2. El análisis (ANOVA) de la cinética de cada grupo (mediana $\pm$ error estándar [EE], s) resultó dependiente de la fase exponencial: τ_1 (rápida): $12.24 \pm 1.90 < \tau_2$ (relativamente rápida): $69.39 \pm 5.78 < \tau_3$ (lenta): 270.83 ± 21.22 (H: 94; $p < 0.05$; $n = 36$).

La regresión lineal de la LRPreC de ajuste (a_0), pero no la LRPreC experimental ($p > 0.05$) resultó moderadamente negativa con la MCT: $a_0 = 18.80 - (0.0125 \cdot MCT)$ (R^2 : 0.653; $p < 0.001$; $n = 36$). El análisis mostró una menor tensión de referencia (a_0) relacionada con la adultez y la vejez (F: 20.62; $p < 0.05$; $n = 6$) (Fig. 3). La

Figura 1. Curso temporal de tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1 μ M (T[On] experimental), de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas, curvas de datos experimentales con diferente color. El número entre paréntesis es el tamaño de cada grupo. Las curvas en color rojo (T[On] de ajuste) fueron obtenidas de los datos experimentales ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros (M3C,10P) en cada una de las seis ratas integrantes de cada grupo.

regresión lineal de la amplitud de la fase lenta (a_3) resultó alta y positiva con la MCT: $a_3 = 124.06 + (0.840 \cdot MCT)$ (R^2 : 0.81; $p < 0.001$; $n = 36$), mientras que el análisis mostró que la edad no tuvo efecto en la amplitud de la fase lenta (a_3) ($p > 0.05$) (Fig. 4). En cambio, se observó una a_1 mayor relacionada con la adultez y la vejez (F: 17; $p < 0.05$; $n = 6$) pero en la amplitud a_2 fue menor solo en el de 4.5 y 9 semanas respecto a la adultez y la vejez (excepto con el de 4.5) (H: 22.7; $p < 0.05$; $n = 6$). En consecuencia, hubo mayores amplitudes entera ($a_0 + a_1 + a_2 + a_3$) y total estimadas ($Atot = a_1 + a_2 + a_3$) (excepto con el de 8 semanas) relacionada con la adultez y la vejez (F: 9, $p < 0.05$ y H: 26.54, $p < 0.05$) (Figs. 3 y 4, respectivamente).

En general la edad no tuvo efecto sobre el tiempo de retraso (td , s) de la respuesta trifásica exponencial de la T[On]; ya que td_2 solo fue lento a las 16.2 semanas comparado con el de las 8 semanas (F: 3.11; $p < 0.05$) mientras que el td_3 únicamente fue lento a las 16.2 semanas comparado con el de las 6 semanas de edad (H: 18.11; $p < 0.05$) (Fig. 5).

En general, la cinética (τ , s) trifásica exponencial de la T[On] de ratas macho fue parcialmente lenta por efecto de la edad. El análisis de la cinética trifásica exponencial (τ_1 , τ_2 , τ_3) de la T[On] entre grupos, mostró que la $\Phi1$ (τ_1 (rápida) no fue afectada por la edad,

Figura 2. Un ejemplo del curso temporal de datos experimentales ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros (M3C,10P) en una (ID1R) de las seis ratas integrantes del grupo de 8 semanas de edad. La tensión transitoria (desde el inicio hasta el fin) AoTx[EF] inducida con fenilefrina 1 μ M ($T[On]$ experimental) fue ajustada por tres términos exponenciales ($T[On]$ de ajuste trifásica exponencial) que distinguieron tres fases ($\Phi 1$, $\Phi 2$, $\Phi 3$) utilizando un total de 10 parámetros: a_0 , línea estimada de referencia de precontracción farmacomecánica (LRPreC); amplitudes a_1 , a_2 , a_3 ; tiempos de retardo td_1 , td_2 , td_3 y; constantes de tiempo τ_1 , τ_2 , τ_3 . 1, 2, 3 se refieren a las fases rápida (32.50 s), moderadamente rápida (61.81 s) y lenta (250.28 s) respectivamente, en términos de la duración de τ (s) en que se logra el 63% de la amplitud esperada en cada fase. $Atot$ es la amplitud total estimada de $a_1 + a_2 + a_3$.

excepto en el de 9 semanas ($F: 7.93$; $p < 0.05$), que la $\Phi 2 \tau$ solo fue parcialmente menos rápida en la adultez (16.2 semanas) ($H: 20.5$; $p < 0.05$) y la $\Phi 3 \tau$ fueron parcialmente menos rápida en la vejez (76.5 semanas) y en menos extensión en la adultez (16.2 semanas) ($H: 28.14$; $p < 0.05$) (Fig. 6).

Discusión

El músculo liso proporciona el control mecánico de los vasos sanguíneos del sistema circulatorio, entre otros²¹. En este estudio se observa una relación inversamente proporcional solo entre LRPreC de ajuste, pero no la LRPreC experimental, con la MCT de 6GP, que se explicaría, en el caso de la LRPreC experimental, porque las CMLV presentan adaptación a la longitud, acoplamiento eléctrico que va desde el multiunitario al unitario, su tono está regulado por factores locales

Figura 3. Tensiones de referencia precontráctil (experimental y modelada) y tensiones enteras de contracción transitoria ($T[On]$) de datos reales aortotorácicos con endotelio funcional inducidas con fenilefrina 1 μ M ($T[On]$ experimental) y ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros ($T[On]$ de ajuste) respectivamente, en seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo, $n = 6$. Media $\pm$ DE es el tamaño de la barra y su línea vertical. Nótese que solo hubo diferencias objetivas ($p < 0.05$) entre los valores promedio de tensión de referencia o de tensión entera entre grupos, pero no intragrupos ($p > 0.05$).

Figura 4. Amplitudes trifásicas ajustadas por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros, de la tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1 μ M, de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo, $n = 6$. Véanse las diferencias objetivas ($p < 0.05$) de amplitud entre grupos solo en las fases uno (rápida) y dos (moderadamente rápida) pero no ($p > 0.05$) en la fase tres (lenta). EEM: error estándar de la media.

Figura 5. Tiempos de retardo trifásicos ajustados por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros, de la tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1 μ M, de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo, $n = 6$. Las diferencias objetivas ($p < 0.05$) en tiempo de retardo entre grupos solo ocurrió en un par de grupos dentro de las fases 2 (moderadamente rápida) y de la fase 3 (lenta) pero no ($p > 0.05$) en la fase 1 (rápida). DE: desviación estándar.

Figura 6. Constante de tiempo trifásica estimada por el modelo matemático exponencial de tres componentes con 10 parámetros, de la tensión aortotorácica con endotelio funcional inducida con fenilefrina 1 μ M, de seis grupos de ratas de diferentes edades en semanas. Tamaño de la muestra de cada grupo, $n = 6$. Distingase que las diferencias objetivas ($p < 0.05$) en duración de la constante de tiempo (τ , parámetro cinético) entre grupos dentro de la fase 1 (rápida) fue de cinética rápida comparada con la del de 9 semanas; dentro de la fase 2 (moderadamente rápida) la cinética fue menos rápida en el de 16.2 semanas comparado con los de 8 y 9 semanas; mientras que dentro de la fase 3 (lenta) la cinética de los grupos jóvenes (4.5, 6 y 8) fue más rápida comparada con la de los grupos de 76.5 semanas y el grupo de 16.2 semanas (solo comparado con el de 8 semanas). DE: desviación estándar.

y sistémicos²²⁻²⁵, además de que por ser inestable no muestra siempre una línea de base²¹ y puede ser afectado por la edad^{26,27}, como en este estudio, donde hubo una menor tensión de referencia estimada (a0) relacionada con la adultez y la vejez, a1 mayor relacionada con la adultez y la vejez, y mayores amplitudes tanto entera como total estimadas relacionadas con la adultez y la vejez. Finalmente, la regresión lineal de la a3 resultó alta y positiva con la MCT, pero la edad no tuvo efecto en la amplitud de a3, todo ello de este estudio con enfoque cinético.

Otro hecho importante que hay que tener en cuenta es que durante la medición en un enfoque cinético, la transferencia de energía no se lleva a cabo instantáneamente porque se requiere un tiempo finito (el tiempo de retraso exponencial, t_d) inherente a todos los procesos de medición en sistemas y control^{28,29}; como en este trabajo, lo fue el tiempo en que inicia la T[On] previa estimulación con FE y como en este estudio en general la edad no tuvo efecto sobre el t_d (s) de la respuesta trifásica exponencial de la T[On], la interpretación sería que esta repuesta transitoria del sistema de bioensayo AoTx[EF] a FE mostró t_d finito característico trifásico exponencial.

El enfoque cinético de este estudio se centró sobre la velocidad de cambio en el curso temporal la variable^{28,29} T[On] trifásica exponencial, del sistema de bioensayo AoTx[EF] a FE^{14,30} en términos de τ (s) en ratas macho de diferentes edades y fue parcialmente lenta (τ de mayor duración) por efecto de la edad, pues en la $\Phi 2$ τ solo fue parcialmente menos rápida en la adultez (16.2 semanas) y en la $\Phi 3$ τ fueron parcialmente menos rápida en la vejez (76.5 semanas) y en menos extensión en la adultez (16.2 semanas). Asumiendo una eclosión hormonal de la capacidad reproductora^{10,11} durante el desarrollo y crecimiento hacia la adultez y un envejecimiento acompañado de un efecto opuesto en dicha capacidad¹¹; por un lado diríamos de la T[On], que la eclosión hormonal en general no afectó la cinética de la fase rápida ($\Phi 1$ τ), mientras que la cinética lenta observada de la fase lenta ($\Phi 3$ τ) se relacionó con la vejez,

que conlleva una gran cantidad de procesos degenerativos y adaptativos^{12,13,31} respecto a su contraparte, los no adultos^{1,16}: 4.5, 6, 8 y, 9 semanas de edad, en este trabajo. Por otro lado, en general la ausencia de efecto de la edad hasta la adultez en las fases 1 y 2 coincide en parte, con un estudio cinético previo a base de 40 mM de KCl en el que la respuesta trifásica exponencial no fue afectada por la edad³². Los mecanismos causa-efecto de ambos trabajos ameritan nuevos experimentos cinéticos farmacomecánicos, entre otros, en lugar de hacer grandes especulaciones al respecto.

Conclusión

En general la cinética trifásica exponencial de la T[On] AoTx[EF] a FE en su fase rápida y su fase moderadamente rápida no resultaron dependientes de la edad joven prepuberal hasta la adultez, mientras que su fase lenta se relacionó con una cinética lenta en la vejez.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001;53:319-56.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond).* 1980;288:373-6.
- Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension. *Hypertension.* 2000;36:312.

- Karaki H, Ozaki H, Hori M, Mitsui-Saito M, Amano KI, Harada KI, et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev.* 1997;49:157-230.
- Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. *Physiol Rev.* 1998;78:811-920.
- Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem.* 1987;56:615-49.
- Hilgers RHP, Webb RC. Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho. *Exp Biol Med.* 2005;230:829-35.
- Woodsome TP, Polzin A, Kitazawa K, Eto M, Kitazawa T. Agonist- and depolarization- induced signals for myosin light chain phosphorylation and force generation of cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Sci.* 2006;119:1769-80.
- Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects of amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev.* 1996;48:113-78.
- Picut CA, Ziejewski MK, Stanislaus D. Comparative aspects of pre- and postnatal development of the male reproductive system. *Birth Defects Res.* 2018; 110: 190-227.
- Bisset-Valiente D, Alfonso ZC, Bernardo-Fuentes MG, Molina García JR, González-Cabral VT. Crecimiento y composición corporal de las crías de ratas sometidas a restricción alimentaria. *Rev Cubana Invest Biomed.* 1999;18(2):104-10.
- Gurdal H, Cai G, Johnson MD. α 1-Adrenoceptor responsiveness in aging aorta. *Eur J Pharmacol.* 1995; 274:117-23.
- Hyland L, Warnock P, Docherty JR. Age-related alterations in α 1- and β -adrenoceptor-mediated responsiveness of rat aorta. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1987;335:50-3.
- Padilla JP, Castillo-Hernández MC, Padilla-Keymole J, Crivelli-Puga Abraham, López-Canales OA, Zambrano-Padilla R. Técnicas de modelado para distinguir la cinética de la contracción de la aorta torácica inducida por fenilefrina en ratas de diferentes edades. *Rev Hosp Jua Mex.* 2018;85(4):208-21.
- Baker HJ, Russel Lindsey J, Weisbroth SH. The laboratory rat. Volume 1. Biology and diseases. EE.UU.: Academic Press; 1979.
- Castillo EF, Castillo C, Valencia I, Hernández D, Castillo MC, Frias S, et al. The actions of α -methyl norepinephrine on the rat aorta. *Proc West Pharmacol Soc.* 1996;39:33-5.
- Castillo EF, Ortíz CS, López RM, Ruiz A, Vélez JM, Castillo C. Evidence against α 2-adrenoceptors mediating relaxation in rat thoracic aorta: α 2-agonist relaxation depends on interaction with α 1-adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20:339-49.
- Cruz-Domínguez MP, Villalobos-Molina R, Miliar-García A, Montes-Cortez DH, Reséndiz-Ramírez AC, Asbun-Bojalil J, et al. Evidence of α 1-adrenoceptor functional changes in omental arteries of patients with end-stage renal disease. *Auton Autac Pharmacol.* 2008;28:19-27.
- Motulsky HJ, Ransnas LA. Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *FASEB J.* 1987;1:365-74.
- Zar JH. Biostatistical analysis. Third Edition. New Jersey: Prentice Hall; 1996.
- Himpens R, Missiaen L, Casteels R. Ca^{2+} homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res.* 1995;32:207-19.
- Evans RJ, Derkach V, Surprenant A. ATP mediates fast synaptic transmission in mammalian neurons. *Nature.* 1992;357:503-5.
- Holda JR, Klishin A, Sedova M, Hüser J, Blatter LA. Capacitative calcium entry. *News Physiol Sci.* 1998;13:157-63.
- Kamm KE, Stull JT. The function of myosin and myosin light chain kinase phosphorylation in smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985;25:593-620.
- Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev.* 1996;77:901-30.
- Xu KM, Tang F, Han C. Alterations of mRNA levels of α 1-adrenoceptor subtypes with maturation and ageing in different rat blood vessels. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997;24:415-17.
- Rao JN, Rivera-Santiago R, Li XE, Lehman W, Domínguez R. Structural analysis of smooth muscle tropomyosin α and β isoforms. *J Biol Chem.* 2012;287:3165-74.
- Calow P. Biological machines A cybernetic approach to life. Londres: Edward Arnold; 1976.
- Hernández-Gaviño R. Introducción a los sistemas de control. Conceptos, aplicaciones y simulación con MATLAB. CDMX, México: Pearson Education; 2010.
- Timmermans PB, Chiu AT, Thoolen MJ. Calcium handling in vasoconstriction to stimulation of α 1- and α 2-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65(8):1649-57.
- Schutzer WE, Mader SL. Age-related changes in vascular adrenergic signaling: clinical and mechanistic implications. *Ageing Res Rev.* 2003;2(2):169-90.
- Padilla-Pérez J, López-Canales OA, Padilla-Keymole J, Castillo-Hernández MC, Zambrano-Padilla R. Cinética trifásica exponencial contráctil aortotórácica a KCl independiente de la edad en ratas. *Rev Hosp Jua Mex.* 2020;87(3):122-129.