

Libros de **Cátedra**

Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas

Mecanismos de acción de fármacos
y metodologías de estudio experimental

Alicia E. Consolini y María Inés Ragone (coordinadores)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas

 Edulp
Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

FARMACODINAMIA GENERAL E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

MECANISMOS DE ACCIÓN DE FÁRMACOS Y METODOLOGÍAS
DE ESTUDIO EXPERIMENTAL

Alicia E. Consolini
María Inés Ragone
(coordinadores)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



Editorial
de la Universidad
de La Plata

A todas las promociones de alumnos que inspiraron este libro,
y a las que a futuro esperamos disfruten de la Farmacología al leerlo

Agradecimientos

A los ex alumnos de la cátedra, ya Farmacéuticos, María Lara Lazarte, Lucía Clavellino y Matías Bayley, que tan alegremente han colaborado haciendo las ilustraciones de este libro, con entusiasmo y buen humor.

A los profesores de otras cátedras, a quienes invitamos a escribir sus respectivos capítulos basados en su enorme experiencia, y que aceptaron con gusto y gran dedicación.

*Cuando creíamos que teníamos todas las respuestas, de pronto,
cambiaron todas las preguntas.*

MARIO BENEDETTI

Índice

Presentación y generalidades _____	8
<i>Alicia E. Consolini</i>	
Capítulo 1	
Farmacodinamia del músculo esquelético _____	14
<i>María I. Ragone y Alicia E. Consolini</i>	
Capítulo 2	
Farmacodinamia cardíaca _____	35
<i>Alicia E. Consolini, R. Gisel Díaz y María I. Ragone</i>	
Capítulo 3	
Farmacodinamia del músculo liso en general y gastrointestinal _____	64
<i>Alicia E. Consolini y Germán A. Colareda</i>	
Capítulo 4	
Farmacodinamia del músculo liso genitourinario y respiratorio _____	86
<i>Germán A. Colareda y Alicia E. Consolini</i>	
Capítulo 5	
Farmacodinamia del músculo liso vascular _____	103
<i>Pedro Martín</i>	
Capítulo 6	
Interacción fármaco-receptor y farmacodinamia cuantitativa _____	113
<i>Alicia E. Consolini</i>	
Capítulo 7	
Psicofarmacología: farmacodinamia y modelos experimentales _____	141
<i>Silvia Wikinski</i>	
Capítulo 8	
Evaluación de la seguridad de productos farmacéuticos y biofarmacéuticos _____	164
<i>Pablo Quiroga</i>	

CAPITULO 5

Farmacodinamia del músculo liso vascular

Pedro Martín

Particularidades de la pared vascular

Los vasos sanguíneos son estructuras altamente reguladas involucradas en el transporte de la sangre, y con ella, los nutrientes y el oxígeno a los tejidos. La pared vascular está compuesta por células endoteliales, células de músculo liso vascular (MLV) y fibroblastos. El diámetro vascular está determinado principalmente por la contracción del MLV y determina el aporte de sangre a cada tejido y la permeabilidad capilar. El grado de contracción del MLV es resultado de la interacción dinámica entre los componentes celulares de la pared vascular (principalmente en endotelio), la innervación autonómica (simpática) y los componentes celulares y humorales que interactúan con el mismo desde la luz vascular.

Patologías como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca pueden estar asociadas a un aumento en la contractilidad vascular, que deriva en un aumento en la resistencia periférica. A su vez, en la aterosclerosis existe una reducción en el diámetro de la luz vascular debido a la formación de una placa dentro de las arterias. Por otro lado, los cuadros congestivos a nivel de las mucosas (nasal, conjuntivas, etc.) están asociados a una vasodilatación, con la consecuente extravasación de líquido y proteínas. Esto muestra la modulación farmacológica de la contracción del MLV es una estrategia relevante para lograr el control de estas patologías.

Los mecanismos celulares involucrados en la contracción de las células del MLV son similares a los discutidos en el capítulo 3, donde fueron presentadas las generalidades de la contracción del músculo liso. De esta manera, la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma del MLV es fundamental en la determinación de su grado de contracción, siendo esta mayor cuando ocurre un aumento global en la concentración del Ca^{2+} intracelular. En el caso del MLV dicho aumento se puede producir por el influjo de Ca^{2+} desde el medio extracelular o a partir de la liberación del mismo desde el retículo sarcoplásmico. Las vías de influjo de Ca^{2+} son numerosas y la importancia relativa de cada una de ellas, así como el peso de la liberación de Ca^{2+} desde los reservorios, varía entre los distintos lechos vasculares. En resumen, un aumento global de la concentración del Ca^{2+} intracelular puede estar mediada por:

- Activación de canales de Ca^{2+} operados por voltaje (CCVO), de los cuales diferentes subtipos han sido identificados en el músculo liso (L, T, P/Q, R), aunque el tipo L es el principal.

- Activación de canales catiónicos no selectivos (CCNS) permeables al Ca^{2+} que pueden activarse mediante un número importante de estímulos (agonistas, estiramiento mecánico, depleción del retículo sarcoplásmico, estímulos despolarizantes de la membrana celular entre otros).
- Activación de receptores inotrópicos.
- Liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico: inducido por Ca^{2+} (vía receptor de rianodina) o por segundos mensajeros (vía receptor de IP3).

El incremento en la concentración de Ca^{2+} intracelular, y su posterior unión a la calmodulina, desencadena la contracción mediante la activación de la kinasa de la cadena liviana de miosina MLCK, del inglés *miosine light chain kinase*) y la posterior fosforilación de la miosina. El ciclo de la contracción se lleva a cabo hasta que el Ca^{2+} vuelve a disminuir a la concentración de reposo al finalizar el estímulo contráctil, donde, el Ca^{2+} es removido del citoplasma mediante la extrusión del Ca^{2+} a través de la membrana celular y el secuestro de éste hacia los compartimentos intracelulares. La extrusión de Ca^{2+} puede realizarse a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ actuando en su modo directo y/o por la bomba de Ca^{2+} -ATPasa ubicada en la membrana plasmática. Por su parte, la recaptación de Ca^{2+} hacia los reservorios intracelulares, es mediada por la bomba de Ca^{2+} ubicada en la membrana del retículo (SERCA, del inglés *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase*), que permite reinstaurar las concentraciones de Ca^{2+} intracelulares de reposo.

Señales que influyen sobre la actividad del músculo liso vascular

Diversos estímulos endógenos pueden alterar el estado contráctil de las células de MLV actuando sobre las estructuras celulares que intervienen en la regulación de la concentración del Ca^{2+} intracelular. Como planteamos en el capítulo 3 el control de la contracción de las células del músculo liso depende del potencial de membrana celular (E_m) y de la actividad de neurotransmisores autonómicos, y sustancias endócrinas y paracrinas sobre receptores específicos.

Salvo algunas excepciones (como por ejemplo la vena porta), el MLV se caracteriza por carecer de actividad eléctrica espontánea. En general, presentan un potencial de membrana en el reposo que oscila entre -40 y -60 mV. Este valor es mantenido por flujos iónicos a través de canales iónicos de la membrana plasmática en función del gradiente electroquímico y de la permeabilidad de la membrana para cada ion. Se ha demostrado la participación de distintos tipos de canales selectivos al K^+ y el Cl^- en la regulación y mantenimiento del E_m en el MLV. Como se mencionará más adelante, diversos estímulos son capaces de modificar el valor del potencial de la membrana por modificar la permeabilidad de la misma a los distintos iones. Estos cambios se observan como corrimientos del E_m hacia valores más positivos (despolarización) o hacia valores más negativos (hiperpolarizaciones). Existe una vinculación directa entre el valor del E_m y el estado contráctil del MLV, dado que el mismo regula la activación de los

CCVO, y por lo tanto el influjo de Ca^{2+} hacia el interior celular. Por ejemplo, la activación de canales de K^+ produce hiperpolarización de la membrana celular (y relajación vascular) mientras que su inhibición despolariza la misma, desencadenando la contracción vascular.

Las sustancias que son capaces de modular directa o indirectamente el grado de contracción del MLV se denominan sustancias vasoactivas. Además de aquellas que son capaces de modificar el E_m del MLV por modificación de la permeabilidad iónica, existen sustancias vasoactivas que modulan la contractilidad muscular actuando sobre sus propios receptores específicos. Existe una gran diversidad de mediadores capaces de modular al MLV (angiotensina II, adrenalina, noradrenalina, histamina, dopamina, ATP, prostaciclina, tromboxano, etc.) sin embargo, la gran mayoría lo hace a partir de activar receptores acoplados a proteína G (Tabla 1). Particularmente, sustancias con actividad vasoconstrictora (como angiotensina II, noradrenalina, tromboxano, entre otras) actúan sobre sus receptores específicos acoplados a proteína Gq que generan la contracción a partir de la activación de la fosfolipasa C (PLC) y la síntesis de los segundos mensajeros IP_3 (que estimula la liberación de Ca^{2+} del retículo) y DAG/ PKC (que fosforila y activa a los canales de Ca^{2+} tipo L, aumentando el influjo por estos canales). Por su parte, la mayoría de las actividades vasorrelajantes mediadas por receptor (por ejemplo: prostaciclina, histamina) son llevadas a cabo por la activación de receptores acoplados a proteína Gs, que gracias a un incremento en los niveles de AMPc deriva en la inactivación de la MLCK por fosforilación de la misma por la PKA. Esta kinasa además puede provocar la hiperpolarización del músculo liso al activar canales de K^+ , lo que deriva en un menor influjo de Ca^{2+} .

En la siguiente tabla se presentan los principales receptores que median la contracción y relajación del MLV:

Tabla 1: Sustancias endógenas vasoactivas y sus receptores presentes en las células de músculo liso vascular.

Efecto	Tipo de receptor	Sustancia	Denominación del receptor
Vasoconstricción	Acoplado a proteína Gq	Adrenalina / noradrenalina	α_1
		Angiotensina II	AT_1
		Serotonina (5-HT)	5-HT ₂
		Acetilcolina ¹	M ₃
		Endotelina	ET _A y ET _B
		Tromboxano (TXA ₂)	TP
	Receptor ionotrópico: canal catiónico no selectivo	ATP	P2X
	Activación de canales de Ca^{2+} tipo L vía ROC.	Adrenalina / noradrenalina	α_2
Vasorrelajación	Acoplado a proteína Gs	Adrenalina	β_2
		Histamina ²	H ₂
		Prostaciclina (PGI ₂)	IP

1 En presencia del endotelio intacto el efecto neto de la Acetilcolina es relajación (ver más abajo).

2 La histamina también genera vasodilatación por su actividad a nivel endotelial (ver más abajo).

Principales sistemas de regulación del tono vascular

El aparato circulatorio es un sistema con múltiples regulaciones. Desde el punto de vista farmacológico haremos hincapié en el control autonómico, en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y en la relación con otros tipos celulares como el endotelio, células sanguíneas y del sistema inmune.

Control autonómico

El sistema nervioso autónomo participa de la regulación del tono vascular mediante la actividad exclusiva de sistema nervioso simpático. La liberación de noradrenalina desde terminales simpáticas lleva a una vasoconstricción mediada por la activación de receptores α_1 y α_2 . Cabe destacar que la noradrenalina presenta menor actividad en los receptores β_2 , los cuales se hallan principalmente expresados en el MLV de los vasos que irrigan el músculo esquelético, corazón y el sistema nervioso central. De esta manera, genera a un aumento de la contracción en la mayoría de los lechos vasculares. Por otro lado, la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal también tiene efectos en el aparato circulatorio, sin embargo la actividad de la adrenalina sobre los receptores β_2 -adrenérgicos es 10-50 veces mayor respecto a la noradrenalina, lo que implica la misma será capaz de contraer los lechos vasculares que carecen de este receptor y de relajar aquellos que sí lo expresan. Esta diferencia es esencial para explicar la redistribución del volumen sistólico ante una situación de ejercicio o *stress*.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona actúa en sinergia con el sistema nervioso simpático, promoviendo a una mayor vasoconstricción y a la retención de Na^+ y agua a nivel renal. Puntualmente, a nivel del músculo liso, la angiotensina II, formada a partir de la angiotensina I mediante la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), constituye uno de los agentes vasoconstrictores más potentes de la fisiología humana.

El endotelio vascular como principal co-participante de la regulación del tono vascular

El endotelio vascular está formado por una monocapa de células que recubren la superficie luminal de todos los vasos sanguíneos y posee un rol fundamental en la homeostasis cardiovascular. Las células endoteliales (CE) no solo constituyen una barrera entre el plasma y el líquido extracelular, sino sintetizan y liberan una serie de factores que regulan la permeabilidad y el tono contráctil de los vasos sanguíneos así como también la angiogénesis y las respuestas inflamatorias, entre otros fenómenos vasculares. Su participación en el balance entre vaso-

constricción y vasodilatación es fundamental para la función vascular, de manera que las alteraciones endoteliales pueden desbalancear este equilibrio y desencadenar diversas patologías como diabetes e hipertensión arterial.

Las CE pueden liberar mediadores vasoactivos en respuesta a distintos estímulos fisiológicos como pueden ser sustancias circulantes (como serotonina, angiotensina II, adrenalina, bradiquinina), sustancias liberadas por las plaquetas o por las células del sistema inmune, neurotransmisores liberados por las terminales nerviosas, cambios en la presión de O₂ sanguínea, alteraciones ácido base, así como cambios en el flujo sanguíneo que generan una fuerza de roce (del inglés, *shear stress*) sobre la superficie celular. Los factores liberados por el mismo pueden difundir y actuar sobre las células de MLV produciendo la contracción o la relajación, y por lo tanto modificando el diámetro de la luz del vaso.

Dentro de los factores vasoconstríctiles dependientes de endotelio, el más estudiado es la endotelina, la cual es liberada por el endotelio ante traumatismos, inflamación, activación de las plaquetas, hipoxia, entre otros estímulos. Como se observa en la tabla 1 la contracción se genera a partir de la unión a sus receptores ET_A y ET_B presentes en el MLV.

En contraste con la poca diversidad de factores vasoconstrictores, existe una mayor diversidad de factores vasodilatadores dependientes de endotelio. Puntualmente, los más estudiados e implicados en la farmacología vascular son el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂), los cuales son liberados por el endotelio ante el estímulo de un agonista, o por la acción de un estímulo mecánico (*shear stress*) sobre las CE. Sin embargo, en una gran cantidad de vasos sanguíneos las repuestas endoteliales no pueden ser explicadas completamente por estos dos mediadores, dado que al inhibir su síntesis (vía NOS y COX, con L-NAME e indometacina, respectivamente) la respuesta vasodilatadora persiste. Debido a que esta respuesta vasorrelajante, mediada por endotelio e independiente de NO y de PGI₂, se caracteriza por la hiperpolarización del MLV, se la denominó genéricamente con el nombre de vasodilatación inducida por el Factor Hiperpolarizante Dependiente de Endotelio (EDHF, de la sigla en inglés *endothelium dependent hiperpolarizing factor*). Actualmente se acepta la existencia de más un mediador que cumple con esta condición. El peróxido de hidrogeno (H₂O₂) y otros gases como el monóxido de carbono (CO) y el ácido sulfídrico (H₂S), el péptido natriurético atrial de tipo C (PNA-C), los endocannabinoides, y el ácido araquidónico (AA) y sus metabolitos (sintetizados por la lipoxigenasa (LOX) y el citocromo P450), por citar los más estudiados, son propuestos como posibles EDHF. Si bien son numerosas las sustancias que se proponen como EDHF, en distintos lechos vasculares de distintas especies, las mismas tienen como factor común un mecanismo de acción hiperpolarizante que involucra la activación de canales de K⁺. La hiperpolarización generada por estos factores lleva a la relajación del MLV, ya que disminuye la actividad de los CCVO presentes en las CMLV, produciendo una disminución de la concentración de Ca²⁺ intracelular y por lo tanto la relajación del músculo liso. En la figura 1 se resumen los mecanismos por los cuales el endotelio puede mediar la relajación muscular

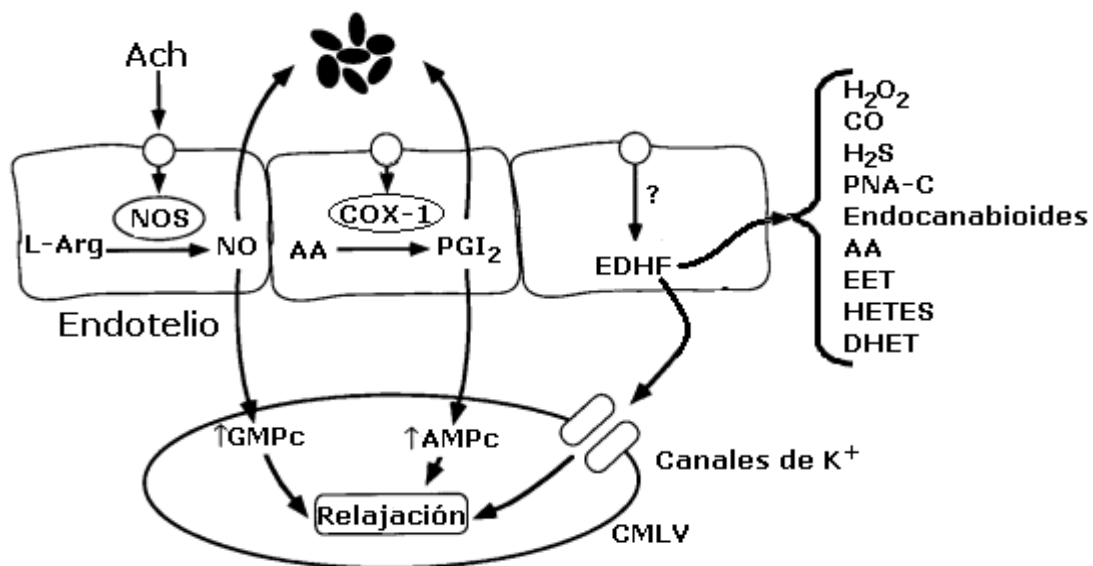


Figura 1: Esquema de las vías principales de la relajación del MLV dependiente de endotelio. La activación de las células endoteliales puede inducir a la liberación del óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂) y diversos EDHF (derivados o no del AA), que desencadenan la relajación de las CMLV. El NO es sintetizado por las óxido-nítrico sintasa (NOS) y la PGI₂ a partir de la ciclooxigenasa-1 (COX-1).

El NO es un potente agente vasodilatador, que además, inhibe la agregación plaquetaria, la inflamación vascular y la proliferación de las células de MLV. Existen tres isoformas de la enzima que sintetiza NO, la NOS (I, II y III; neuronal, inducible y endotelial, respectivamente). A nivel vascular tiene mayor relevancia la endotelial (eNOS), la cual es responsable de la producción de NO en estos tejidos. Esta enzima se activa cuando hay un incremento en la concentración de Ca²⁺ intracelular en las CE. El mismo puede ser generado por la activación de receptores acoplados a proteína Gq como por ejemplo los de histamina de tipo H₁ y los de acetilcolina de tipo M1. El NO es reconocido como el factor endotelial de mayor importancia en la regulación de la función vascular. Sus acciones son mediadas por la activación de la guanilato ciclasa (GC) soluble del MLV, generando el respectivo aumento en la concentración de GMPc, que lleva directa o indirectamente (vía fosforilación por una proteína quinasa G (PKG)) a la hiperpolarización de las células de MLV, mediante la activación de canales de K⁺. Además, la PKG es capaz de inhibir la actividad de la fosfodiesterasa (PDE), que lleva a un aumento en los niveles del GMPc y del AMPc, sumado a su capacidad de inhibir a las MLCK y de activar a la fosfatasa de la MLC, promoviendo la relajación de las células de MLV.

El principal metabolito del AA generado a partir de la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX) en las CE e involucrado como factor endotelial es la prostaciclina (PGI₂). La misma actúa sobre los receptores denominados IP generando antiagregación plaquetaria y vasodilatación. Este último efecto lo logra mediante la hiperpolarización del MLV y la menor actividad de la MLCK secundarias a un incremento en los niveles de AMPc. Se ha observado en general que la contribución de la PGI₂ es importante especialmente como respuesta al estímulo mecá-

nico a nivel endotelial (*shear stress*), mientras que posee poca relevancia en la actividad endotelial inducida por agonistas.

Otras regulaciones

Existen además muchas regulaciones del tono vascular, pero en esta sección vamos destacar 2 de relevantes dentro de la farmacología utilizada actualmente en la clínica. Por un lado, las plaquetas son capaces de modular la contractilidad vascular. La activación de las plaquetas suele inducir a la síntesis y liberación de tromboxano A₂ (TXA₂), un metabolito derivado de la acción de la COX sobre el ácido araquidónico. El TXA₂ es un potente vasoconstrictor al actuar en el MLV sobre sus receptores TP acoplados a proteína Gq. Además este mediador promueve la agregación plaquetaria. Integrando sus efectos con los descritos para la PGI₂ de origen endotelial, se desprende que el control de la contracción y la agregación plaquetaria dependerán del balance entre estos dos metabolitos, y por lo tanto de las señales que reciban las CE y las plaquetas.

Por otro lado, en las secciones anteriores destacamos que la histamina es un potente vasodilatador. Esto se debe a sus efectos directos en el MLV (vía receptores H₂), como a los indirectos por la estimulación de la síntesis de NO a nivel endotelial (vía receptores H₁). Es importante destacar aquí que la liberación de histamina desde distintos granulocitos es un proceso temprano en la respuesta inmunológica innata, y por lo tanto la vasodilatación inducida por este mediador está presente en la mayoría de las respuestas inflamatorias. Este fenómeno también se encuentra presente en las respuestas de hipersensibilidad de tipo I, a partir de la liberación de Histamina desde los mastocitos, y es responsable de edema y la congestión principalmente nasal y conjuntival de pacientes alérgicos.

Fármacos de uso clínico con actividad sobre el músculo liso vascular

Múltiples patologías pueden ser tratadas con fármacos que alteran la contractilidad del MLV. Fármacos con actividad vasodilatadora son utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva y la angina de pecho. El eje renina-angiotensina-aldosterona es modificado farmacológicamente a múltiples niveles. Los antagonistas del receptor de angiotensina II de tipo AT₁ (ARA II), como el losartán y el candesartán, actúan inhibiendo la actividad de la misma directamente en el MLV, mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs, como el enalapril) y los antagonistas β-adrenérgicos (por ejemplo: atenolol (β1-selectivo) y propranolol (no selectivo) reducen la actividad del eje por disminuir la síntesis de angiotensina II a partir de angiotensina I y disminuir la liberación de renina desde el aparato yuxtglomerular, respectivamente. De la misma manera, el control simpático puede ser regulado con el fin de disminuir la contractilidad vascular mediante la acción directa en el músculo por bloqueo de los receptores α-adrenérgicos o por una disminución

de la descarga simpática por la activación de receptores α_2 -adrenérgicos del sistema nervioso central (por ejemplo: clonidina). Puntualmente el bloqueo puro de los receptores α -adrenérgicos, como el que pueden hacer el prazosin y la terazosina, no está actualmente recomendado en patologías vasculares, sin embargo si se encuentra en uso clínico fármacos como el carvedilol que presenta un bloqueo en receptores α_1 - y β -adrenérgicos.

También se encuentran en uso clínico agentes vasodilatadores que directamente actúan nivel del músculo liso sin actuar a nivel de receptores. Bloqueantes de canales de Ca^{2+} de tipo L como las dihidropiridinas (nifedipina, amlodipina, etc.), abridores de canales de K^+ (como el minoxidil y la hidralazina) e inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo: sildenafil, teofilina, etc.) pueden inducir a una vasodilatación por acción directa en el músculo liso vascular. Además, en el caso particular de la angina de pecho, el aporte de oxígeno a nivel miocárdico puede ser incrementado por la inducción de la vasodilatación coronaria por fármacos liberadores de NO; como la nitroglicerina, el dinitrato de isosorbide, 5-mononitrato de isosorbide y el nitroprusiato de sodio; que inducen la activación de la GC a nivel del MLV.

Por otra parte, existen fármacos que se utilizan para el tratamiento sintomático de la congestión por inducir a la vasoconstricción o por prevenir la vasodilatación inducida por histamina en cuadros alérgicos. Fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, entre otras actúan estimulando a los receptores α_1 -adrenérgicos para inducir la contracción vascular y la consecuente reducción en la extravasación de líquido. La pseudoefedrina presenta el mismo efecto in vivo, pero a partir de promover la liberación de noradrenalina desde las terminales simpáticas. El bloqueo de receptores de histamina de tipo H_1 a nivel endotelial por antihistamínicos de primera generación (difenhidramina, clorfenhidramina) y de segunda generación (loratadina, ceterizina, desloratadina), se utiliza prevenir la aparición de la sintomatología alérgica.

Aproximación experimental para el estudio del músculo liso vascular

Experimentalmente, se utilizan anillos de los vasos como aorta, mesentérica, coronaria, vena safena, o de otros vaso, para medir la contracción del músculo circular la cual es censada por una transductor de fuerza. Este preparado cuenta con la limitante que la luz de los vasos debe ser lo suficientemente grande para introducir los alambres que se conectan al transductor sin dañar al endotelio. Otro preparado que permite una medida de mayor calidad de las arterias de resistencia de bajo calibre, consiste en la medición de la presión de perfusión de lechos vasculares completos (como el mesentérico). Aquí se canula la arteria mesentérica y por ella se perfunde con un flujo constante y se mide la presión necesaria para mantener dicho flujo, los cambios de la presión reflejan directamente cambios del tono contráctil. Otra ventaja de este preparado es la situación "in situ" de que el tejido aislado puede contener la inervación autonómica, permitiendo detectar efectos de fármacos a nivel de la maquinaria del neurotransmisor.

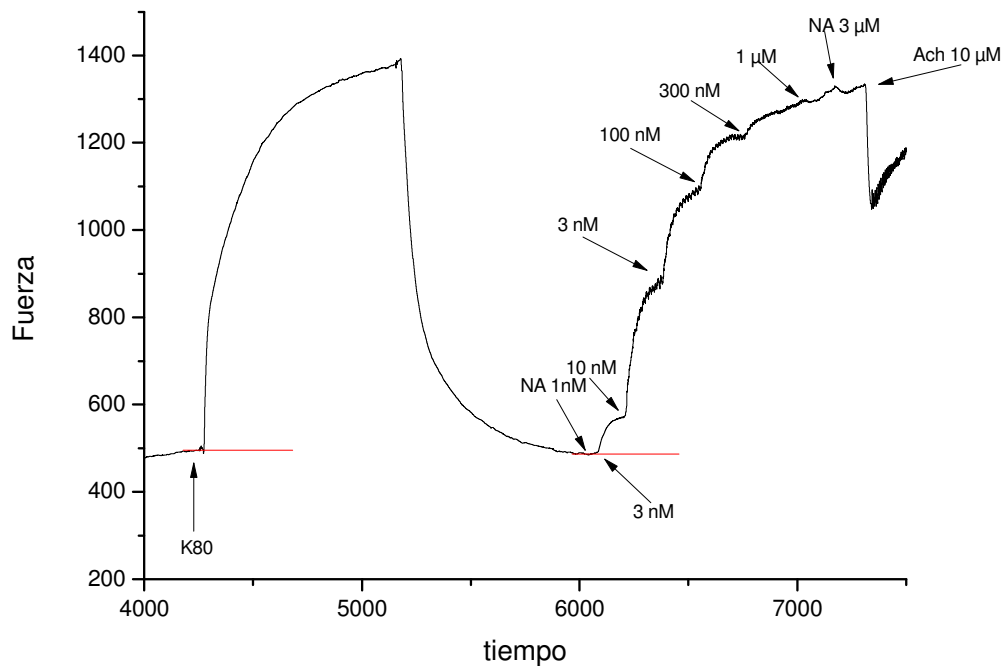


Figura 2. Registro de fuerza de contracción isométrica de un anillo de aorta de rata expuesto un incremento en la concentración de K^+ (80 mM). Luego del lavado se observa el agregado de concentraciones crecientes de NA y sobre esta contracción se observa la relajación mediada por endotelio tras el agregado de acetilcolina.

Bibliografía

- Allen, B. G., Walsh, M. P. (1994). The biochemical basis of the regulation of smooth-muscle contraction. *Trends in Biochemical Sciences* 19, 362-368.
- Amberg, G. C., Navedo, M. F. (2013) Calcium dynamics in vascular smooth muscle. *Microcirculation*. 20(4), 281-9.
- Brozovich, F. V., Nicholson, C. J., Degen, C. V., Gao, Y. Z., Aggarwal, M., Morgan, K. G. (2016). Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders. *Pharmacology Review* 68(2), 476-532.
- Feletou, M., Vanhoutte, P. (2009). EDHF: an update. *Clinical Sciences (Lond)* 117, 139-155.
- Jiang, H., Stephens, N. L. (1994) Calcium and smooth muscle contraction. *Molecular and Cellular Biochemistry* 135, 1-9.
- Nelson M. T., Quayle J. M. (1995). Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *American Journal of Physiology* 268, C799-822.

Bibliografía ampliatoria

Kitchen, I. (1984). *Textbook of in vitro practical pharmacology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Goodman & Gilman. (2014) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. XII Edición. Buenos Aires: Interamericana.