

## Efecto del Camphenol Plus sobre el músculo liso vascular de la arteria carótida externa

### Effect Of Camphenol Plus On The Vascular Smooth Muscle Of The External Carotid Artery

Oscar Rodríguez Reyes<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3042-9153>

Thomas K. Noack<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1588-0616>

Robert Patejdl<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4587-4054>

Ramón Enrique García Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6585-7238>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Estomatología, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Rostock. Instituto de Fisiología Oscar Langerdoff. Alemania.

\*Autor para la correspondencia: [orreyes7807@infomed.sld.cu](mailto:orreyes7807@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** El Camphenol Plus es un medicamento utilizado comúnmente como medicación intracanal en endodoncia. Son escasos los reportes científicos sobre sus efectos en la musculatura lisa vascular arterial y la regulación del flujo sanguíneo local.

**Objetivo:** Determinar el efecto del Camphenol Plus en la dinámica contráctil espontánea del músculo liso vascular de la arteria carótida externa en función del tiempo y la concentración.

**Método:** Se realizó una investigación experimental preclínica, utilizando 30 anillos de arterias carótidas externas obtenidas de ratas Wistar. Los anillos se colocaron en baño de órganos, registrándose la tensión desarrollada por el músculo liso vascular tras la adición de Camphenol Plus, en diferentes concentraciones y durante diferentes intervalos de tiempo.

**Resultados:** El Camphenol Plus tras la preactivación del musculo liso vascular arterial, indujo vasorelajación, la que se incrementó durante todo el tiempo de

estudio y según el incremento de las concentraciones del medicamento. Existieron diferencias significativas entre los valores de tensión promedios registrados en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión base inicial.

**Conclusiones:** El Camphenol Plus, indujo *in vitro* relajación de la vasculatura lisa arterial, a través de un acoplamiento excitación contracción de tipo farmacomecánico, que se incrementó en función del tiempo y la concentración del medicamento.

**Palabras clave:** musculo liso vascular; tensión muscular; vasodilatación; baño de órganos; medicación intracanal; Camphenol Plus.

## ABSTRACT

**Introduction:** Camphenol Plus is a medicine commonly used as an intracanal medication in endodontics. There are few scientific reports on its effects on arterial vascular smooth muscles and the regulation of local blood flow.

**Objective:** To determine the effect of Camphenol Plus on the spontaneous contractile dynamics of the vascular smooth muscle of the external carotid artery related to time and concentration.

**Method:** A preclinical experimental investigation was carried out, using 30 rings of external carotid arteries obtained from Wistar rats. The rings were placed in an organ bath, recording the tension developed by the vascular smooth muscle after the addition of Camphenol Plus, in different concentrations and during different time intervals.

**Results:** Camphenol Plus after preactivation of arterial vascular smooth muscle induced vasorelaxation, which increased throughout the study time and according to the increase in drug concentrations. There were significant differences between the average voltage values recorded in the different time intervals with those of the initial base voltage.

**Conclusions:** Camphenol Plus, induced *in vitro* relaxation of the arterial smooth vasculature, through a contraction excitation coupling of the pharmacomechanical type, which was increased depending on the time and concentration of the drug.

**Keywords:** vascular smooth muscle; muscle tension; vasodilation; organ bathing; intracanal medication; Camphenol Plus.

Recibido:13/01/2022

Aprobado: 18/0/2/2022

## Introducción

La eliminación de microorganismos del conducto radicular, es el propósito principal del tratamiento pulporradicular en un diente con infección pulpar. La preparación biomecánica y la irrigación con sustancias antisépticas no siempre es de gran eficacia, debido a la supervivencia de microorganismos resistentes en los túbulos y canalículos dentinarios, donde no es posible aplicar los instrumentos y las diversas sustancias que se utilizan. Se requiere, entonces, el uso de un medicamento no tóxico que sea capaz de destruir los agentes patógenos, modular y reducir la inflamación, así como posibilitar la reparación tisular.<sup>(1, 2)</sup>

Desafortunadamente los medicamentos utilizados en el conducto radicular no han mostrado evidencias de cumplir con todos los aspectos mencionados, se han utilizado una amplia gama de agentes químicos diferentes, algunos de forma empírica o basada únicamente en pruebas de laboratorio, otros a criterio personal del profesional. Son escasas las investigaciones clínicas sobre la eficacia de la mayoría de ellos; sobre todo de sus efectos indeseados en sitios alejados de su aplicación.<sup>(3)</sup>

Uno de los antisépticos comúnmente empleado en Estomatología desde el siglo xx y que mantiene su uso hasta la actualidad, lo constituye el Camphenol Plus, mezcla constituida por 4-clorofenol (paraclorofenol), dexametasona, timol y alcanfor. Es un líquido oleoso, de color ámbar y con un olor penetrante característico. El propósito del alcanfor además de servir como vehículo, es reducir la acción irritante del paraclorofenol, al causar su lenta liberación, de lo cual resulta un medicamento con bajo poder de agresión a los tejidos.

El paraclorofenol alcanforado, principal agente activo del Camphenol Plus, constituye un derivado fenólico efectivo contra la variedad de microorganismos presentes en los conductos radiculares infectados y estrechos, con gran poder

biocida cuando se mezcla con otros fármacos como el hidróxido de calcio. Sin embargo, se le han señalado algunos inconvenientes que han limitado su uso, como los enumerados por Canalda et al.<sup>(4)</sup> es citotóxico sobre los fibroblastos pulpares humanos, inhibe el ADN celular de una manera dependiente de la concentración, causa una inflamación significativa después de 24 horas de aplicado, actúa básicamente por contacto y su efecto se neutraliza en presencia de materia orgánica como sangre o pus.

Abd Gami et al.<sup>(5)</sup> refieren que el fenol y sus derivados son irritantes para la piel, incluso en solución diluida; pueden causar necrosis, estimulación transitoria del sistema nervioso central y depresión que puede llevar al coma. Se pueden acumular en bazo, riñón, hígado, corazón, cerebro y tejido adiposo, afectando la homeostasis de esos órganos.

Ambikathanaya<sup>(6)</sup> y Tingting et al.<sup>(7)</sup> coinciden en que los derivados fenólicos al incrementar sus concentraciones en los líquidos extracelulares, penetran al interior de las células y son capaces de desacoplar la fosforilación oxidativa de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, provocando disrupción en los mecanismos de obtención de energía, la producción de especies reactivas del oxígeno; además de provocar la peroxidación de lípidos de la membrana plasmática por activación del sistema citocromo P450.

Otros autores como Syed et al.,<sup>(8)</sup> Bergantin<sup>(9)</sup> y Aiello,<sup>(10)</sup> han profundizado en el funcionamiento de los canales de iones de potasio y calcio en la musculatura lisa vascular, así como su control por agonistas endógenos y algunos fármacos. Pocos artículos científicos citan el vínculo de estos canales con el mecanismo de acción de los fenoles clorados.

En Cuba, al igual que en otros países, se emplea el Camphenol Plus, colocándolo en la entrada del conducto radicular (cámara pulpar) mediante bolillas de algodón embebidas, sin una norma estandarizada en cuanto al tamaño de la bolilla y dosis a aplicar de este agente químico. Es posible que este procedimiento terapéutico sea la causa de que, en un gran número de pacientes con tratamiento pulporradicular realizados en pulpa no vital, persista la inflamación, el dolor y la irritación de los tejidos periapicales. Téngase en cuenta, además, que la acción antibacteriana del Camphenol Plus desaparece en un 90 % durante las primeras

24 horas, cuando se coloca en la cámara pulpar mediante un algodón embebido con el medicamento.<sup>(4)</sup>

Aunque la literatura contiene numerosos estudios sobre las características y acción del Camphenol Plus con base en el paraclorofenol alcanforado sobre los microorganismos, son escasos los reportes científicos de su efecto sobre el endotelio vascular, la musculatura lisa y la regulación del flujo sanguíneo tisular local. Este último, como proceso fisiológico imprescindible para el control de los diferentes eventos morfofisiológicos, que tienen lugar en la expresión de los signos clínicos de las diferentes afecciones pulporradiculares y que pueden retardar o impedir la cura de los procesos infecciosos e inflamatorios a nivel pulporradicular. Lo anterior se sustenta en lo planteado por Canalda et al.<sup>(4)</sup> que cuando el medicamento se deposita en el interior de los conductos radiculares su efecto no se limita a ellos, se ha demostrado su distribución sistémica al difundir hacia los tejidos adyacentes a través del ápice radicular, detectándose en sangre y orina, aunque se desconoce la posible repercusión de estos hallazgos en el organismo.

A partir de estas consideraciones surge la necesidad de realizar esta investigación con el propósito de determinar el efecto del Camphenol Plus en la dinámica contráctil espontánea del músculo liso vascular de la arteria carótida externa, en función del tiempo y la concentración.

## Material y método

Se realizó una investigación experimental preclínica en el Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff, Universidad de Rostock, Alemania, con el propósito de determinar el efecto del medicamento intraconducto Camphenol Plus, sobre la dinámica contráctil del músculo liso vascular de la arteria carótida externa, en función del tiempo y la concentración.

Para desarrollar el estudio se tomaron como biomodelos 10 ratas Wistar de ambos sexos, con un peso entre 200 g y 250 g, las que fueron sacrificadas mediante decapitación cervical previa anestesia con pentobarbital sódico por vía inhalatoria.

La muestra biológica estuvo constituida por 30 anillos arteriales de 5 mm cada uno, obtenidos de las carótidas externas a los cuales se les realizó un corte

helicoidal, preservando la integridad endotelial y de las células del músculo liso vascular. Posteriormente las preparaciones obtenidas fueron colocadas en un baño de órganos (Tissue Bath Station, BIOPAC™) con 30 mL de solución Krebs, que en milimoles en solución contenía: NaCl: 112; NaHCO<sub>3</sub>: 25; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1,2; KCl: 4,7; MgCl<sub>2</sub> + 6H<sub>2</sub>O: 1,2; CaCl<sub>2</sub> + 2H<sub>2</sub>O: 3,6; Glucosa: 11,5, a 36,5 °C, manteniendo un suministro continuo de carbógeno con 95 % de oxígeno y 5 % de dióxido de carbono.

Luego de colocadas las preparaciones en el baño de órganos, fijada la temperatura y la perfusión gaseosa continua de las muestras biológicas, se procedió a la estandarización de la tensión basal (1 g), realizando los ajustes de calibración. Antes de comenzar la experimentación con el medicamento y para garantizar la estabilidad de la musculatura vascular (tensión basal espontánea), se lavaron las preparaciones con solución Krebs cada 15 minutos durante una hora. El registro de la actividad contráctil espontánea muscular lisa vascular, se realizó utilizando el software LabChart 7.2 de ADInstruments.

Para la investigación se prepararon tres soluciones de Camphenol Plus a concentraciones del 3 %, 7 % y 10 %, utilizando como solvente orgánico el dimetilsulfóxido, teniendo en cuenta la naturaleza oleosa del medicamento. Este solvente orgánico a las concentraciones empleadas no ejerció efecto alguno sobre el músculo liso vascular.

La dinámica contráctil de los anillos arteriales preactivados con 10 µL de vasopresina (ADH = 10<sup>-8</sup> mol/L); así como con solución de Krebs de alta concentración de potasio (K<sup>+</sup> = 80 mmol/L), fue registrada hasta alcanzar la meseta o máxima vasoconstricción. A continuación se añadió 10 µL de solución del Camphenol Plus y se registraron los niveles de tensión muscular de manera continua durante 10 minutos, tomándose para su estudio los registros al minuto 1, 3, 5, 7 y 10.

Los registros gráficos obtenidos, así como los valores de tensión registrados con cada una de las variantes de preactivación se almacenaron en soporte digital para su posterior análisis e interpretación. Para la elaboración estadística se utilizó el paquete estadístico SPSS v.22, se calculó la media aritmética y desviación estándar. Se compararon los valores promedios de tensión registradas en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión base inicial (máxima

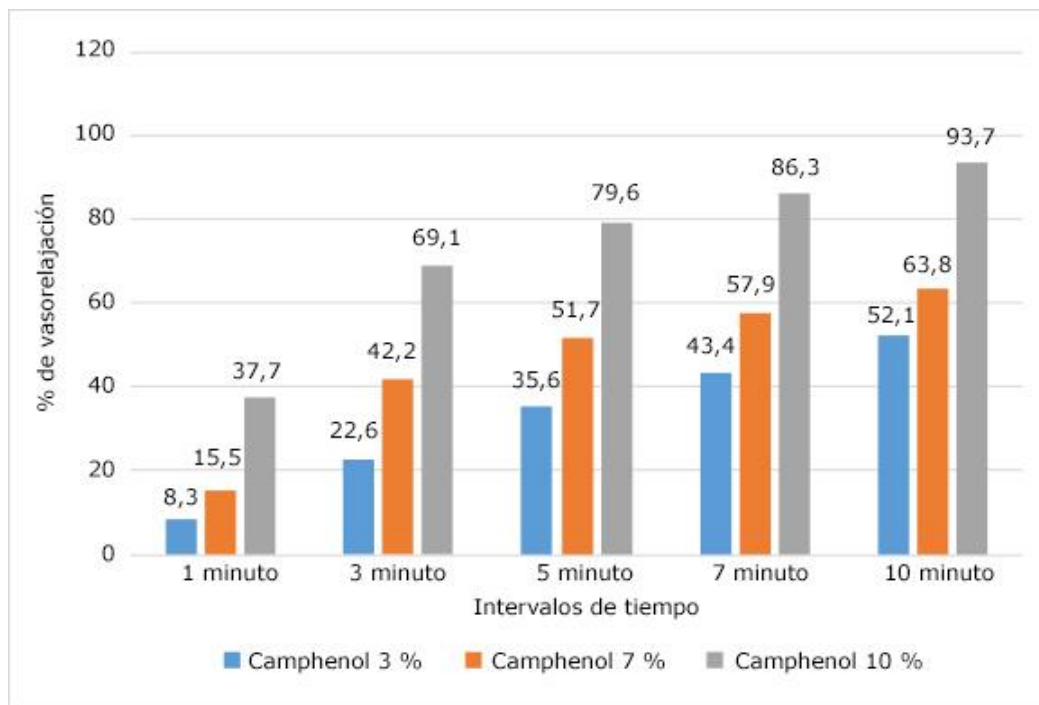
vasoconstricción), a través de comparaciones de media relacionadas calculando la t de Student, tras corroborar los supuestos de normalidad de distribución de todas las variables utilizando test de Kolmogorov/Smirnov ( $p > 0,05$ ). Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Todos los experimentos realizados, siguieron las normas éticas alemanas relacionadas con el uso de animales de experimentación e implementadas en la institución donde se llevó a cabo la investigación.

## Resultados

La figura 1 muestra los efectos del Camphenol Plus sobre el músculo liso vascular arterial preactivado con ADH a diferentes concentraciones durante el tiempo. Se observa como el grado de relajación muscular y vasodilatación se incrementó de forma escalonada según la concentración del medicamento desde el primer minuto.

En el tercer minuto el incremento de la vasodilatación es notable principalmente en concentraciones de 3 % y 7 %, que triplicó los valores del minuto inicial; sin embargo, la diferencia entre el primer y tercer minuto a concentración del 10 % solo se acercó al doble de relajación. A partir del minuto tres y hasta el diez, las diferencias entre los por cientos de relajación de las tres concentraciones se mantienen con valores discretos de incremento, con una tendencia general al aumento durante todo el tiempo estudiado. La mayor diferencia en cuanto a la variación de tensión se apreció a la concentración del 3 %, con una diferencia de 2,04 mN/g entre la tensión base inicial (ADH) y la alcanzada al minuto 10.

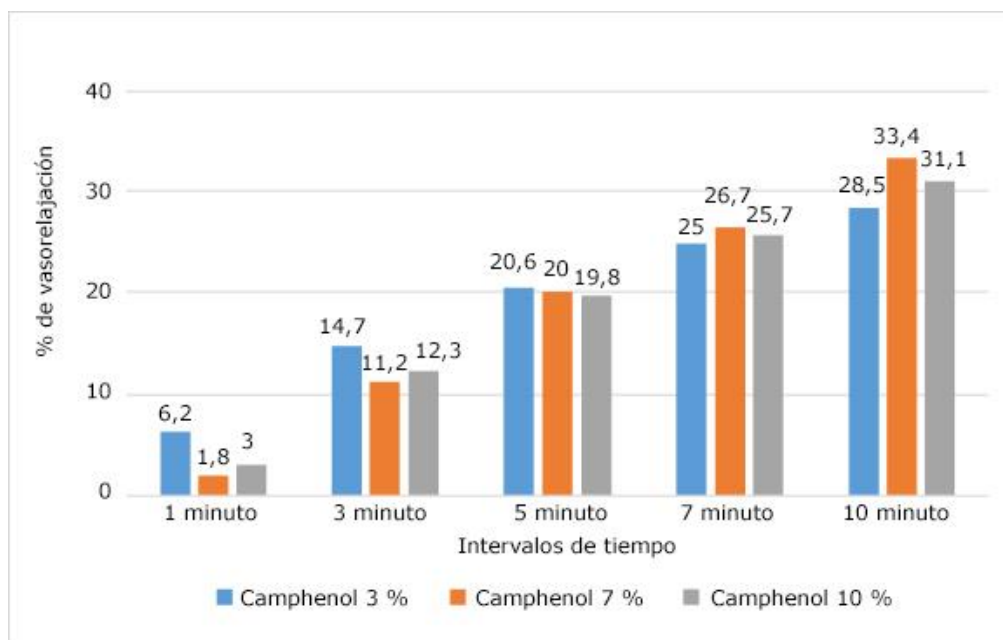


Fuente: Base de datos SPSS de los autores

**Fig. 1.** Efecto del Camphenol Plus sobre el músculo liso vascular de la arteria carótida externa tras preactivación con ADH  $10^{-8}$  mol/L.

La figura 2 exhibe el efecto del Camphenol Plus sobre el músculo liso vascular arterial preactivado con solución ( $K^+ = 80$  mmol/L). Al igual que con ADH, las principales modificaciones del porcentaje de vasorelajación del músculo liso vascular arterial, ocurrieron entre el minuto uno y tres, con mayor significación a la concentración del 7 %, donde el porciento de relajación se incrementó unas seis veces.





**Fig. 2.** Efecto del Camphenol Plus sobre el músculo liso vascular de la arteria carótida externa tras preactivación con solución Krebs  $K^+ = 80$  mmol/L.

En este estado de hiperpotasemia, a partir del minuto cinco no se apreciaron grandes diferencias en cuanto al porcentaje de vasorelajación, solo pequeños incrementos al aumentar las concentraciones del medicamento hasta el minuto diez. El porcentaje final de relajación no superó el 35 %.

Los estadígrafos t calculados en las pruebas T de comparaciones de medias relacionadas a excepción del minuto uno, concentración del 7 % tras preactivación con Krebs  $K^+ = 80$  mmol/L, fueron superiores al valor teórico de la tabla de distribución t de Student para un nivel de significación de 0,05 y 9 grados de libertad ( $t > 1,83$ ) ( $p < 0,05$ ).

## Discusión

Los resultados de la investigación, sugieren que *in vitro* el Camphenol Plus tiene efecto vasorelajante que varía según la concentración y el tiempo de exposición al medicamento. Esta acción vasorelajante puede explicarse mediante dos posibles mecanismos combinados: el primero (a corto plazo), a la producción de derivados epoxilados del ácido araquidónico en el endotelio vascular, los llamados ácidos epoxieicosatrienoicos obtenidos por las epoxigenasas de la familia 2 (CIP-450), que actúan como factores hiperpolarizantes del endotelio no dependientes

de óxido nítrico ni prostanoïdes, y que provocarían en el músculo liso vascular vasorelajación, al incrementar la apertura gradual y sostenida de canales de potasio con la consiguiente hiperpolarización de la membrana.<sup>(11)</sup>

El segundo mecanismo (a largo plazo) como sugiere Syed et al.,<sup>(8)</sup> que el Camphenol Plus al desacoplar la fosforilación oxidativa de la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial, reduzca la producción de trifosfato de adenosina por debajo de un punto crítico de 1 mol/L, lo que conduce a la activación de canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina ( $K_{ATP}$ ), involucrados en la regulación del flujo sanguíneo local, la consiguiente hiperpolarización de la membrana, el bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L y la vasorelajación resultante.

Los cambios más notables observados en cuanto al porcentaje de vasorelajación producidos por el Camphenol Plus, y ocurridos entre los minutos uno y tres con ambas preactivaciones, guardan estrecha relación con el cierre de una fracción mayor de canales de calcio en un tiempo menor que en los restantes intervalos registrados. Durante la preactivación por ADH o  $K^+ = 80$  mmol/L, prácticamente todos los canales de calcio dependientes de voltaje, los operados por receptor y de estiramiento se hallan completamente abiertos, por tanto, mayor es el influjo de calcio hacia el interior del sarcolema, su concentración en el interior de la fibra muscular lisa vascular y el número de puentes cruzados entre los filamentos de actina y miosina, traducido en el estado de máxima vasoconstricción considerado en el estudio realizado como tensión base inicial. Tras la adición de los primeros microlitros de solución de Camphenol Plus a diferentes concentraciones, los ácidos epoxieicosatrienoicos liposolubles producidos por el endotelio vascular con un tiempo de vida media corta y acción paracrina,<sup>(12, 13)</sup> hiperpolarizan la membrana de la fibra muscular lisa de forma rápida, al causar en pocos minutos una apertura mayor de canales de potasio dependientes de voltaje ( $K_v$ ), y de calcio de gran conductancia (BK), hecho evidenciado experimentalmente por el incremento del porcentaje de vasorelajación observado entre el minuto uno y tres.

En condiciones de hiperpotasemia  $[K^+]_e > 5$  meq/L como la producida con solución Krebs ( $K^+ = 80$  mmol/L), ocurre una disminución del gradiente de iones potasio desde el interior de la membrana, debido a que el sarcolema tiene normalmente

una relativa alta permeabilidad a este ion por activación de varios de sus canales.<sup>(14, 15, 16)</sup>

El incremento de las concentraciones del Camphenol Plus entre el 3 % y 10 % durante los diez minutos, produjo igualmente apertura de canales de potasio por los mecanismos anteriormente descritos, pero no lo suficiente para contrarrestar el elevado gradiente iónico del ion en el líquido extracelular (hiperpotasemia), y producir una vasorelajación significativa como la producida tras la preactivación con ADH. Estos hallazgos experimentales sugieren que en tales condiciones, la fibra muscular lisa vascular se hace resistente a la acción del medicamento.

Al comparar los valores promedios de tensión registrados en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión base inicial en ambas preactivaciones, a través de comparaciones de media relacionadas calculando la t de Student, se comprobó que existieron diferencias significativas a excepción de la realizada al minuto uno con la aplicación de Camphenol Plus al 7 % tras la activación con solución  $K^+ = 80 \text{ mmol/L}$ , lo que confirma con un margen de error del 5 %, que el Camphenol Plus modifica la tensión del músculo liso vascular de anillos de carótida externa.

## Conclusiones

Se concluye que el Camphenol Plus indujo *in vitro* relajación de la vasculatura lisa arterial, que se incrementó en función del tiempo y la concentración del medicamento, a través de un acoplamiento excitación-contracción de tipo fármaco-mecánico. Los resultados demuestran la necesidad de tener en cuenta el uso adecuado del Camphenol Plus, en cuanto a la cantidad a utilizar en los tratamientos aplicados en casos de infecciones pulporradiculares, así como en el tiempo de aplicación. Hay que tener en cuenta que este medicamento colocado en el conducto radicular difunde hacia los tejidos adyacentes al ápice de la raíz dentaria, así como la poca información relacionada con su acción en el músculo liso vascular.

Se sugiere para futuras investigaciones, determinar el efecto del Camphenol Plus en otros tipos de músculo liso vascular como el de las venas para establecer parámetros de comparación, así como precisar la participación o no del endotelio vascular en este efecto.

## Referencias bibliográficas

1. Pal H, Sarkar A, Lopamoodra D, Subrata S, Sarkar S. Application of Intracanal Medicaments: a review. IOSR-JMDS [Internet]. 2019 January [citado 29 de julio 2020];18(1):14-21. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/464f/72107d93321e07a3cefa4e50448bdb35a76a.pdf>
2. Kumar A, Tamanna S, Iftekhhar H. Intracanal medicaments - their use in modern endodontics: A narrative review. J Oral Res Rev [Internet]. 2019 [citado 29 de julio 2020];11:89-94. Disponible en: <http://www.jorr.org/article.asp?issn=2249-4987;year=2019;volume=11;issue=2;spage=94;epage=99;aulast=Kumar>
3. Wright PP, Walsh LJ. Optimizing Antimicrobial Agents in Endodontics. In: Kumavath RN. Antibacterial Agents. IntechOpen [Internet]. 2017 May 31th [citado 29 de julio 2020]. DOI:10.5772/67711. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/antibacterial-agents/optimizing-antimicrobial-agents-in-endodontics>
4. Canalda C. Medicación intraconducto. En: Canalda C, Brau E, editores. Endodoncia. Técnicas clínicas y Bases científicas. 4ª Edición. España. Editorial Elsevier, 2019; p. 206.
5. Abd Gami A, Yunus Shukor M, Abdul Khalil K, Aini Dahalan F, Khalid A, Aqlima Ahmad S. Phenol and its toxicity. Journal of Environmental Microbiology and Toxicology (JEMT) [Internet]. 2014. [citado 16 de junio de 2020];2(1):[aprox.13 p.]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/documents/10162/06b44bac-d140-b256-5c6c-c1f295f084b4>
6. Ambikathanaya UK. Intracanal antiseptic medications; a review. UJMDS. [Internet]. 2014 July-Sept. [citado 16 de junio de 2020];02(03):[aprox.6 p.]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/308916130\\_Unique\\_Journal\\_of\\_Medical\\_and\\_Dental\\_Sciences\\_INTRACANAL\\_ANTISEPTIC\\_MEDICATIONS\\_A\\_REVIEW](https://www.researchgate.net/publication/308916130_Unique_Journal_of_Medical_and_Dental_Sciences_INTRACANAL_ANTISEPTIC_MEDICATIONS_A_REVIEW)
7. Tingting G, Jiangyuan H, Yongmei Q, Xueyan G, Lin M, Cheng Z et al. The toxic effects of chlorophenols and associated mechanisms in fish. Aquatic Toxicology Journal (ATJ) [Internet]. 2017 March. [citado 12 de septiembre de 2020];184:78-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.01.005>

8. Syed AU, Thanhmai L, Navedo MF, Nieves-Cintrón M. Canales iónicos y su regulación. IntechOpen [Internet]. 2019 Octubre 3. [citado 5 de septiembre de 2020]. DOI: 10.5772/intechopen.88962. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/ion-channels-and-their-regulation-in-vascular-smooth-muscle>
9. Bergantin LB. The Control of Vascular Smooth Muscle Tone: Concepts Coming from Ca<sup>2+</sup> and cAMP Signalling. J Thrombo Cir [Internet]. 2018. [citado 5 de septiembre de 2020];4:1000e111.doi:10.4172/2572-9462.1000e111. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/the-control-of-vascular-smooth-muscle-tone-concepts-coming-fromca2-and-camp-signalling-2572-9462-1000e111.pdf>
10. Aiello EA. Capítulo 19: Canales de potasio y calcio en el músculo liso vascular. En: Colectivo de autores. Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) [Internet]. 2017. [citado 5 de septiembre de 2020]. pp. 85-92. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.019.pdf>
11. Martin P. Farmacodinamia del músculo liso vascular. En: Consolini AE, Ragone MI. Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas. Mecanismo de acción de fármacos y metodología de estudio experimental. [Internet]. Argentina: Editorial Universidad de la Plata, 2017. [citado 10 de noviembre 2019]. Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/67056/Documento\\_completo\\_.pdf?sequence=1#page=64](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/67056/Documento_completo_.pdf?sequence=1#page=64)
12. Ávila Medina J. Comunicación funcional entre canales de calcio tipo L y canales de calcio activados por reservorios, su papel en la regulación del tono vascular. [Trabajo de Investigación para optar por el Título de Doctor] Universidad de Sevilla. España; 2017 [citado 7 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63846/TESIS%20Javier%20%20C1vila%20Medina.pdf?sequence=1>
13. Cui Y, Gollasch M, Kassmann M. Señalización de calcio en el músculo liso arterial. Diario Canales [Internet]. 2019 [citado 1 de agosto de 2020];13(1). DOI: 10.1080/19336950.2019.1688910
14. Ulyanova AV. Excitability of Vascular Smooth Muscle, muscle cells - recent advances and future perspectives. IntechOpen [Internet]. 2019 March 19. [citado 1 de septiembre de 2020]; DOI: 10.5772/intechopen.85053. Disponible en:

<https://www.intechopen.com/books/muscle-cells-recent-advances-and-future-perspectives/excitability-of-vascular-smooth-muscle>

15. Qingsong L, Guiling Zhao, Xi F, Xiaohong P, Huayuan T, Hong W et al. Los receptores IP3 regulan la contractibilidad y la hipertensión del músculo liso vascular. JCI Insight [Internet]. 2016 Oct 20. [citado 5 de septiembre de 2020];1(17):e89402. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/89402>
16. Deng JT, Bhaidani S, Sutherland C, MacDonald JA, Walsh MP. La quinasa asociada a Rho y la proteína equinasa que interactúa con la cremallera, están involucradas en la regulación de la fosforilación de miosina en humanos estimulados con suero células del músculo liso arterial. PLOS ONE [Internet].2019. [citado 8 de septiembre de 2020];14(12):e0226406. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226406>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### Contribución de autoría

*Conceptualización:* Oscar Rodríguez Reyes, Thomas K. Noack y Robert Patejdl.

*Análisis formal:* Oscar Rodríguez Reyes, Thomas K. Noack, Robert Patejdl y Ramón Enrique García Rodríguez.

*Adquisición de fondos:* Thomas K. Noack.

*Investigación:* Oscar Rodríguez Reyes.

*Metodología:* Oscar Rodríguez Reyes, Thomas K. Noack y Robert Patejdl.

*Administración del proyecto:* Thomas K. Noack y Robert Patejdl.

*Recursos:* Thomas K. Noack y Robert Patejdl.

*Supervisión:* Thomas K. Noack.

*Validación:* Oscar Rodríguez Reyes, Thomas K. Noack y Robert Patejdl.

*Visualización:* Oscar Rodríguez Reyes y Ramón Enrique García Rodríguez.

*Redacción del borrador original:* Oscar Rodríguez Reyes y Ramón Enrique García Rodríguez.

*Redacción, revisión y edición:* Oscar Rodríguez Reyes y Ramón Enrique García Rodríguez.