

## **Dinámica contráctil espontánea del músculo liso vascular de la arteria carótida externa**

Spontaneous contractile dynamics of the vascular smooth muscle of the external carotid artery

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

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

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

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

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

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

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

### **RESUMEN**

**Introducción:** La carótida externa es una arteria muscular que irriga todos los componentes del sistema masticatorio, por lo que la regulación de la dinámica contráctil de su músculo liso vascular es imprescindible para garantizar el tono y el flujo sanguíneo tisular y modular la respuesta inflamatoria.

**Objetivo:** Describir la dinámica contráctil espontánea del músculo liso vascular de la arteria carótida externa.

**Métodos:** Se realizó una investigación experimental en el Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff de la Facultad de Medicina, en la Universidad de Rostock, Alemania, de octubre a diciembre del 2018, en la cual se utilizaron 60 anillos de arterias carótidas externas obtenidas de 10 ratas Wistar adultas de ambos sexos. A dichos anillos se les practicó un corte helicoidal y fueron colocados en un baño de órganos, para registrarles,

luego, la tensión espontánea desarrollada por el músculo liso vascular contra una carga de 1 gramo, durante diferentes intervalos de tiempo.

**Resultados:** Los registros de la actividad contracción-relajación espontánea del músculo liso vascular de la arteria carótida externa fluctuaron dentro de un rango estrecho de cifras de tensión, con valores máximos de  $8,48 \pm 0,03$  y mínimos de  $8,33 \pm 0,03$ , y una diferencia de  $0,08$  mN/g de músculo. Los valores promedios de tensión en cada intervalo de tiempo fueron muy cercanos, con desviaciones estándar que evidenciaron muy poca dispersión de los datos respecto a la media. La tensión promedio general registrada fue de  $8,40 \pm 0,032$  mN/g.

**Conclusiones:** La dinámica contráctil espontánea desarrollada por el músculo liso vascular de la arteria carótida externa mostró una progresión irregular en el tiempo, con valores promedios de tensión que oscilaron entre 5-10 mN/g de músculo.

**Palabras clave:** arteria carótida externa; músculo liso vascular; dinámica contráctil; ratas Wistar.

## ABSTRACT

**Introduction:** The external carotid is a muscle artery irrigating all components of the masticatory system, so that the regulation of the contractile dynamics of its vascular smooth muscle is important.

**Objective:** To describe the spontaneous contractile dynamics of the vascular smooth muscle of the external carotid artery.

**Methods:** An experimental investigation was carried out in the Oscar Langerdorff Physiology Institute from the Medicine Faculty at Rostock University, Germany, from October to December 2018, in which 60 rings of the external carotid artery obtained from 10 adult Wistar rats from both sexes. An helical cut was made to each ring and they were placed in an organ bath, to be registered, then, the spontaneous strain developed by the vascular smooth muscle against a charge of 1 g, during different time intervals was registered.

**Results:** The records from the spontaneous contraction-relaxation of the vascular smooth muscle in the external carotid artery fluctuated within a narrow range of strain figures, with maximum values of  $8.48 \pm 0.03$  and minimum of  $8.33 \pm 0.03$ , and a

difference of 0.08 mN/g of muscle. Average strain values in each time interval were very closed, with standard deviations which evidenced a very small data dispersion regarding the mean. The average general registered strain was  $8.40 \pm 0.032$  mN/g.

**Conclusions:** The spontaneous contractile dynamics developed by the vascular smooth muscle of the external carotid artery showed an irregular progression in time, with average strain values fluctuating between 5-10 mN/g of muscle.

**Key words:** external carotid artery; vascular smooth muscle; contractile dynamics; Wistar rats.

Recibido: 13/03/2020

Aprobado: 10/11/2020

## Introducción

Los vasos sanguíneos son estructuras altamente reguladas e involucradas en el transporte de la sangre y, en esta, de los nutrientes y el oxígeno a los tejidos. Por su parte, 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 el endotelio), la inervación motora visceral (porción simpática) y los componentes celulares y humorales que interactúan con este desde la luz vascular.<sup>(1)</sup>

En el ser humano la arteria carótida externa (ACE) emerge de la bifurcación carotídea, en el borde superior del cartílago tiroideos, a la altura de la cuarta vértebra cervical en el denominado triángulo carotídeo, y se localiza anterior y medial a la arteria carótida interna (ACI) en 80 % de los casos.<sup>(2)</sup>

La ACE es una arteria muscular que irriga con sus ramas todos los elementos que componen el sistema masticatorio, la cavidad nasal y los senos paranasales, el meato

acústico externo y la oreja, el epicráneo y las vísceras de la cabeza y el cuello. Constituye un vaso importante para especialidades como estomatología, otorrinolaringología y cirugía maxilofacial, al proporcionar flujo sanguíneo a los diferentes órganos de la cabeza y el cuello.<sup>(3)</sup>

El control morfofuncional de los ciclos de contracción/relajación del MLV por el endotelio, así como por la acción de fármacos y sustancias endógenas vasoactivas, es imprescindible para la regulación del flujo sanguíneo tisular local, ajustado de forma precisa a las necesidades metabólicas, que abarcan desde la disponibilidad de oxígeno y nutrientes hasta la eliminación de desechos metabólicos; factores claves para garantizar una correcta homeostasis.

En condiciones fisiopatológicas, como una inflamación aguda, la interacción endotelio-músculo liso vascular tiene una función primordial en la modulación de la respuesta inflamatoria, desde las reacciones vasculares y celulares, así como en los mecanismos de reparación tisular. Resulta vital la adquisición de estos conocimientos básicos-clínicos relacionados con enfermedades bucales y de cabeza y cuello, teniendo en cuenta que muchos de los medicamentos antisépticos o antimicrobianos empleados intraconducto en el tratamiento de pacientes con afecciones pulporradiculares se utilizan de forma empírica y no realizan su acción solo localmente, sino que se difunden a los tejidos vecinos, incluidos los vasos sanguíneos; así como la existencia de efectos sistémicos aún poco caracterizados que podrían explicar muchos de los fallos terapéuticos.<sup>(4)</sup>

A partir de estas consideraciones sobre la actividad contráctil del músculo liso vascular en la arteria carótida externa, y tomando como punto de partida los escasos informes científicos sobre el tema, surgió la necesidad de realizar el presente estudio.

## **Métodos**

Se realizó una investigación experimental en el Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff de la Facultad de Medicina, en la Universidad de Rostock, Alemania, de octubre a diciembre del 2018, con el propósito de caracterizar la dinámica contráctil espontánea del músculo liso vascular de la arteria carótida externa.

La muestra se obtuvo de 20 arterias carótidas externas, de ambos lados, de 10 ratas Wistar adultas, de ambos sexos, con un peso de 200-250 g, procedentes del bioterio de la propia institución y seleccionadas mediante un muestreo aleatorio simple.

En la investigación se determinó:

1. El trazado de contracción espontáneo (dinámica contráctil) mediante un registro gráfico de la tensión muscular desarrollada por el músculo liso vascular de la arteria carótida externa, el cual se evaluó de regular o irregular según su amplitud durante cuatro intervalos de tiempo: 1, 3, 5 y 10 minutos, que correspondió a 40 % del tiempo total.
2. La tensión muscular, dada por la fuerza ejercida por el músculo liso contra una carga, medida en milinewton ( $10^{-3}$  N) por gramo de músculo (mN/g). Esta se evaluó como mínima si era menor de 5 mN/g, media si osciló entre 5-10 y máxima cuando superó los 10 mN/g.

Durante todo el período experimental los animales se mantuvieron en un ambiente controlado, a temperatura de laboratorio de 22-24 °C y humedad relativa de 65 % aproximadamente, con un ciclo de 12 horas alternas de luz/oscuridad, y agua y alimento a voluntad.

Para extraer la muestra, las ratas fueron sacrificadas mediante decapitación. Tras la toracotomía, se procedió a la disección de las carótidas externas separando el tejido conectivo periarterial y colocándolas en una placa de Petri con solución *Krebs-Lösung* (*Präparierlösung*): NaCl, KCl y  $\text{CaCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$  de 5,9; 143 y 3,6 milimoles, respectivamente.

Cada segmento de arteria fue seccionado en 3 anillos concéntricos de unos 5 mm aproximadamente, y a cada anillo se le realizó un corte en espiral (helicoidal) siguiendo la organización histológica de las células musculares lisas vasculares en la pared arterial. Los segmentos arteriales cortados en espiral fue colocados en baño de órganos [*tissue bath station*, BIOPAC™] con 30 mL de solución *Krebs-Lösung* (*Physiologische Salzlösung*) que en milimoles contenía NaCl: 112;  $\text{NaHCO}_3$ : 25;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 1,2; KCl: 4,7;  $\text{MgCl}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ :

1,2;  $\text{CaCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ : 3,6; glucosa: 11,5, a 36,5 grados Celsius, manteniendo un suministro continuo de carbógeno (95 % de  $\text{O}_2$  y 5 % de  $\text{CO}_2$ ).

Las muestras se fijaron al baño de órganos, utilizando un transductor isométrico de 50 g [TSD125, BIOPAC™] conectado a dos equipos amplificadores de datos: WPI (*World Precision Instruments*), modelo TMB4, y otro *ADInstruments*. Ambos equipos se acoplaron a un computador ASUS con sistema operativo Windows 7.

Instalada la muestra en el baño de órgano, fijada la temperatura y la perfusión gaseosa continua, se aplicó la carga de 1 g, se realizaron ajustes de calibración y se comenzó a registrar la actividad espontánea muscular lisa vascular (tensión) durante 10 minutos, utilizando el software Lab Chart 7.2 de *ADInstruments*.

Para el procesamiento estadístico se empleó el paquete SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 22.0. Asimismo, fueron calculados la media aritmética y desviación estándar, y se compararon los valores promedios de tensión registrados en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión de base inicial, con la prueba de la T de Student. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

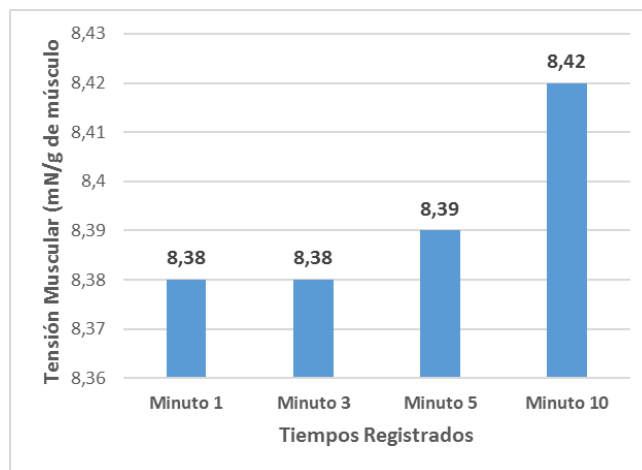
## Resultados

La figura 1 muestra las características de la dinámica contráctil espontánea desarrollada por el músculo liso vascular de la arteria carótida externa durante los intervalos de tiempo estudiados. Existió una progresión irregular mantenida con respecto a la amplitud en cada intervalo. Fue evidente la presencia de algunos picos máximos de tensión que no se repitieron con regularidad, sino que aparecieron de forma aislada durante la observación. Resulta interesante que los registros de la actividad contracción/relajación espontánea fluctuaron en un rango estrecho de valores de tensión, donde los máximos fueron de  $8,48 \pm 0,03$  y los mínimos de  $8,33 \pm 0,03$ , con una diferencia de 0,15 mN/g.



**Fig. 1.** Registro gráfico de la tensión espontánea desarrollada por el MLV en los intervalos de tiempo estudiados

Los valores promedios de tensión registrados en cada uno de los intervalos de tiempo se ilustran en la figura 2. Se evaluaron de medios porque estuvieron en el rango entre 5-10 mN/g de músculo, y se observó un incremento leve de tensión de  $8,42 \pm 0,012$  mN/g al final de los 10 minutos. La tensión media general registrada fue de  $8,40 \pm 0,032$  mN/g.



**Fig. 2.** Valores promedios de tensión espontánea registrados en el tiempo

Fuente: registros LabChart 7.2

En cuanto a la comparación de las medias de tensión promedio registradas en cada uno de los intervalos de tiempo respecto a la media de la tensión de base inicial, se comprobó que no existieron diferencias significativas entre estas ( $p > 0,05$ ).

Las medias obtenidas en cada intervalo de tiempo presentaron valores muy cercanos, con desviaciones estándar que evidenciaron muy poca dispersión de los datos con respecto a la media, lo que estuvo representado, además, por la media general de todo el periodo de tiempo (10 min).

## Discusión

Como se pudo constatar en los resultados, el MLV de la arteria carótida externa posee una actividad espontánea irregular, con fluctuaciones en un rango estrecho entre los valores máximos y mínimos de tensión. Es probable que este tipo de dinámica sea el resultado de la interacción de muchos factores tales como factores dependientes del endotelio vascular, acción de agonistas sobre receptores, con implicación de segundos mensajeros y mecanismos de transducción de señales que regulan la concentración intracelular de iones de calcio; oscilaciones del potencial de membrana en reposo, entre otros, por lo que podría ser necesario, en futuras investigaciones, precisar mejor cuáles son los determinantes en la progresión de la dinámica contráctil de dicho vaso sanguíneo en el tiempo, teniendo en cuenta la función del músculo liso vascular en el mantenimiento del tono a ese nivel.

El músculo liso de la carótida externa no muestra una actividad espontánea de tipo marcapaso (rítmica), como la poseen los músculos lisos del intestino, el útero, el vaso deferente y la vena porta, que son capaces de generar ondas lentas de despolarización y, eventualmente, descargas de potenciales de acción en forma de espiga. Este atributo observado en la arteria carótida externa demuestra la progresión irregular de la tensión espontánea en el tiempo, de manera que se coincidió con los criterios de investigadores, como Consolini y Colareda,<sup>(1)</sup> Martín<sup>(5)</sup> y Brozovich *et al.*,<sup>(6)</sup> quienes refieren que el MLV carotídeo no descarga potenciales de acción, sino que muestra una despolarización gradual de la membrana en respuesta a la interacción de agonistas con receptores



acoplados a una proteína de tipo Gq en las células de MLV (acoplamiento farmacomecánico), que por una cascada intracelular de transducción origina el influjo de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), a través de los canales de tipo L operado por el receptor (ROC). Al respecto, Goodman y Gilman<sup>(7)</sup> demostraron que estos canales de  $\text{Ca}^{2+}$  se abren a un umbral de -30 a -40 milivoltios (mV) y se inactivan a los 50 milisegundos.

Otro hecho comprobado es que la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los ROC es amplificada por un proceso de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  inducida por  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo sarcoplásmico (RS).<sup>(8,9,10)</sup> Para desplegar esta fuente, los músculos lisos utilizan el mecanismo dependiente de agonista que produce la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular por acción del segundo mensajero inositol-3-fosfato ( $\text{IP}_3$ ).<sup>(10,11,12)</sup> En ese caso, el agonista promueve la activación de dos tipos de canales presentes en el RS, los sensibles a  $\text{IP}_3$  ( $\text{IP}_3\text{R}$ ) y los sensibles a la rianodina,<sup>(13,14,15,16)</sup> que además pueden relacionarse entre sí y permitir la producción de picos máximos de tensión como los registrados en los diferentes intervalos de tiempo durante la presente investigación.

En resumen, la dinámica contráctil del músculo liso vascular de la arteria carótida externa en este grupo de ratas Wistar mostró una progresión irregular en el tiempo; las cifras tensionales registradas durante los diferentes intervalos de tiempo, así como la general, se evaluaron como media contra una carga de 1 gramo al estar comprendidas entre los 5-10 mN/g de músculo.

## Referencias bibliográficas

1. Consolini AE, Colareda GA. Farmacodinamia del músculo liso en general y gastrointestinal. En: Consolini AE, Ragone MI. Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas. Mecanismo de acción de fármacos y metodología de estudio experimental. Buenos Aires: Editorial Universidad de La Plata; 2017 [citado 10/11/2019]. 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)

2. García Carrillo M, García Santos JM, Franulic Guggiana M, Sánchez Jiménez S, Moreno Pastor A, Solano Romero AP. La gran olvidada: arteria carótida externa. Madrid: Sociedad Española de Radiología Médica; 2016.
3. Campanioni F, Bachá F. Anatomía aplicada a la estomatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 119.
4. Canalda C. Medicación intraconducto. En: Canalda C, Brau E. Endodoncia. Técnicas clínicas y bases científicas. Madrid: Masson; 2014. p. 184-93.
5. 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. Buenos Aires: Editorial Universidad de La Plata; 2017 [citado 12/11/2019]. 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)
6. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacology Review*. 2016;68(2):476-532.
7. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. Buenos Aires: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
8. Renna NF, Miatello MR. Fisiología del músculo liso vascular. En: Hipertensión arterial: epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica. Buenos Aires: Inter-Médica; 2013. p. 172-5 [citado 15/11/2019]. Disponible en <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.036.pdf>
9. Porras González C. Implicación de los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L y RhoA/Rho quinasa en el incremento del tono vascular inducido por la despolarización mantenida: posible papel en la hipertensión arterial [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2017 [citado 10/12/2019]. Disponible en: [https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64018/Tesis\\_CPG\\_08050217.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64018/Tesis_CPG_08050217.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

10. Navarro Dorado J. Estudio de los mecanismos contráctiles de la musculatura lisa vascular en arterias mesentéricas humanas y su modificación por el envejecimiento: papel del retículo sarcoplásmico [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2013 [citado 10/12/2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/23578/>
11. Liu Z, Khalil RA. Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease. *Biochemical Pharmacology*. 2018 Jul [citado 22/02/2020];153(7). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295218300698>
12. Syed AU, Le T, Navedo MF, Cintrón N. Ion channels and their regulation in vascular smooth muscle. En: *Basic and Clinical Understanding*. Londres: IntechOpen; 2019. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/ion-channels-and-their-regulation-in-vascular-smooth-muscle>
13. Cui Y, Gollasch M, Kassman M. Señalización elemental de calico en el músculo liso vascular. *Diario Canales*. 2019 [citado 22/02/2020];13(1):505-19. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19336950.2019.1688910>
14. Bacakova L, Travnickova M, Filova E, Matejka R, Stepanovska J, Musilkova J, et al. The role of vascular smooth muscle cells physiology pathophysiology of blood vessels. En: Sakuma K. *Muscle cell and tissue current status of research field*. Londres: IntechOpen; 2018 [citado 23/02/2020]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/muscle-cell-and-tissue-current-status-of-research-field/the-role-of-vascular-smooth-muscle-cells-in-the-physiology-and-pathophysiology-of-blood-vessels>
15. Ahmed S, Warren DT. Vascular smooth muscle cell contractile function and mechanotransduction. *Vessel Plus*. 2018 [citado 25/02/2020];2:36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2018.51>
16. Boberg L, Szekeres FLM, Arner A. Signaling and metabolic properties of fast and slow smooth muscle types from mice. *Pflügers Archiv - Eur J Physiol*. 2018 [citado 25/02/2020];470:681-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2096-6>

### **Conflicto de intereses**

Los autores no declaran conflicto de intereses alguno.

### **Contribución de los autores**

- 1) Conceptualización: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. Robert Patejdl
- 2) Análisis formal: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. Robert Patejdl, Dr.C. Ramón Enrique García Rodríguez
- 3) Adquisición de fondos: Dr.C. Thomas K. Noack
- 4) Investigación: Dr. Oscar Rodríguez Reyes
- 5) Metodología: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. Robert Patejdl
- 6) Administración del proyecto: Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. Robert Patejdl
- 7) Recursos: Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. Robert Patejdl
- 8) Supervisión: Dr.C. Thomas K. Noack
- 9) Validación: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. Robert Patejdl
- 10) Visualización: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Ramón Enrique García Rodríguez
- 11) Redacción – borrador original: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Ramón Enrique García Rodríguez
- 12) Redacción – revisión y edición: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Ramón Enrique García Rodríguez



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).