

## **Dinámica contráctil inducida por p-clorofenol alcanforado en anillos aórticos de ratas Wistar**

Oscar Rodríguez Reyes\*<sup>1</sup>, Robert Patejdl <sup>2</sup>, Thomas K. Noack <sup>3</sup>, Ana Ibis Bosch Nuñez<sup>4</sup>, Martha Elena Fajardo Puig<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Doctor en Estomatología. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Atención de Urgencias Estomatológicas. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Biológicas de la Estomatología. Santiago de Cuba. Cuba. E-mail: [orreyes7807@infomed.sld.cu](mailto:orreyes7807@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-9153>

<sup>2</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Médico Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff. Facultad de Medicina. Universidad de Rostock. Alemania. E-mail: [robert.patejdl@uni-rostock.de](mailto:robert.patejdl@uni-rostock.de) ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4587-4054>

<sup>3</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Médico Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Titular. Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff. Facultad de Medicina. Universidad de Rostock. Alemania. E-mail: [thomas.noack@uni-rostock.de](mailto:thomas.noack@uni-rostock.de) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1588-0616>

<sup>4</sup>Doctora en Estomatología. Especialista de Primer y Segundo Grado en Farmacología. Máster en Medicina Natural en la atención integral al paciente. Profesora Auxiliar e Investigadora Agregada. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Estomatología. Santiago de Cuba. Cuba. E-mail: [aibosch@infomed.sld.cu](mailto:aibosch@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5404-9983>

<sup>5</sup>Doctora en Estomatología. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Estomatología. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Santiago de Cuba. Cuba. E-mail: [martha.fajardo@infomed.sld.cu](mailto:martha.fajardo@infomed.sld.cu) ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2437-6996>

\* Autor para la correspondencia

## RESUMEN

**Introducción:** el p-clorofenol alcanforado es un derivado clorofenólico de uso común como medicación intraconducto 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 p-clorofenol alcanforado sobre la dinámica contráctil del músculo liso vascular arterial en el tiempo.

**Métodos:** se realizó una investigación experimental preclínica utilizando 14 anillos de aorta obtenidos de ratas Wistar. Los anillos se colocaron en baño de órganos y se preactivaron con noradrenalina, registrándose luego la tensión desarrollada por el músculo liso vascular tras la adición de p-clorofenol alcanforado durante diferentes intervalos de tiempo.

**Resultados:** el 51,4 % de la musculatura lisa vascular se relajó por la acción del p-clorofenol alcanforado. El mayor descenso del tono vascular se produjo entre el tercer y quinto minuto de añadido el medicamento. Las pruebas de Wilcoxon de los rangos con signos, evidenciaron diferencias significativas entre la tensión base inicial y la registrada en los diferentes intervalos de tiempo estudiados.

**Conclusiones:** el p-clorofenol alcanforado indujo *in vitro*, relajación del músculo liso arterial a través de un acoplamiento excitación contracción de tipo farmacomecánico, la cual se incrementó en función del tiempo.

**Palabras Clave:** músculo liso vascular; tensión muscular; vasodilatación; baño de órganos; medicación intracanal; p-clorofenol alcanforado.

## INTRODUCCIÓN

Los clorofenoles (CF) son un grupo de sustancias químicas producidas por halogenación electrofílica de fenol con cloro. Existen cinco tipos básicos y diecinueve especies diferentes. Algunos son usados como pesticidas y herbicidas, otros como antisépticos y desinfectantes.<sup>(1)</sup>

De acuerdo con Carey<sup>(2)</sup> y los resúmenes publicados por la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades,<sup>(3)</sup> los CF constituyen un grupo de compuestos orgánicos tóxicos, incoloros y débilmente ácidos, la mayoría de sus aplicaciones se basan en su toxicidad y se utilizan para controlar bacterias, hongos, insectos, entre otros.

El sitio web Drugbank,<sup>(4)</sup> al referirse a las propiedades físico-químicas de los fenoles clorados, plantea que su mecanismo de acción parece ser el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, cuya fuerza del efecto está relacionada con el grado de cloración; el 4-clorofenol (p-clorofenol, 4-CF) es considerado el inhibidor más fuerte.

Aunque se posee poca información sobre su farmacodinamia, volumen de distribución en los líquidos corporales y enlace a proteínas plasmáticas, es conocido que el 4-CF se absorbe por el tracto gastrointestinal y que su metabolismo a través de ensayos en animales de experimentación produce: p-cloroanisol en cobayos; 4-clorocatecol, p-clorofenil-beta-D-glucorónido y p-clorofenil sulfato en conejos, así como sulfato de p-clorofenilo en ratas.<sup>(4)</sup>

En la especialidad de Estomatología, uno de los derivados clorados del fenol empleado como agente antibacteriano y de uso común en la desinfección del conducto dentario radicular durante el tratamiento pulporradicular entre sesiones, lo constituye el p-clorofenol alcanforado (PCFA); mezcla integrada por p-clorofenol más alcanfor. Este último, además de servirle como vehículo al 4-CF, reduce su acción irritante tisular al permitir la liberación lenta de los iones cloro del anillo bencénico.

Aun así, el PCFA se considera como citotóxico; estudios realizados por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos,<sup>(5)</sup> confirman reportes de signos y síntomas en seres humanos que evocan la necesidad de emplear este producto de manera racional, dosificándolo adecuadamente en función del tiempo y su concentración, pues se utiliza en la práctica clínica estomatológica de forma

empírica, mediante un cono de papel o bolilla estéril de algodón embebidos en el producto y colocados en la entrada del conducto radicular (cámara pulpar).

De acuerdo con la literatura, el p-clorofenol y en especial el PCFA, representan un serio problema de salud pública debido a sus efectos disruptores del sistema endocrino, mutagénicos y/o cancerígenos. Kadmi *et al.*,<sup>(6)</sup> Ge *et al.*,<sup>(7)</sup> y Anku *et al.*,<sup>(8)</sup> aseveran que cuando el p-clorofenol no se diluye adecuadamente, blanquea y cauteriza la piel y membranas mucosas, produce daño a una concentración umbral de 0,75 % y su acumulación crónica en humanos puede dañar a órganos como hígado, cerebro, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio superior y sistema nervioso central (SNC).

Rincón Silva *et al.*<sup>(9)</sup> sostienen por su parte, que el p-clorofenol cuando es ingerido produce un aumento en la presión sanguínea y retarda el pulso, aumenta la glucemia, causa daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN), colapso vascular y puede producir la muerte.

A pesar de innumerables investigaciones como las de Rodríguez Guerrero,<sup>(10)</sup> Pedraza Maquera<sup>(11)</sup> e Himadri,<sup>(12)</sup> que avalan sin duda alguna la efectividad del PCFA como agente bactericida, otros estudios como el de Canalda,<sup>(13)</sup> sugieren que sus efectos no se limitan solo al conducto dentario radicular principal, su baja tensión superficial puede facilitar la difusión a través de los túbulos dentinarios y de los conductos secundarios, y sus vapores atravesar el ápice radicular con un efecto potencial en el área periapical.

Hallazgos de su presencia en sangre y orina como expresara dicho autor,<sup>(13)</sup> indican su posible acción en otros órganos distantes como los vasos sanguíneos y en especial el músculo liso vascular arterial, ejerciendo quizás efectos vasomotores y hemodinámicos que modifican el flujo sanguíneo tisular, afectando la irrigación de las estructuras de soporte del diente, modulando de forma no controlada el proceso inflamatorio en las distintas afecciones pulporradiculares y retardando los procesos de reparación.

Teniendo en cuenta lo expresado con anterioridad y los escasos reportes científicos en relación con el efecto del p-clorofenol alcanforado sobre la musculatura lisa vascular arterial, la investigación tuvo como propósito determinar el efecto del p-clorofenol alcanforado sobre la dinámica contráctil del músculo liso vascular arterial según tiempo de aplicación.

## **MÉTODOS**

Se realizó una investigación experimental preclínica en el Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff, Universidad de Rostock, Alemania, entre octubre y diciembre de 2018.

El universo lo constituyeron arterias aortas de ratas Wistar de ambos sexos, con un peso entre 200-250 gramos. A través de un muestreo probabilístico aleatorio simple se seleccionó una muestra (n=8).

Cada arteria fue seccionada en 3 anillos concéntricos de 5 mm cada uno aproximadamente, para un total de 24. Se emplearon 14 para los experimentos con el medicamento y 10 como grupo de prueba o control. A cada anillo, se le practicó un corte helicoidal cuidadoso preservando la integridad del endotelio y la capa de fibras musculares lisas.

Para dar cumplimiento al objetivo planteado se tuvieron en cuenta las variables: tensión basal espontánea (TBE), tensión base inicial (TBI) y tensión inducida por p-clorofenol alcanforado, las que se operacionalizaron de la siguiente forma:

1. Tensión basal espontánea (TBE): tensión alcanzada por el músculo liso vascular tras la adición en 30 ml de solución Krebs fisiológica. Se registró en mN/g de músculo y se evaluó de mínima (menor de 5), promedio (entre 5 y 10) y máxima (igual o mayor de 10).
2. Tensión base inicial (TBI): tensión máxima alcanzada por el músculo liso vascular tras la preactivación con noradrenalina ( $10^{-5}$  mol/L en baño de órganos). Se registró al minuto 0.

3. Tensión inducida por p-clorofenol alcanforado: tensión desarrollada por el músculo liso vascular (previamente preactivado), tras la adición de 7  $\mu\text{L}$  de PCFA. Se registró al minuto 1, 3 y 5.

Las preparaciones biológicas para medir la TBE, se colocaron en un baño de órganos [*Tissue Bath Station*, BIOPAC™] con 30 ml de solución Krebs fisiológica (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 milimoles respectivamente), a 36,5 °C y manteniendo un suministro continuo de carbógeno (95 % de  $\text{O}_2$  y 5 % de  $\text{CO}_2$ ). Posteriormente se estandarizó dicha tensión mediante un peso de tracción de 1 g y se realizaron ajustes de calibración. Para garantizar la estabilidad de la TBE, los anillos se lavaron con solución Krebs cada 15 minutos durante una hora.<sup>(14, 15)</sup>

Para medir la TBI, las muestras biológicas se preactivaron con 10  $\mu\text{L}$  de noradrenalina hasta alcanzar la máxima vasoconstricción (meseta) aproximadamente a los 10 minutos. A continuación, se añadieron 7  $\mu\text{L}$  de p-clorofenol alcanforado, determinándose los niveles de tensión muscular resultante de manera continua durante cinco minutos. Se registraron para su estudio los minutos 1, 3 y 5.

Los registros gráficos de la actividad contráctil espontánea e inducida del músculo liso vascular, se obtuvieron mediante el empleo del software *LabChart 7.2* de *ADInstruments*. Los mismos se almacenaron en soporte digital para su posterior análisis e interpretación, procesándose luego con el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 22.0. Se empleó la media aritmética y desviación estándar como medidas de resumen.

El porcentaje de relajación del músculo liso vascular inducido por PCFA para cada uno de los intervalos de tiempo, se calculó mediante la expresión matemática:

Por ciento de relajación vascular =  $[(\text{Tensión Máxima Constricción} - \text{Tensión Inducida}) / (\text{Tensión Máxima Constricción} - \text{Tensión Basal Espontánea})] \times 100$ .

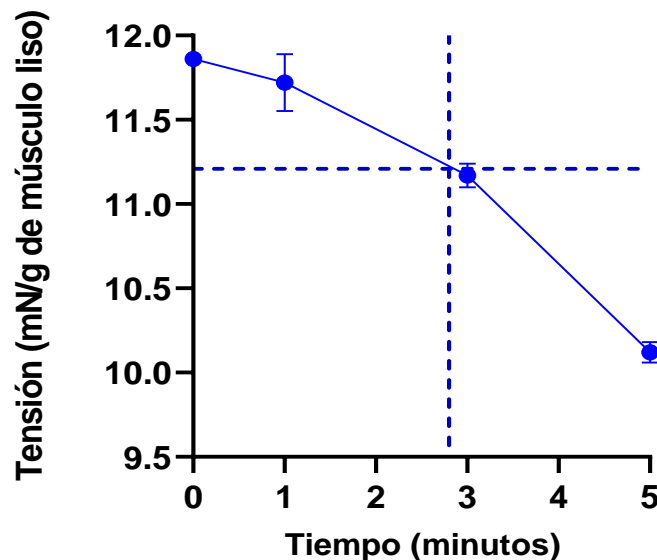
Se compararon los valores promedios de tensión registrados en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión espontánea basal y tensión base inicial, mediante test de Wilcoxon de los rangos con signo. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

El estudio constituye parte de los resultados de un proyecto institucional con colaboración internacional, aprobado por el Consejo Científico y Comité de Ética de Investigaciones en Salud, Facultad de Estomatología, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

Todo el diseño experimental se realizó de acuerdo a las normas éticas alemanas relacionadas con el cuidado, uso y manejo de animales de experimentación.

## RESULTADOS

Las tensiones registradas en el tiempo por acción del p-clorofenol alcanforado sobre el músculo liso vascular de los anillos aórticos, se ilustran en la Figura 1.



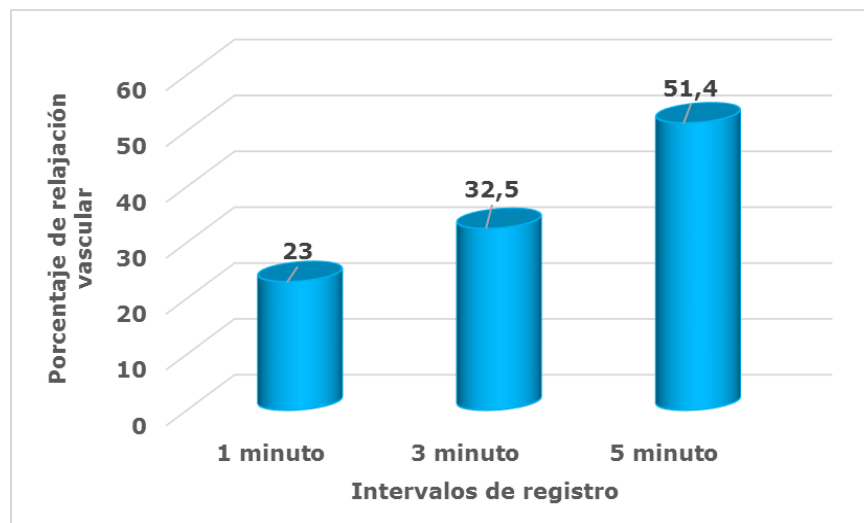
**Figura 1.** Tensión desarrollada por el músculo liso vascular tras la adición de p-clorofenol alcanforado en el tiempo (la línea discontinua horizontal representa la tensión media general).

Como se observa, el medicamento produjo una disminución apreciable del tono muscular, con una diferencia al minuto cinco de 1,74 mN con respecto a la tensión base inicial y 1,09 mN con respecto a la media general de  $11,21 \pm 0,07$  mN/g de músculo (línea azul discontinua horizontal). Las cifras de tensión se situaron por debajo de esta última a partir de los 2 minutos con 50 segundos aproximadamente (línea azul discontinua vertical).

El intervalo de tiempo donde se produjo la mayor disminución de la fuerza muscular fue entre el tercer y quinto minuto, con un descenso en 1,05 mN/g, lo que representó el 62,6 % de toda la variación experimentada.

Los valores de desviación estándar y coeficiente de variación calculados, evidenciaron poca dispersión de los datos con respecto a la media.

La Figura 2, muestra en término de porcentaje de relajación vascular, los efectos producidos por el p-clorofenol alcanforado sobre el músculo liso vascular de los anillos de aorta.



**Figura 2.** Efecto del p-clorofenol alcanforado sobre el músculo liso vascular de anillos aórticos según tiempo de aplicación.

Nótese como el por ciento de vasorrelajación y vasodilatación resultante, se incrementó de forma progresiva en el tiempo, alcanzando al final del estudio más



de un 50 %. La mayor variación del por ciento de inhibición de la musculatura lisa vascular se produjo entre el tercer y quinto minuto, con un incremento en 18,9 unidades porcentuales.

Todos los estadígrafos Z calculados a través de las pruebas de Wilcoxon de los rangos con signo, mostraron la existencia de diferencias significativas con un intervalo de confianza del 95 % ( $Z < -1,96$ ;  $p < 0,05$ ), entre las cifras promedios de tensión registradas en los diferentes intervalos de tiempo, con respecto a las de la tensión base inicial y espontánea basal.

## DISCUSIÓN

Los resultados del estudio sugieren que *in vitro*, el p-clorofenol alcanforado tiene efecto vasorrelajante que varía según el tiempo de exposición al medicamento. La inhibición de la vasoconstricción observada podría ser explicada a criterio de los autores de esta investigación, a través de dos mecanismos morfofuncionales combinados: el primero (a corto plazo), a la producción de derivados epoxilados del ácido araquidónico (AA) en el endotelio vascular, los llamados ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), obtenidos por las epoxigenasas de la familia 2 del sistema citocromo P450 (CIP-450), que actuarían como factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF) no dependientes de óxido nítrico ni prostanoideos, y que provocarían en el músculo liso vascular vasorrelajación, al incrementar la apertura gradual y sostenida de canales de potasio con la consiguiente hiperpolarización de la membrana.<sup>(16)</sup>

El segundo mecanismo (a largo plazo) como sugiere Syed *et al.*,<sup>(17)</sup> que el PCFA al desacoplar la fosforilación oxidativa de la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial, reduzca la producción de trifosfato de adenosina (ATP) por debajo de un punto crítico de 1 mmol/L, lo que conduciría a la activación de canales de potasio sensibles a ATP ( $K_{ATP}$ ) e 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 (CCDVs) y no selectivos de

potencial transitorio (TRP), produciendo inhibición de la musculatura lisa vascular y vasodilatación.

Los cambios más notables observados en cuanto al por ciento de relajación vascular producidos por el PCFA, y ocurridos entre el tercer y quinto minuto, 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 con noradrenalina, como plantea Ávila Medina,<sup>(18)</sup> casi la totalidad de los canales de calcio dependientes de voltaje, los operados por receptor y de estiramiento se hallan abiertos, 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 (TBI).

Tras la adición de los siete microlitros de p-clorofenol alcanforado, los EETs liposolubles producidos por el endotelio vascular con un tiempo de vida media corta y acción paracrina, 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 (Kv) y de calcio de gran conductancia (BKCa),<sup>(19, 20)</sup> hecho evidenciado experimentalmente por el incremento notable del porcentaje de vasorrelajación observado entre el minuto tres y cinco.

La existencia de diferencias significativas entre los valores promedios de tensión registrados en los diferentes intervalos de tiempo, con relación a la tensión basal espontánea y tensión base inicial, permitieron afirmar con un margen de error del 5 %, que el p-clorofenol alcanforado produjo un efecto relajante vascular significativo en esa muestra de anillos de aorta.

Estos resultados demuestran la necesidad de tener en cuenta el uso adecuado de este medicamento en cuanto a la cantidad a utilizar y el tiempo de aplicación como medicación intraconducto durante los tratamientos pulporradiculares en

Estomatología (Endodoncia). Téngase en cuenta lo expresado por Canalda,<sup>(13)</sup> que este medicamento colocado en el conducto dentario radicular, difunde hacia los tejidos adyacentes al ápice de la raíz dentaria; así como, la poca información relacionada con la acción del mismo en el músculo liso vascular arterial.

Dadas las limitaciones del estudio en cuanto al número de muestras e intervalos de tiempo empleados, se sugiere para futuras investigaciones incrementar el número de preparaciones, así como usar soluciones del medicamento en diferentes dosis y concentraciones, en aras de comparar nuevas evidencias experimentales con los resultados obtenidos en la investigación.

## CONCLUSIONES

El p-clorofenol alcanforado indujo *in vitro* relajación de la vasculatura lisa arterial, la cual se incrementó en función del tiempo de aplicación del medicamento, a través de un acoplamiento excitación contracción de tipo farmacomecánico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Igbinosa EO, Olanirán AO. Clorofenoles y otros derivados de riesgo medioambiental. Quimiosfera [Internet]. 2011 [citado 2020 Nov 7]; 83(2011):1297-306. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653511004000](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653511004000)
2. Carey FA. Clorofenol. En: Encyclopaedia Britannica [Internet]. London: Encyclopaedia Britannica Inc; 2020 [citado 2020 Nov 24]. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/chlorophenol>
3. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resúmenes de Salud Pública: Clorofenoles (Chlorophenols) [Internet]. Atlanta: Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades; 2016 [citado 2020 Nov 24]. Disponible en: [https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es\\_phs107.html](https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs107.html)

4. Drugbank Online. Paraclorofenol [Internet]. Vancouver: Educe Design & Innovation Inc; 2016 [citado 2020 Nov 24]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13154>
5. Central Pollution Control Board. Phenol & phenolic compounds [Internet]. India: Ministry of Environment, Forests & Climate Change; 2016 [citado 2020 Nov 24]. Disponible en: [www.cpcb.nic.in](http://www.cpcb.nic.in)
6. Kadmi Y, Favier L, Yehya T, Soutrel I, Simion AI, Vial C, *et al.* Controlling contamination for determination of ultra-trace levels of priority pollutants chlorophenols in environmental water matrices. Arab J Chem [Internet]. 2015 [citado 2020 Nov 25]; 8:[aprox. 2p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.005>
7. Ge T, Han J, Qi Y, Gu X, Ma L, Zhang C, *et al.* The toxic effects of chlorophenols and associated mechanisms in fish. Aquat Toxicol [Internet]. 2017 [citado 2020 Nov 26]; 184:78-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.01.005>
8. Anku WW, Mamo MA, Govender PP. Phenolic compounds in water: sources, reactivity, toxicity and treatment methods. En: Soto Hernández M, Palma Tenango M, García Mateos MR, editores. Phenolic compounds-natural sources. Importance and Applications [en línea]. Reino Unido: IntechOpen; 2017 [citado 2020 Nov 28]. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/66927>
9. Rincón Silva NG, Moreno Piraján JC, Giraldo L. Remoción de fenol, p-nitrofenol y p-clorofenol desde carbones activados químicamente con ácido sulfúrico desde material lignocelulosico de desecho: efecto de la concentración del agente activante. Afinidad [Internet]. 2017 [citado 2020 Dic 21]; 74(578):112-3. Disponible en: <https://www.raco.cat/index.php/afinidad/article/view/326513>
10. Rodríguez Guerrero ME. Estudio comparativo in vitro del efecto antibacteriano entre tres sustancias utilizadas como medicamento intraconducto contra cepas de *Enterococcus faecalis* [Tesis]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja; 2018 [citado 2020 Dic 26]. Disponible en:

<https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/20688/1/Tesis%20Marlon%20Rodriguez%20Guerrero.pdf>

11. Pedraza Maquera KI. Medicación intraconducto frente al *Enterococcus faecalis*. Revista Odontológica Basadrina [Internet]. 2019 [citado 2021 Ene 12]; 3(2):49-55. Disponible en:

<http://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rob/article/view/893>

12. Himadri P, Arpita S, Lopamoodra D, Subrahata H, Subir S. Application of Intracanal Medicaments: A Review. Journal of Dental and Medical Sciences [Internet]. 2019 [citado 2021 Feb 6]; 18(1):14-21. Disponible en:

<https://iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol18-issue1/Version-3/B1801031421.pdf>

13. Canalda C. Medicación intraconducto. En: Canalda C, Brau E, editores. Endodoncia. Técnicas clínicas y Bases científicas [Internet]. España: Editorial Masson; 2019. p.184-93 [citado 2021 Mar 5]. Disponible en:

<https://booksmedicos.org/endodoncia-tecnicas-clinicas-y-bases-cientificas/#more-139329>

14. Pereira da Silva JD, Ballego G. Pharmacological characterization of the calcium influx pathways involved in nitric oxide production by endothelial cells. Einstein (Sao Paulo) [Internet]. 2019 [citado 2021 Abr 4]; 17(3):[Aprox. 2p.]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082019000300204](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082019000300204)

15. Padilla Pérez J, Castillo Hernández MC, Padilla Keymole J, Crivelli Puga A, 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 [Internet]. 2018 [citado 2021 Abr 4]; 85(4):208-21. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84032>

16. Martin P. Farmacodinamia del músculo liso vascular. En: Consolini AE, Ragone MI, editores. Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas. Mecanismo de acción de fármacos y metodología de estudio

experimental. [Internet]. Argentina: Editorial Universidad de la Plata; 2017 [citado 2021 Abr 21]. 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)

17. Syed AU, Thanhmai L, Navedo MF, Nieves-Cintrón M. Canales iónicos y su regulación. En: Fatima Shad K. Editor. Comprensión básica y clínica de la microcirculación [en línea]. Reino Unido: IntechOpen; 2019 [citado 2020 Sept 5].

Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/ion-channels-and-their-regulation-in-vascular-smooth-muscle>

18. 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. [Tesis] España: Universidad de Sevilla; 2017 [citado 2019 Marz 3].

Disponible en:

<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63846/TESIS%20Javier%20%C1vila%20Medina.pdf?sequence=1>

19. Cui Y, Gollasch M, Kassmann M. Señalización de calcio en el músculo liso arterial. Diario Canales [Internet]. 2019 [citado 2020 Ago 1]; 13(1). DOI: 10.1080/19336950.2019.1688910

20. Ulyanova AV. Excitability of Vascular Smooth Muscle. En: Valarmathi MT, editor. Muscle cells - Recent Advances and Future Perspectives [en línea]. Reino Unido: IntechOpen; 2019 [citado 2020 Sept 5]. Disponible en:

<https://www.intechopen.com/chapters/66080>

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores del presente artículo declaran que no existen conflictos de intereses

## **CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES**

1. Conceptualización: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. C. Robert Patejdl

X Simposio Visión Salud Bucal  
IX Taller sobre Cáncer Bucal

2. Análisis formal: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. C. Robert Patejdl, Dra. Ana Ibis Bosch Nuñez
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. C. Robert Patejdl
6. Administración del proyecto: Dr.C. Thomas K. Noack, Dr. C. 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, Dra. Ana Ibis Bosch Nuñez
11. Redacción – borrador original: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dra. Ana Ibis Bosch Nuñez, Dra. Martha Elena Fajardo Puig
12. Redacción – revisión y edición: Dr. Oscar Rodríguez Reyes, Dra. Ana Ibis Bosch Nuñez, Dra. Martha Elena Fajardo Puig