

Dependencia endotelial del efecto de paraclorofenol al 7% sobre el músculo liso vascular arterial

Endothelial dependence of the effect of 7% parachlorophenol on arterial vascular smooth muscle

Oscar Rodríguez Reyes ^{1*} 

Robert Patejdl ² 

Thomas K. Noack ² 

Ramón Enrique García Rodríguez ¹ 

Ana Ibis Bosch Nuñez ¹ 

¹Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba.

²Facultad de Medicina. Universidad de Rostock, Alemania.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: orreyes@nauta.cu

Recibido: 08/11/2022.

Aprobado: 02/2/2023.

RESUMEN

Introducción: El paraclorofenol o 4-clorofenol constituye un derivado clorado del fenol de uso común en los tratamientos pulporradiculares en Estomatología. Son escasos los estudios en relación a sus efectos sobre el músculo liso vascular y la participación del endotelio en los mismos.

Objetivo: Determinar la dependencia del endotelio vascular, del efecto de paraclorofenol al 7% sobre el músculo liso arterial.

Métodos: En la Universidad de Rostock, Alemania, se realizó una investigación experimental preclínica en 12 anillos de aorta abdominal de ratas Wistar. Las preparaciones obtenidas se colocaron en baño de órganos y fueron preactivadas. Luego se registró la tensión desarrollada por el músculo liso vascular tras la adición de acetilcolina, así como de paraclorofenol al 7% durante diferentes intervalos de tiempo. A través de

ABSTRACT

Introduction: Parachlorophenol or 4-chlorophenol, constitutes a chlorinated derivate of phenol, commonly used in pulporradicular treatments in Dentistry. There are few studies on its effects on vascular smooth muscle and the involvement of the endothelium in these effects.

Objective: To determine the vascular endothelium dependence of the effect of 7% parachlorophenol on arterial smooth muscle.

Methods: At the University of Rostock, Germany, a preclinical experimental investigation was conducted on 12 abdominal aortic rings from Wistar rats. The preparations obtained were placed in an organ bath and preactivated. Then the tension developed by vascular smooth muscle after the addition of acetylcholine as well as 7% parachlorophenol during different time intervals was recorded through a simple linear regression model. The endothelium dependence of the effect of

un modelo de regresión lineal simple, se determinó la dependencia de endotelio en el efecto del paraclorofenol sobre el músculo liso arterial.

Resultados: Tras la preactivación con solución Krebs concentrada de iones potasio, la adición de 10 µL de acetilcolina y paraclorofenol 7%, indujo un 30,9% y 44,7% de relajación de la musculatura lisa vascular de los anillos de aorta abdominal. El modelo de regresión lineal, demostró un 93% de dependencia de endotelio vascular en el efecto producido por paraclorofenol 7% sobre el músculo liso arterial.

Conclusiones: El paraclorofenol 7% produjo in vitro, un efecto vasorrelajante significativo sobre la musculatura lisa arterial, dependiente de endotelio y a partir de un factor relajante o hiperpolarizante derivado del mismo.

Palabras clave: vasodilatación, músculo liso vascular, tensión muscular, paraclorofenol

parachlorophenol on arterial smooth muscle was determined.

Results: After preactivation with concentrated Krebs solution of potassium ions, the addition of 10 µL of acetylcholine and parachlorophenol 7% induced 30.9% and 44.7% relaxation of vascular smooth muscle of abdominal aortic rings. The linear regression model showed a 93% dependence of vascular endothelium on the effect produced by 7% parachlorophenol on arterial smooth muscle.

Conclusions: Parachlorophenol 7% produced in vitro, a significant vasorelaxant effect on arterial smooth muscle, endothelium-dependent and from an endothelium-derived relaxing or hyperpolarizing factor.

Keywords: vasodilation, vascular smooth muscle, muscle tension, parachlorophenol

Introducción

Durante décadas son disímiles los agentes químicos que se han empleado como medicación intraconducto durante los tratamientos pulporradiculares en Estomatología. Se destacan entre ellos los compuestos fenólicos y sus derivados: eugenol, paraclorofenol, paraclorofenol alcanforado, cresatina o acetato de metacresilo, cresol, creosota y timol. Tales agentes químicos son colocados en el interior de los conductos dentarios radiculares mediante una punta de papel impregnada o la colocación en la cámara pulpar de una pequeña bolilla de algodón estéril con el medicamento.⁽¹⁾

Uno de los antisépticos y antimicrobianos más utilizados en Cuba y a nivel internacional en los tratamientos de Endodoncia, es el paraclorofenol o 4-clorofenol (PCF, 4-CF). El sitio web Drugbank, lo describe como una sustancia orgánica cristalina de color blanco con fuerte olor a fenol, más densa que el agua y ligeramente soluble en ella en dependencia del isómero.

Utilizado como intermediario en la síntesis orgánica de colorantes y drogas, el PCF suele asociarse a otros fármacos como el alcanfor, timol y algún agente antiinflamatorio de tipo esteroideo como la dexametasona, para formar parte de mezclas de soluciones con perspectivas antibacterianas y desinfectantes avanzadas como Camphenol Plus, Cresophene y Dentofar.

A pesar de innumerables investigaciones como las de Pedraza Maquera⁽²⁾ e Himadri⁽³⁾ que avalan la efectividad del PCF como agente bactericida, otros estudios como el de Canalda⁽⁴⁾ sugieren que los efectos del mismo no se limitan solo al conducto radicular dentario principal, ya que su baja tensión superficial puede facilitar la difusión a través de los conductos radiculares secundarios y túbulos dentinarios, e igualmente, sus vapores pueden atravesar el ápice dentario con un efecto potencial en el área periapical.

Hallazgos de su presencia en sangre y orina indican su posible acción en los vasos sanguíneos, específicamente en el endotelio y músculo liso vascular, así como sus probables efectos vasomotores y hemodinámicos modificando 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 pulporadiculares y retardando los procesos de reparación tisular.

Rincón-Silva et al,⁽⁵⁾ sostienen que cuando el PCF es ingerido, produce un aumento en la presión sanguínea y retarda el pulso, aumenta la glucemia, causa daños en el ácido desoxirribonucleico, colapso vascular y puede producir la muerte.

Desafortunadamente, limitadas son las investigaciones que abordan la acción de compuestos fenólicos clorados sobre la fisiología vascular. Solo un estudio realizado por Low et al.⁽⁶⁾ en 1997 y publicado por primera vez en la British Journal of Pharmacology en el 2009, demostró que el 4-cloro-3-etil-fenol, deprime la respuesta contráctil muscular lisa a una variedad de vasoconstrictores, sugiriendo una acción inespecífica probablemente a lo largo del proceso de generación de fuerza, un efecto que aparentemente no era evidente en el músculo esquelético. Por su interferencia reversible con el proceso contráctil más allá de los canales de calcio, dicho fármaco se catalogó solo como herramienta farmacológica útil en el estudio del calcio citosólico en células no contráctiles como las endoteliales.

En la literatura consultada también son escasas, las evidencias científicas relacionadas con efectos farmacológicos producidos por soluciones de PCF in vivo e in vitro sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos, así como la participación del endotelio en dichos efectos. Los

mecanismos de un supuesto efecto dependiente de endotelio vascular no están dilucidados, situación que constituye el problema científico de la presente investigación. Motivados por lo antes planteado, los autores de la investigación se propusieron como objetivo, determinar in vitro la dependencia de endotelio vascular del efecto de paraclorofenol 7% sobre el músculo liso arterial.

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 de estudio lo conformaron segmentos de la porción superior de aorta abdominal de ratas Wistar (ambos sexos y peso entre 200-250 gramos). Mediante un muestreo probabilístico aleatorio simple, se seleccionó una muestra (n=8).

Cada segmento de aorta abdominal fue seccionado en tres anillos concéntricos de aproximadamente 5 mm cada uno para un total de 24. Se emplearon 12 para los experimentos e igual cantidad como grupo de prueba o control para probar reactivos, sustancias activadoras y soluciones del medicamento antes de la experimentación.

A todos los anillos, haciendo uso de un microscopio estereoscópico, se les realizó un corte helicoidal cuidadoso con el fin de preservar la integridad del endotelio y de las células de músculo liso vascular.

Para cumplir el objetivo trazado se operacionalizaron las siguientes variables:

1. Tensión basal espontánea (TBE): tensión alcanzada por el músculo liso vascular tras la adición en solución Krebs fisiológica.
2. Tensión base inicial (TBI): tensión máxima alcanzada por el músculo liso vascular tras la pre-activación con sustancias vasoactivas. Se registró al minuto cero.
3. Tensión inducida por acetilcolina (Ach): tensión alcanzada por el músculo liso vascular (previamente activado con sustancias vasoactivas), tras la adición de acetilcolina. Se registró al minuto seis.

4. Tensión inducida por solución de paraclorofenol al 7%: tensión alcanzada por el músculo liso vascular (previamente activado con sustancias vasoactivas), tras la adición de PCF 7%. Se registró al minuto uno, tres, cinco, siete y diez.

Para medir la TBE, los anillos arteriales se colocaron en un baño de órganos [Tissue Bath Station, BIOPACTM] con 30 mililitros de solución Krebs fisiológica (NaCl: 112; NaHCO₃: 25; KH₂PO₄: 1,2; KCl: 4,7; MgCl₂ + 6H₂O: 1,2; CaCl₂ + 2H₂O: 3,6; Glucosa: 11,5 milimoles respectivamente), a 36,5°C, manteniendo un suministro continuo de carbógeno (95% de O₂ y 5% de CO₂).

Posteriormente se estandarizó dicha tensión mediante un peso de tracción de 1 g realizando ajustes de calibración. Para garantizar su estabilidad, los anillos se lavaron con solución Krebs fisiológica cada quince minutos por espacio de una hora.

El registro de la TBI se realizó diez minutos después tras la preactivación con solución Krebs concentrada de iones potasio (K⁺=80 mmol/L) y alcanzarse la máxima constricción vascular (meseta). Luego se adicionó 10 µL de acetilcolina (10⁻⁶ mol/L) para medir la tensión inducida por dicha sustancia. Seguidamente, para registrar la tensión inducida por PCF, se adicionó 10 µL de solución del fármaco al 7%.

Se utilizó como solvente orgánico el dimetilsulfóxido al 0,95% (DMSO) para elaborar la solución del fármaco, dada la naturaleza hidrofóbica del mismo. Dicho solvente se empleó previamente en el grupo control de muestras biológicas, donde se comprobó que no ejerció ninguna acción sobre la musculatura lisa vascular al pasar el tiempo.

Los registros gráficos de la actividad contráctil espontánea e inducida del músculo liso vascular, se obtuvieron con el uso del software LabChart 7.2 de ADInstruments. Los mismos se almacenaron en soporte digital para su posterior análisis e interpretación.

Toda la información obtenida se procesó con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 22.0. Se empleó la media aritmética y desviación estándar. El porcentaje de vaso relajación del músculo liso vascular inducido por acetilcolina y PCF 7%, se calculó mediante la expresión matemática: Por ciento de relajación vascular= $\frac{((\text{tensión base inicial}-\text{tensión inducida}))}{((\text{tensión base inicial}-\text{tensión basal espontánea}))} \times 100$

Los valores promedios de tensión registrados por acción del PCF 7% en los diferentes intervalos de tiempo, fueron comparados con los de TBI a través de test de Wilcoxon de los rangos con signo con un nivel de significación de $\alpha=0,05$.

Para la determinación de la existencia o no de correlación entre las variables tensión inducida por acetilcolina y tensión inducida a los diez minutos por PCF 7%, se determinó el coeficiente de correlación Rho de Spearman. A partir de los supuestos de relación lineal: independencia, normalidad multivariante, homocedasticidad y multicolinealidad entre dichas variables, se elaboró un modelo de regresión lineal simple(7) que permitió predecir la existencia o no de dependencia endotelial del efecto de PCF 7% sobre el músculo liso vascular. Los valores de $p<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El estudio constituye resultados parciales de una investigación doctoral derivada 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.

Todos los experimentos se realizaron según las normas éticas y regulaciones alemanas en relación con el cuidado, uso y manejo de animales de experimentación.

Resultados

Los valores obtenidos de TBE, TBI, tensión inducida por acetilcolina y p-clorofenol 7% en el tiempo, se ilustran en la fig.1.

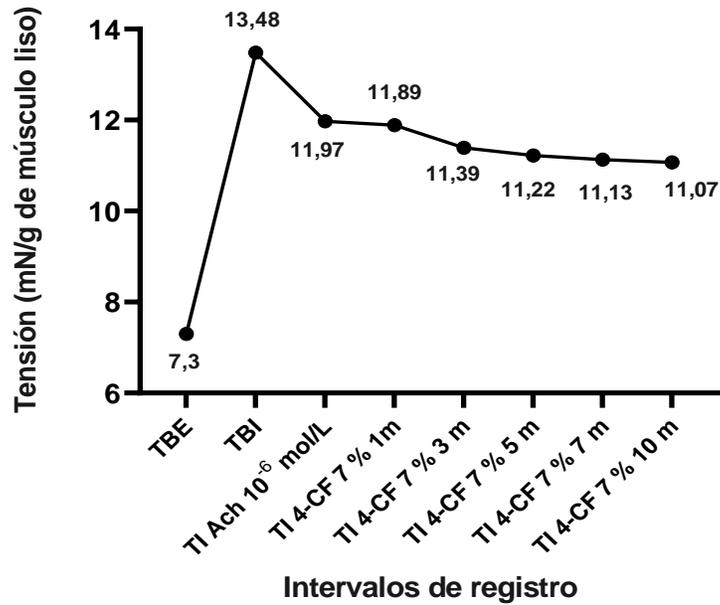


Fig.1. Tensiones registradas en el músculo liso vascular bajo la acción de acetilcolina 10⁻⁶ mol/l y soluciones de 4-clorofenol al 7% según tiempo (TI Ach-tensión inducida por acetilcolina; TI 4-CF 7%- tensión inducida por paraclorofenol 7%, m-minutos).

Apréciase como tras la preactivación, la acetilcolina redujo a los seis minutos el tono muscular en un 30,9%, con una diferencia de 1,51 mN/g de músculo liso vascular con respecto a la TBI. A los diez minutos de añadido el paraclorofenol, el 44,7% de la musculatura lisa vascular se relajó de forma significativa ($Z < -1,96$; $p < 0,05$), con una caída en la fuerza muscular de 2,41 mN/g de músculo con respecto a la tensión registrada durante la máxima vasoconstricción.

Los valores de tensión obtenidos tras la adición de PCF 7%, disminuyeron con respecto a la media general de $11,34 \pm 0,05$ mN/g a partir del tercer minuto.

El modelo de regresión lineal simple elaborado en busca de dependencia entre las variables tensión inducida por acetilcolina y tensión inducida a los diez minutos de añadido el PCF 7%, reveló los siguientes resultados:

1. Coeficiente de Pearson = 0,96
2. Coeficiente de determinación (r^2) = 0,93

3. El estadígrafo F (Fischer) fue significativo ($p < 0,05$), lo que dio validez al modelo hipotético elaborado. $F(1,10) = 131,392$, $p < 0,001$.
4. El coeficiente Durbin-Watson obtenido de 1,418 confirmó correlaciones entre los residuos.

El gráfico de regresión lineal del modelo propuesto (fig.2.) mostró de forma general poca dispersión de los datos con respecto a la diagonal, lo que evidenció que los supuestos de normalidad y linealidad no fueron violados.

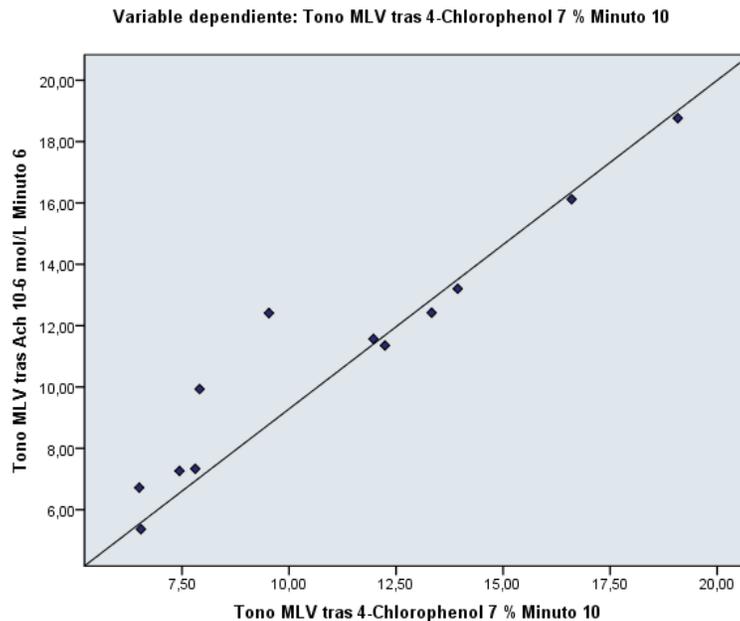


Fig.2. Correlación lineal entre tensión inducida por acetilcolina y tensión inducida por 4-clorofenol 7% al minuto 10.

El modelo final quedó de la siguiente forma $y = -1,856 + 1,080 x$, de modo que:

Tensión Inducida por 10 μ l de PCF 7% al minuto 10 = $-1,856 + 1,080 x$ Tensión Inducida por 10 μ l de acetilcolina 10-6 mol/l.

Discusión

La disminución de la tensión muscular lisa vascular al añadir acetilcolina (10-6mol/l) tras la preactivación de los anillos de aorta abdominal, así como el porcentaje de relajación vascular observado, confirma lo descrito por Furchgott y Zawadski, citado por Marcelo Campos,⁽⁸⁾ al afirmar que es necesario la presencia de endotelio para que un anillo vascular previamente constreñido con fenilefrina u otro agente vasoconstrictor, responda a la vasodilatación de la acetilcolina, por medio de la liberación de un factor o factores producidos llamados en su conjunto factor relajante derivado de endotelio (EDRF).

Marcelo Campos⁽⁸⁾ también hace referencia a Palmer y Moncada, quienes demostraron que las células endoteliales in vitro, producían EDRF y que este compartía las mismas propiedades físico-químicas con el óxido nítrico (ON), sugiriendo que se trataba del mismo compuesto o un compuesto nitroso muy lábil que rápidamente lo liberaba.

Expertos en Farmacología del Sistema Cardiovascular como Brown et al.⁽⁹⁾ y Flórez,⁽¹⁰⁾ aseguran que la vasodilatación generalizada producida por la administración de acetilcolina exógena, se debe a la estimulación de receptores muscarínicos M3 localizados en el endotelio vascular, la ocupación de los mismos activa la vía proteína Gq - fosfolipasa C - inositol-3-fosfato, lo que lleva a la activación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) Ca²⁺- calmodulina dependiente y la producción de ON.

El ON producido por el endotelio difunde a las células de músculo liso vascular, donde estimula la guanilciclase, promueve la apertura de canales de potasio subordinados a acetilcolina (K⁺-Ach), así como el cierre de canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L (Cav1.2), mediante un mecanismo dependiente de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Como consecuencia se hiperpolariza la membrana y se produce vasorrelajación,^(11,12,13,14,15) hallazgo observado en la investigación por la presencia de un endotelio vascular íntegro y funcional.

La relajación vascular producida por PCF 7% tras la preactivación de los anillos, podría estar asociada de forma similar a la presencia de endotelio vascular y de un posible EDRF, que podría ser el propio ON u otro de origen endotelial (prostanoides, leucotrienos o derivados epoxilados

del sistema citocromo P450). Cualquiera de estos mediadores produciría el efecto vasorrelajante a través del control de canales de potasio y calcio en el músculo liso vascular adyacente.

Autores como Syed et al,⁽¹⁶⁾ Bergantin,⁽¹⁷⁾ y Aiello⁽¹⁸⁾ 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. Aún son escasos los artículos científicos que citan el vínculo de estos canales con el mecanismo de acción de los fenoles clorados utilizados en Estomatología (Endodoncia).

La prueba de los rangos con signos de Wilcoxon permitió a los autores de la investigación afirmar con un margen de error del 5%, que PCF al 7% produce in vitro una vasorrelajación significativa del músculo liso vascular tras la preactivación con $K^+=80$. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora del empleo de medicamentos intracanales que contengan a este fármaco en su composición química, por la posible implicación en alteraciones vasomotoras locales y sistémicas responsables del edema, el dolor y la irritación de los tejidos periapicales, cuando se extruyen a través del foramen apical durante la terapéutica endodóntica.⁽¹⁹⁾

La correlación positiva y muy fuerte entre la tensión producida por la acetilcolina y el PCF, corrobora la implicación del endotelio vascular y el factor de relajación endotelial (EDRF) en el efecto vasorrelajante producido por el paraclorofenol 7%.

Se impone por estas razones para futuras investigaciones clínicas estandarizar las dosis de los compuestos fenólicos clorados en función de la concentración y el tiempo de aplicación, hasta ahora no conocidas del todo pues su utilidad clínica en Endodoncia como asevera Canalda es empírica.⁽⁴⁾ Téngase en cuenta además que el objetivo terapéutico de estos medicamentos in vivo es cumplir su función antiséptica y antimicrobiana dentro del conducto radicular, sin provocar alteraciones de la homeostasis a los tejidos vecinos al diente; mucho menos, de tipo hemodinámicas que provoquen compromiso vascular y conlleven a una modulación ineficaz de la respuesta inflamatoria, al fracaso del tratamiento y en el peor de los casos a la extracción del órgano dental.

Atendiendo a las limitaciones del estudio en cuanto al número de muestras y vaso sanguíneo estudiado, se recomienda para futuras investigaciones, abarcar otras arterias más cercanas y relacionadas con la irrigación del diente y sus estructuras de soporte, así como incrementar el número de preparaciones con el fin de establecer parámetros de comparación con los hallazgos encontrados.

Conclusiones

Se concluye que el 4-clorfenol al 7% produce in vitro un efecto vasorrelajante significativo del músculo liso vascular de anillos de aorta abdominal. Dicho efecto es dependiente de endotelio vascular, a partir de un factor relajante o hiperpolarizante derivado del mismo.

Referencias Bibliográficas

1. Kumar A, Tamanna S, Iftekhar H. Intracanal medicaments – Their use in modern endodontics: A narrative review. J Oral Res Rev.2019 [citado 20/11/2020];11(2):94-99. Disponible en: <https://www.jorr.org/article.asp?issn=2249-4987;year=2019;volume=11;issue=2;spage=94;epage=99;aulast=Kumar>
2. Pedraza Maquera KI. Medicación intraconducto frente al Enterococcus faecalis. Rev Odontol Basadrina.2019 [citado 18/11/2020];3(2):49-55.Disponible en: <http://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rob/article/view/893>
3. Pal H, Sarkar A, Das L, Saha S, Sarkar S. Application of Intracanal Medicaments: A Review. J Dental Medical Sciences.2019[citado 19/11/2020];18(1):14-21.Disponible en: <https://iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol18-issue1/Version-3/B1801031421.pdf>

4. Canalda Sahli C, Brau Aguadé. Medicación intraconducto. En: Endodoncia. Técnicas clínicas y Bases científicas. 4ta ed. España:Elsevier;2019[citado 03/07/2022]. Disponible en:

https://books.google.com.cu/books?id=eASWDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

5. 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.2017 [citado 21/11/2020]; 74(578). Disponible en: <https://www.raco.cat/index.php/afinidad/article/view/326513>

6. Low AM, Sormaz L, Kwan CY, Daniel EE. Actions of 4-chloro-3-ethyl phenol on internal Ca²⁺ stores in vascular smooth muscle and endothelial cells. Br J Pharmacol.2019 [citado 18/03/2021]; 122(3):504-510. Disponible en:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0701389>

7. Hernández Sampieri R, Collado Fernández C, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. 6ta ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014.

8. Marcelo Campos D. Óxido Nítrico. Fisiología y Farmacología. Rev Arg Anest.2001 [citado 20/03/2021];59(4):297-303. Disponible en:

https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/230/c.pdf

9. Brown JH, Brandl K, Wess J. Agonistas y antagonistas del receptor muscarínico. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. México: Editorial McGraw Hill Interamericana; 2019. Disponible en:

<https://booksmedicos.org/goodman-gilman-las-bases-farmacologicas-de-la-terapeutica-13a-edicion/#more-136377>

10. Flórez Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez A. Farmacología Humana. 6ta ed. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2013[citado 05/7/2022]. Disponible en:

<https://tienda.elsevier.es/farmacologia-humana-9788445823163.html>

11. Paredes Carbajal MC, Ramírez Rosas E, Cervantes Hernández I, Verdugo Díaz L, Torres Durán PV, Juárez Oropeza MA. Relación entre la disfunción endotelial y el estrés mental. Rev Educ Bioquímica.2020 [citado 21/03/2021]; 39(1):3-13.Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93155>

12. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Med Leg Costa Rica.2017 [citado 18/03/2021]; 34(2).Disponible en:

https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090

13. Garland CJ, Dora KA. EDH: hiperpolarización dependiente del endotelio y señalización microvascular. Acta Physiolog. 2017 [citado 20/03/2021]; 219(1):152-161. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apha.12649>

14. Fernández Agudelo S, Zeledón Corrales N, Rojas Jara A. Rol del óxido nítrico en la fisiopatología del ictus cerebral. Rev Méd Sinergia .2020 [citado 21/03/2021]; 5(1).Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/339/707?inline=1>

15. Prieto Ocejo D. Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica. An Real Acad Farm.2019 [citado 20/03/2021]; 85(4):288-300.Disponible en: https://analesranf.com/articulo/8504_ar01/

16. Syed AU, Thanhmai L, Navedo MF, Nieves Cintrón M. Ion Channels and Their Regulation in Vascular Smooth Muscle. En: Basic and Clinical Understanding of Microcirculation. London: IntechOpen;2019.[citado 05/07/2022].Disponible en:

<https://www.intechopen.com/chapters/68831>

17. Bergantin LB. The Control of Vascular Smooth Muscle Tone: Concepts Coming from Ca²⁺ and cAMP Signalling. J Thrombo Cir.2018 [citado 05/09/2021];4(1). Disponible en:

<https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/the-control-of-vascular-smooth-muscle-tone-concepts-coming-fromca2-and-camp-signalling-2572-9462-1000e111.pdf>

18. Aiello EA. Canales de potasio y calcio en el músculo liso vascular. En: Gómez Llambí H. Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica; 2013.p.183-190

19. Toledo Reyes L, Labrada Benítez A, Valdés Álvarez R. Factores asociados al fracaso de la terapia de conductos radiculares. Odontol Sanmarquina. 2018 [citado 09/09/2020]; 21(2):93-102.Disponible en:

<https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/14774>

Financiamiento

Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff. Universidad de Rostock, Alemania.

Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo científico, declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores

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

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

Adquisición de fondos: Thomas K. Noack

Investigación: Oscar Rodríguez Reyes

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

Administración del proyecto: Thomas K. Noack, Robert Patejdl

Recursos: Thomas K. Noack, Robert Patejdl

Supervisión: Thomas K. Noack

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

Visualización: Oscar Rodríguez Reyes, Ramón Enrique García Rodríguez

Redacción – borrador original: Oscar Rodríguez Reyes, Ramón Enrique García Rodríguez, Ana Ibis Bosch Nuñez

Redacción – revisión y edición: Oscar Rodríguez Reyes, Ramón Enrique García Rodríguez, Ana Ibis Bosch Nuñez



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).