






ARTÍCULO ORIGINAL

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

Camphorated p-chlorophenol-induced contractile dynamics in aortic rings of Wistar rats

Dinâmica contrátil induzida por cânfora-clorofenol em anéis aórticos de ratos Wistar

Oscar Rodríguez-Reyes^{1*} , Robert Patejdl^{II} , Thomas K. Noack^{II} , Ana Ibis Bosch-Nuñez^I , Liset María García-Ariza^{III} 

^I Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Estomatología. Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff. Facultad de Medicina. Universidad de Rostock. Alemania.

^{III} Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina 2. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: orreyes7807@infomed.sld.cu

Recibido: 27 de julio de 2021

Aprobado: 19 de octubre de 2021

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. **Método:** 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, induce *in vitro*, relajación del músculo liso arterial a través de un acoplamiento excitación-contracción de tipo farmacomecánico, la cual se incrementa en función del tiempo.

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



ABSTRACT

Introduction: camphorated p-chlorophenol is a chlorophenolic derivative commonly used as an intra-oral medication in endodontics. Scientific reports on its effects in arterial vascular smooth muscle and local blood flow regulation are scarce. **Objective:** to determine the effect of camphorated p-chlorophenol on the contractile dynamics of arterial vascular smooth muscle. **Method:** an experimental and preclinical research was conducted with the use of 14 aortic rings of Wistar rats. The rings were placed in an organ bath and preactivated with noradrenaline, and the tension developed by the vascular smooth muscle at different time intervals was recorded after induction of camphorated p-chlorophenol. **Results:** most of the vascular smooth muscle (51.4%) relaxed with the use of camphorated p-chlorophenol. The greatest decrease in vascular tone occurred between the third and fifth minute after use the drug. Wilcoxon rank tests showed significant differences between tension observed at baseline and those recorded at the different time intervals studied. **Conclusions:** camphorated p-chlorophenol, induces in vitro, relax the arterial smooth muscle through a pharmacomechanical excitation-contraction link, which increases according to the time.

Keywords: vascular smooth muscle; muscle tension; vasodilatation; organ bath; intracanal medication; camphorated p-chlorophenol

RESUMO

Introdução: o cânfora-clorofenol é um derivado clorofenólico comumente utilizado como medicamento intracanal em Endodontia. Relatórios científicos sobre seus efeitos no músculo liso vascular arterial e na regulação do fluxo sanguíneo local são escassos. **Objetivo:** determinar o efeito da cânfora-clorofenol na dinâmica contrátil do músculo liso vascular arterial ao longo do tempo. **Método:** foi realizada investigação experimental pré-clínica com 14 anéis aórticos obtidos de ratos Wistar. Os anéis foram colocados em banho de órgãos e pré-ativados com norepinefrina, em seguida, a tensão desenvolvida pela musculatura lisa vascular foi registrada após a adição de cânfora-clorofenol em diferentes intervalos de tempo. **Resultados:** 51,4% dos músculos lisos vasculares estavam relaxados pela ação do cânfora-clorofenol. A maior diminuição do tônus vascular ocorreu entre o terceiro e o quinto minuto após a adição do medicamento. Os testes de Wilcoxon das faixas com sinais mostraram diferenças significativas entre a tensão base inicial e a registrada nos diferentes intervalos de tempo estudados. **Conclusões:** o cânfora-clorofenol induz, in vitro, relaxamento da musculatura lisa arterial por meio de um acoplamento excitação-contração do tipo farmacomecânico, que aumenta em função do tempo.

Palavras-chave: músculo liso vascular; tensão muscular; vasodilatação; banho de órgãos; medicação intracanal; cânfora p-clorofenol

Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Reyes O, Patejdl R, Noack TK, Bosch-Nuñez AI, García-Ariza LM. Dinámica contráctil inducida por p-clorofenol alcanforado en anillos aórticos de ratas Wistar. Rev Inf Cient [Internet]. 2021 [citado día mes año]; 100(5):e3616. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3616>



INTRODUCCIÓN

Los clorofenoles (CF) son un grupo de sustancias químicas producidas por halogenación electrofílica de fenol con cloro. Existen 5 tipos básicos y 19 especies diferentes. Algunos son usados como pesticidas y herbicidas, otros como antisépticos y desinfectantes.⁽¹⁾

De acuerdo con Carey⁽²⁾ y los resúmenes publicados por la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades⁽³⁾, 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⁽⁴⁾, 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.

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

Aun así, el PCFA se considera como citotóxico. Estudios realizados por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos⁽⁵⁾, 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.*⁽⁶⁾, Ge, *et al.*⁽⁷⁾ y Anku, *et al.*⁽⁸⁾ 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 lesionar a órganos como hígado, cerebro, tracto gastrointestinal, tracto respiratorio superior y sistema nervioso central (SNC).



Rincón Silva, *et al.*⁽⁹⁾ 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⁽¹⁰⁾, Pedraza Maquera⁽¹¹⁾ e Himadri P⁽¹²⁾, que avalan sin duda alguna la efectividad del PCFA como agente bactericida, otros estudios como el de Canalda C⁽¹³⁾, 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 conductos secundarios, así como 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⁽¹³⁾, 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 tisular.

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, los autores de la investigación se trazaron como propósito: determinar el efecto del p-clorofenol alcanforado sobre la dinámica contráctil del músculo liso vascular arterial en el tiempo.

MÉTODO

Se realizó una investigación experimental preclínica en el Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff, Universidad de Rostock, Alemania, entre octubre y diciembre de 2018, con el propósito de determinar el efecto del p-clorofenol alcanforado sobre la dinámica contráctil del músculo liso vascular arterial en el tiempo.

El universo estuvo constituido por el total de arterias aortas de ratas Wistar de ambos sexos, con un peso entre 200-250 g. 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 para probar reactivos, sustancias preactivadoras y soluciones del medicamento antes de la experimentación.

A cada anillo se le practicó con ayuda de un microscopio estereoscópico 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 órgano). Se registró al minuto 0.
3. Tensión inducida por p-clorofenol alcanforado: tensión desarrollada por el músculo liso vascular (previamente preactivado con noradrenalina), tras la adición de 7 μ l de PCFA. Se registró al minuto 1, 3 y 5.

Las preparaciones para registrar la TBE se colocaron en un baño de órganos [*Tissue Bath Station*, BIOPAC™] con 30 ml 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 mmol respectivamente), a 36,5 °C, se mantuvo 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. La garantía de su estabilidad se consiguió con el lavado de las muestras biológicas cada 15 minutos durante una hora con solución Krebs fisiológica fresca.^(14,15)

Para medir la TBI, los anillos se preactivaron con 10 μ L de noradrenalina (10^{-5} mol/L en baño de órganos) hasta alcanzar la máxima vasoconstricción (meseta) aproximadamente a los 10 minutos. A continuación, se añadieron 7 μ L de p-clorofenol alcanforado, determinándose los niveles de tensión muscular resultante de manera continua durante 5 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. Tales registros se almacenaron en soporte digital para su posterior análisis e interpretación. 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 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, a través de comparaciones de medias relacionadas con la aplicación del test de Wilcoxon de los rangos con signo. El nivel de significación empleado fue de $\alpha = 0,05$, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El estudio constituye parte de los resultados de la investigación doctoral del primer autor, derivado 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.

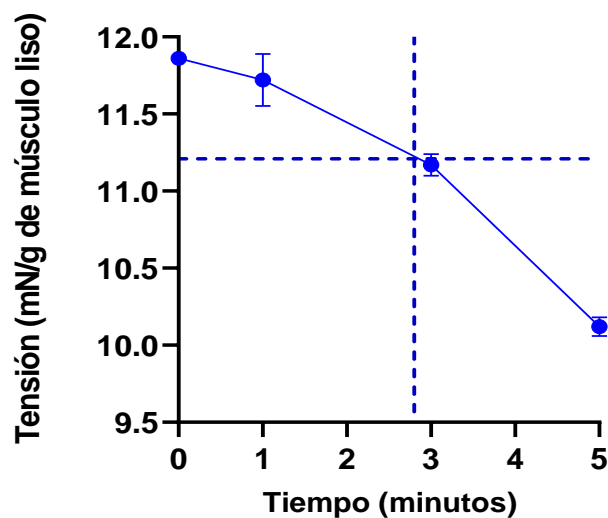


Fig. 1. Tensión desarrollada por el músculo liso vascular tras la adición de p-clorofenol alcanforado en el tiempo (la línea discontinua horizontal representa la tensión media general).

Como se destaca, 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 minutos, 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 exhibe 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. Nótese como el porcentaje 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 porcentaje de inhibición de la musculatura lisa vascular se produjo entre el tercer y quinto minuto, con un incremento en 18,9 unidades porcentuales.

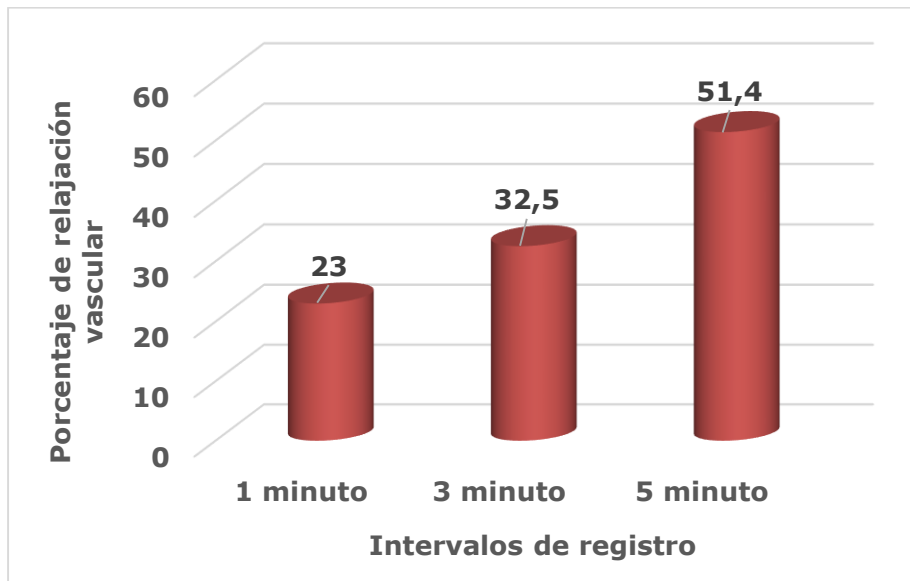


Fig. 2. Efecto del p-clorofenol alcanforado sobre el músculo liso vascular de anillos aórticos según tiempo de aplicación.

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) como propone Martin⁽¹⁶⁾, 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 prostanoides, y que provocarían en el músculo liso vascular

vasorrelajación, al incrementar la apertura gradual y sostenida de canales de potasio con la consiguiente hiperpolarización del sarcolema.

El segundo mecanismo (a largo plazo) como sugiere Syed, *et al.*⁽¹⁷⁾, 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 del sarcolema, 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 minutos, 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 J.⁽¹⁸⁾, 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 7 μ L 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)^(19,20), 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 *in vivo*, 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 C.⁽¹³⁾, 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

Se concluye que el p-clorofenol alcanforado, induce *in vitro* relajación de la vasculatura lisa arterial, la cual se incrementa en función del tiempo de aplicación del medicamento a través de un acoplamiento excitación contracción de tipo farmacomecánico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Igbinsola EO, Olanirán AO. Clorofenoles y otros derivados de riesgo medioambiental. Quimiosfera [Internet]. 2011 [citado 7 Nov 2020]; 83(2011):1297-306. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653511004000
2. Carey FA. Clorofenol. En: Encyclopaedia Britannica [Internet]. London: Encyclopaedia Britannica Inc; 2020 [citado 24 Nov 2020]. 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 24 Nov 2020]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs107.html
4. Drugbank Online. Paraclorofenol [Internet]. Vancouver: Educe Design & Innovation Inc; 2016 [citado 24 Nov 2020]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13154>
5. Singh Parihar SP. Phenol & phenolic compounds [Internet]. India: Ministry of Environment, Forests & Climate Change; 2016. [citado 24 Ago 2021]. Disponible en: https://cpcb.nic.in/uploads/News_Letter_Phenols_Phenolic_Compounds_2017.pdf
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 24 Nov 2020]; 8:[aprox. 2 p.]. DOI: <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 24 Nov 2020]; 184:78-93. DOI: <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 Hernandez M, Palma Tenango M, García Mateos MR, eds. Phenolic compounds - natural sources. Importance and Applications [Internet]. London: Intech Open; 2017. p: 419-43 [citado 24 Nov 2020]. DOI: <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 lignocelulósico de desecho: efecto de la concentración del agente activante. Afinidad [Internet]. 2017 [citado 24 Nov 2020]; 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 de Odontología]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja; 2018 [citado 24 Nov 2020]. 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*. Rev Odontol Basadrina [Internet]. 2019 [citado 24 Nov 2020]; 3(2):49-55. Disponible en: <http://revistas.unibg.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. J Dental Med Sci [Internet]. 2019 [citado 24 Nov 2020]; 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, eds. Endodoncia. Técnicas clínicas y Bases científicas [Internet]. España: Editorial Masson; 2019. p:184-93. [citado 24 Nov 2020]. 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 Jun [citado 1 Abr 2021]; 17(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: 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 1 Abr 2021];85(4):208-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84032>
16. Martín 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 Nov 2020]. Disponible en: 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. Intech Open [Internet]. 2019 [citado 5 Sep 2020]. 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. [Trabajo de Doctor] España: Universidad de Sevilla; 2017 [citado 7 Mar 2021]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63846/TESIS%20Javier%20C1vila%20Medina.pdf?sequence=1>
19. Cui Y, Gollasch M, Kassmann M. Señalización de calcio en el músculo liso arterial. Diario Canales [Internet]. 2019 [citado 1 Ago 2021]; 13(1):505-19. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19336950.2019.1688910>
20. Ulyanova AV. Excitability of Vascular Smooth Muscle, muscle cells - recent advances and future perspectives. Intech Open [Internet]. 2019 [citado 1 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/muscle-cells-recent-advances-and-future-perspectives/excitability-of-vascular-smooth-muscle>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.



Contribución de los autores:

ORR: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, validación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

RP: conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, recursos, validación,

TKN: conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación.

AIBN: análisis formal, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

LMGA: redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

