



Efecto del 4-Clorofenol sobre el músculo liso vascular de aorta abdominal de ratas Wistar

Effect of 4-Chlorophenol on the vascular smooth muscle of the abdominal aorta of Wistar rats

[Oscar Rodríguez Reyes^{1*}](#) / [Thomas K. Noack²](#) / [Robert Patejdl²](#) / [Ramón Enrique García Rodríguez¹](#)
[Martha Elena Fajardo Puig¹](#) / [Nancy Leonor Ambruster Sánchez^{1,3}](#)

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

²Universidad de Rostock, Instituto de Fisiología "Oscar Langerdoff". Rostock, Alemania.

³Policlínico Comunitario "Ramon López Peña". Santiago de Cuba, Cuba.

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

Recibido: 07/01/2021. Aprobado: 30/04/2021

Cómo citar este artículo

Rodríguez Reyes O, K. Noack Thomas, Patejdl R, García Rodríguez RE, Fajardo Puig ME, Ambruster Sánchez NL. Efecto del 4-Clorofenol sobre el músculo liso vascular arterial de ratas Wistar. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado 20(4):e3901. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3901>

RESUMEN

Introducción: Uno de los derivados de los clorofenoles más utilizado en Estomatología, lo constituye el p-clorofenol (4-clorofenol), empleado como agente antibacteriano en la desinfección del conducto radicular durante el tratamiento pulporradicular. 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 4-clorofenol sobre el músculo liso vascular de aorta abdominal de ratas Wistar.

Material y Métodos: Se realizó una investigación experimental preclínica, utilizando 30 anillos de aorta abdominal (porción superior) obtenidos de ratas Wistar adultas. Las preparaciones de unos 5 mm se colocaron en baño de órganos, registrándose la tensión desarrollada por el músculo liso vascular tras la adición de 4-clorofenol en diferentes concentraciones y durante diferentes intervalos de tiempo.

Resultados: El 4-clorofenol, tras la preactivación del músculo liso vascular de anillos de aorta abdominal, indujo relajación del vaso, la que se incrementó durante todo el tiempo de estudio y al aumento de la concentración del medicamento. Existieron diferencias significativas entre los valores de tensión promedios registrados en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión base inicial.

Conclusiones: El p-clorofenol indujo *in vitro*, relajación del músculo liso vascular de aorta abdominal de ratas Wistar.

Palabras claves:

músculo liso vascular, tono vascular, vasodilatación, aorta, contracción, 4-clorofenol

ABSTRACT

Introduction: In Dentistry, p-chlorophenol (4-chlorophenol) is one of the most widely used derivatives of chlorophenols. It is used as an antibacterial agent in root canal disinfection during pulp-radicular treatment. There are few scientific reports on its effects on vascular smooth musculature and the regulation of local blood flow.

Objective: To determine the effect of 4-chlorophenol on vascular smooth muscle of abdominal aorta from Wistar rats.

Material and Methods: A preclinical experimental research was carried out using 30 abdominal aortic rings (upper portion) obtained from adult Wistar rats. The preparations of about 5 mm were placed in an organ bath, recording the tension developed by the vascular smooth muscle after the addition of 4-chlorophenol at different concentrations and during different time intervals.

Results: The results demonstrate that 4-Chlorophenol induced vasorelaxation after the preactivation of the vascular smooth muscle of the abdominal aortic rings, which increased during the entire study time and with increased drug concentration. There were significant differences among average tension values registered at different intervals of time in relation to the initial base tension.

Conclusions: *In vitro*, p-chlorophenol induced relaxation of abdominal aorta vascular smooth muscle in Wistar rats.

Keywords:

vascular smooth muscle, vascular tone, vasodilation, aorta, contraction, 4-Chlorophenol.



INTRODUCCIÓN

Los clorofenoles 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.⁽¹⁾

De acuerdo con Carey⁽²⁾ y los resúmenes publicados por la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades⁽³⁾ (2016), los clorofenoles 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, 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 es considerado el inhibidor más fuerte.⁽⁴⁾ Aunque se posee poca información sobre su farmacodinamia, volumen de distribución en los líquidos corporales y enlace a proteínas plasmáticas, es conocido que 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.⁽⁴⁾

En Estomatología, uno de los derivados de los clorofenoles más utilizado es el p-clorofenol (4-clorofenol, 4-CF), empleado como agente antibacteriano en la desinfección del conducto radicular durante el tratamiento pulporradicular. Ejemplos de productos antisépticos y antimicrobianos fenólicos comercializados y utilizados en Endodoncia como medicación intracanal: *Cresophene*, *Camphenol*, *Dentofar*, etc., contienen 4-clorofenol mezclado con alcanfor (p-clorofenol alcanforado), este último, además de servirle como vehículo, reduce su acción irritante tisular, al permitir la liberación lenta de los iones cloro del anillo bencénico.

Aun así, el 4-CF 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 estos productos de manera racional, dosificándolos adecuadamente en función del tiempo y su concentración, pues se utilizan 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, los clorofenoles y en especial el p-clorofenol, representan un serio problema de salud pública debido a sus efectos disruptores del sistema endocrino, mutagénicos y/o cancerígenos. Kadmi *et al.*⁽⁶⁾ (2015), Ge *et al.*⁽⁷⁾ (2017) y Anku *et al.*⁽⁸⁾ (2017), 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.*⁽⁹⁾ (2016) sostienen por su parte, que el p-clorofenol cuando es ingerido produce un aumento en la presión sanguínea y retarda el pulso, aumenta la glicemia, causa daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN), colapso vascular y puede producir la muerte.

A pesar de innumerables investigaciones como las de Guerrero⁽¹⁰⁾ (2018), Pedraza Maquera⁽¹¹⁾ e Himadri⁽¹²⁾ (2019), que avalan sin duda alguna la efectividad del p-clorofenol como agente bactericida, otros estudios como el de Canalda⁽¹³⁾ (2019), sugieren que sus efectos no se limitan solo al conducto radicular principal, su baja tensión superficial puede facilitar la difusión a través de los túbulos dentinarios y de los conductos secundarios, sus vapores atraviesan el ápice dentario con un efecto potencial en el área periapical.

Hallazgos de su presencia en sangre y orina, como expresara dicho autor, 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 anteriormente y los escasos reportes científicos en relación con el efecto del p-clorofenol sobre la musculatura lisa vascular arterial, nos propusimos como **objetivo** de esta investigación determinar el efecto del 4-clorofenol sobre el músculo liso vascular arterial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una investigación experimental preclínica en el Instituto de Fisiología "Oscar Langerdorff", Universidad de Rostock, Alemania, con el propósito de determinar el efecto del p-clorofenol sobre el músculo liso vascular arterial.

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

La muestra biológica estuvo constituida por 30 anillos arteriales de unos 5 mm cada uno, obtenidos de aortas abdominales (porción superior) a los cuales se les realizó un corte helicoidal cuidadoso, preservando la integridad endotelial y de las células del músculo liso vascular (MLV).

Para dar cumplimiento al objetivo trazado se midieron 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 preactivación con sustancias vasoactivas. Se registró al minuto cero.

3. Tensión inducida por 4-clorofenol: tensión alcanzada por el músculo liso vascular (previamente activado con sustancias vasoactivas), tras la adición de diez microlitros de 4-clorofenol a diversas concentraciones. 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 un gramo, realizando ajustes de calibración y, para garantizar su estabilidad, los anillos se lavaron con solución Krebs cada 15 minutos durante una hora.^(14,15)

Se prepararon para la investigación tres soluciones de 4-clorofenol a concentraciones del 3, 7 y 10 %, utilizando como solvente orgánico el dimetilsulfóxido (DMSO). Dicho solvente fue añadido previamente a un grupo control de 15 muestras biológicas, donde se comprobó que no ejerció acción alguna sobre el músculo liso vascular.

Para medir la TBI, se realizó una primera preactivación de los anillos arteriales con vasopresina -ADH- (10⁻⁸ mol/L en baño de órgano) hasta alcanzar la tensión máxima (meseta) aproximadamente a los 10 minutos. A continuación, se añadieron 10 microlitros de solución de 4-CF, registrándose los niveles de tensión muscular resultante de manera continua durante diez minutos, tomándose para su estudio los registros al minuto 1, 3, 5, 7 y 10.

Seguidamente, se lavaron de dos a tres veces las preparaciones con nueva solución Krebs fisiológica, se permitió al músculo liso vascular recuperar su tensión basal espontánea y se esperó 45 minutos, tiempo tras el cual se realizó una segunda preactivación con solución Krebs concentrada en iones potasio (K⁺ = 80 mmol/L), repitiendo el mismo procedimiento descrito para la vasopresina.

Para obtener los registros gráficos de la actividad contráctil espontánea e inducida del músculo liso vascular, se empleó el 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 del efecto inducido por el fármaco sobre el músculo liso vascular en cada intervalo de tiempo de estudio, se calculó mediante la expresión matemática:⁽¹⁴⁾

$$\% \text{ del efecto inducido} = \frac{(\text{Tensión Máxima Constricción} - \text{Tensión Inducida})}{(\text{Tensión Máxima Constricción} - \text{Tensión Basal Espontánea})} \times 100$$

Se compararon los valores promedios de tensión registradas en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión base inicial, a través de comparaciones de media relacionadas calculando la t de Student. Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

La investigación se realizó según las normas éticas y regulaciones alemanas en relación con el cuidado, uso y manejo de animales de experimentación.

RESULTADOS

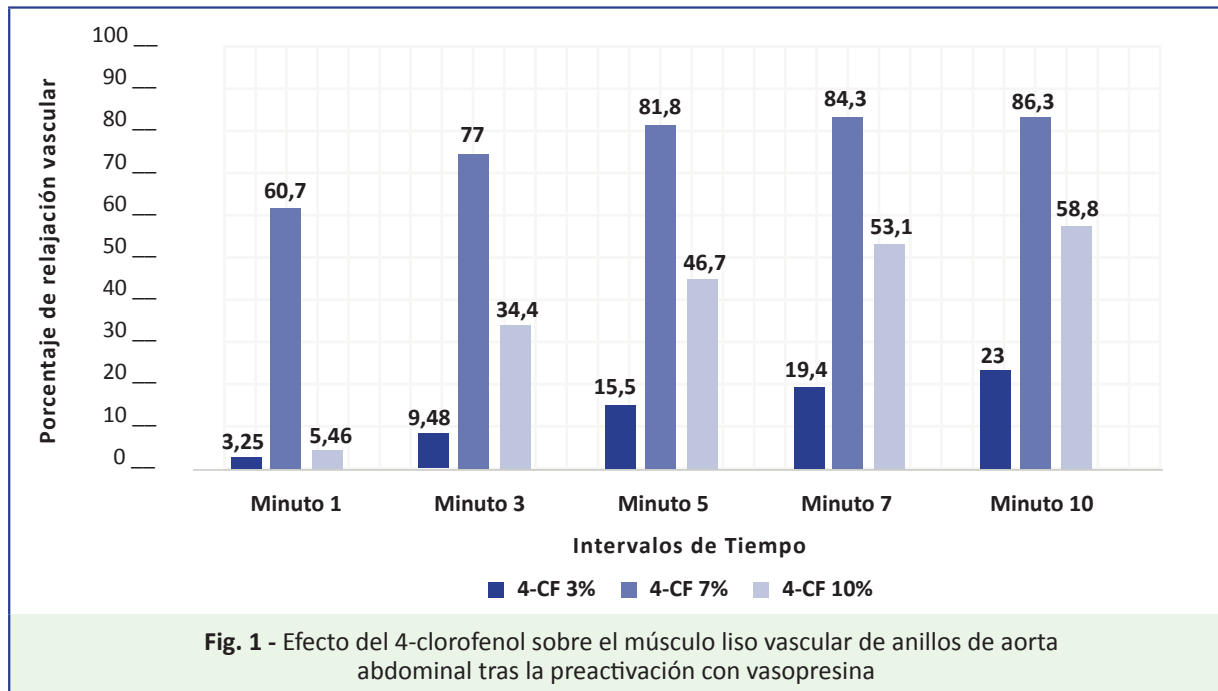
La **Tabla 1** muestra las variaciones experimentadas por la tensión muscular tras la preactivación con vasopresina y la adición de p-clorofenol. Como se observa, la fuerza muscular disminuyó con cada una de las soluciones empleadas del fármaco. La mayor variación con respecto a la TBI, se registró a concentración del 7 %, con una disminución de 4,18 mN/g a los diez minutos de adición del derivado clorofenólico.

Tabla 1 - Tensión desarrollada por el músculo liso vascular de anillos de aorta abdominal tras preactivación con vasopresina y la adición de 4-clorofenol						
Variable	Concentración 3 % (n = 5)		Concentración 7 % (n = 6)		Concentración 10 % (n = 5)	
	̄X ± DE	C.V. (%)	̄X ± DE	C.V. (%)	̄X ± DE	C.V. (%)
TBI	15,4	0	11,8	0	11,6	0
Tens 1 m	15,2 ± 0,12	0,79	8,9 ± 0,27	3,03	11,4 ± 0,13	1,14
Tens 3 m	14,7 ± 0,08	0,54	8,08 ± 0,05	0,62	10,8 ± 0,06	0,55
Tens 5 m	14,3 ± 0,09	0,63	7,84 ± 0,03	0,38	10,5 ± 0,03	0,28
Tens 7 m	14 ± 0,08	0,57	7,71 ± 0,02	0,26	10,3 ± 0,02	0,19
Tens 10 m	13,7 ± 0,06	0,44	7,62 ± 0,01	0,13	10,2 ± 0,01	0,10

Leyenda: ̄X-media; DE-Desviación estándar;
C.V.-coeficiente de variación; Tens-tensión

Las cifras de desviación estándar mostraron poca dispersión de los datos con respecto a la media y los valores de los estadígrafos t calculados fueron significativos ($p < 0,05$) ($t > 2,13$ para 4 grados de libertad e intervalo de confianza del 95 %).

El efecto inducido por el 4-clorofenol sobre el músculo liso vascular tras la preactivación con ADH se representa en la figura 1, nótese el grado de relajación y vasodilatación resultante producida de forma escalonada desde el primer minuto en función de la concentración y el tiempo.



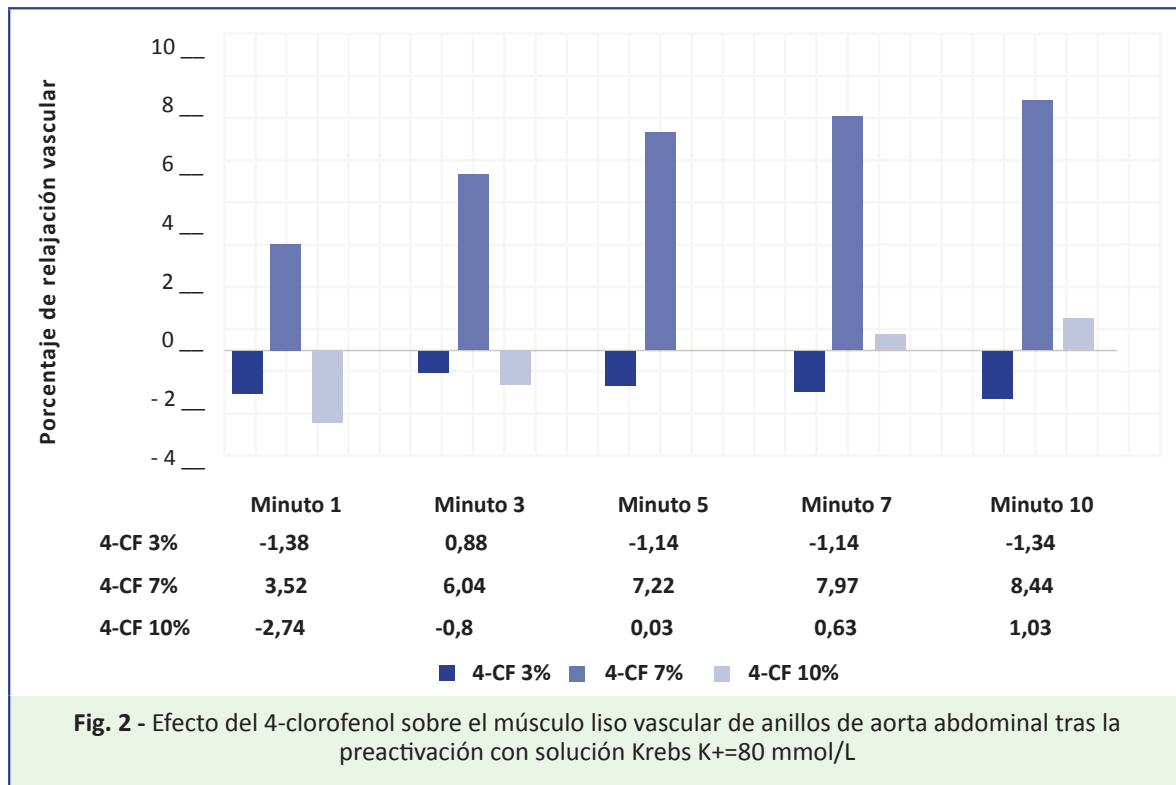
Se destacan igualmente, los valores porcentuales de relajación vascular producidos al tercer minuto, los cuales a excepción de concentración del 7 %, se triplicaron y aumentaron unas seis veces con respecto al minuto inicial, para concentraciones del 3 y 10 % respectivamente.

Los valores de tensión desarrollados por el músculo liso vascular tras la preactivación con solución Krebs $K^+=80$, aparecen resumidos en la tabla 2. El tono muscular prácticamente no experimentó cambios apreciables en ninguna de las concentraciones empleadas, solo varió en 0,06 mN con respecto a la TBI a los diez minutos de aplicado el fármaco a concentración del 7 %.

Variable	Concentración 3 % (n = 6)		Concentración 7 % (n = 6)		Concentración 10 % (n = 6)	
	$\bar{X} \pm DE$	C.V. (%)	$\bar{X} \pm DE$	C.V. (%)	$\bar{X} \pm DE$	C.V. (%)
TBI	16,4	0	15,1	0	16,3	0
Tens 1 m	16,5 ± 0,06	0,36	14,9 ± 0,11	0,74	16,5 ± 0,09	0,54
Tens 3 m	16,5 ± 0,01	0,36	14,7 ± 0,02	0,14	16,4 ± 0,01	0,06
Tens 5 m	16,5 ± 0,01	0,36	14,6 ± 0,02	0,14	16,3 ± 0,01	0,06
Tens 7 m	16,5 ± 0,01	0,36	14,6 ± 0,01	0,07	16,3 ± 0,01	0,06
Tens 10 m	16,5 ± 0,01	0,36	14,5 ± 0,01	0,07	16,3 ± 0,01	0,06

De forma similar a los resultados obtenidos tras la preactivación con vasopresina, las cifras de desviación estándar evidenciaron poca dispersión de los datos; sin embargo, los estadígrafos t calculados no fueron significativos ($p > 0,05$) para concentraciones del 7 y 10 %.

El p-clorofenol produjo igualmente inhibición del músculo liso vascular tras la preactivación con solución Krebs $K^+=80$ como se observa en la Fig. 2.



A diferencia de la preactivación con vasopresina, la relajación vascular fue discreta, no superó el 10 % al final del estudio con ninguna de las soluciones empleadas, y prácticamente fue nula a concentración del 3 %.

DISCUSIÓN

La principal función del músculo liso vascular (MLV) es la regulación de la presión arterial, la cual depende de la fuerza impulsora del corazón y la resistencia miogénica o tono vascular. Este último, según Aiello⁽¹⁶⁾ y Syed,⁽¹⁷⁾ modulado sobre la base de cambios en el ciclo contracción-relajación, determinado de forma primaria por la concentración intracelular de calcio $[Ca^{2+}]_i$ y mantenido por la dinámica de los canales de calcio operados por voltaje tipo L, tipo T, así como por cuatro canales de potasio: K_{ir} (rectificador anómalo), K_{ATP} (sensible a ATP), $K_{Ca^{2+}}$ (activado por calcio) y el K_{dr} (rectificador tardío).

Los anillos de aorta abdominal al ser preactivados inicialmente con ADH 10^{-8} mol/L, experimentaron un estado de "máxima contracción" como resultado de la apertura integrada de cuatro clases de canales de calcio (Ca^{2+}) operados en el sarcolema. Dichos canales, caracterizados en investigaciones como las de Cheng,⁽¹⁸⁾ Jensen⁽¹⁹⁾ y Feng⁽²⁰⁾ incluyen: los de tipo L abiertos por voltaje, de reservorios (IP_3 y Rianodina), de potencial transitorio o abiertos por estiramiento (TRPV) y de receptores inotrópicos ($AVPR_{1A}$). Complementa este proceso de vasoconstricción, la inhibición de los canales de potasio anteriormente mencionados.

La relajación del vaso creciente que experimentó el MLV arterial en función del tiempo y la concentración del 4-clorofenol (figura 1) podría estar determinada por la conjugación de dos mecanismos de acción: los clorofenoles al desacoplar la fosforilación oxidativa de la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial como afirman Carey⁽²⁾ y Ge,⁽⁷⁾ reducen la producción de trifosfato de adenosina (ATP) por debajo de un valor crítico de 1 mol/L. El incremento del difosfato de adenosina (ADP) activa los canales de potasio sensibles a ATP, produce una salida significativa de iones potasio al exterior, que conlleva a la hiperpolarización del sarcolema, bloqueo de los canales de calcio, reducción de la concentración intracelular de este ion e inhibición de los ciclos de puentes cruzados de actina-miosina, produciendo relajación muscular y vasodilatación.

Autores como Amado Piña⁽²¹⁾ confirma la teoría anterior, y añade que la actividad desacoplante es diferente según la estructura del derivado fenólico, y que al parecer está asociado a la capacidad del grupo hidroxilo fenólico (OH^-) de disociarse al pH de la membrana mitocondrial y actuar como grupo protonóforo, dado que los sustituyentes influyen en el valor del pKa.

En la homeostasis vascular como describe Cantú,⁽²²⁾ el sistema de la gran familia del citocromo P_{450} (CYP450), enzimas ancladas a la membrana celular y que contienen un grupo hemo en su estructura, catalizan la conversión de ácidos grasos, como el Ácido Araquidónico (AA) en derivados epoxidados, ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), e hidroxilados, ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs).

En el endotelio vascular el AA es convertido a EETs con acción antiinflamatoria y antiagregante plaquetaria mientras que en el MLV es hidroxilado y convertido en 20-HETE con acción vasoconstrictora.⁽²²⁾ De esta manera, la producción endotelial equilibrada de ambos metabolitos mantiene el tono vascular, cooperando junto a la producción de Óxido Nítrico (ON), Prostaglandina I_2 (PGI_2 , Prostaciclina) y Endotelina-1.

Tras el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ potenciado por la acción de la ADH, el 4-CF podría actuar también como agonista a nivel endotelial y potenciar la producción de los ácidos 5, 6 y 11,12-eicosatrienoicos por activación de

las monoxigenasas CYP2C y CYP2J dependientes de oxígeno y NADPH.⁽²²⁾ Ambos EETs actuarían como factores hiperpolarizantes del endotelio (EDHF) e independientes de ON y PGI₂, produciendo la hiperpolarización de la célula endotelial por incremento del flujo de iones K⁺ al exterior (espacio mioendotelial) a través de K_{Ca}²⁺, la transmisión de dicha hiperpolarización a la célula muscular lisa vascular (vía uniones gap), proporcionando una vía eléctrica de baja resistencia y cuya presencia en la pared vascular se incrementa al disminuir el diámetro de la arteria, para finalmente producir relajación del MLV al activar canales de K⁺ y/o la bomba ATPasa sodio-potasio (Na⁺-K⁺-ATPasa).⁽²³⁾

En condiciones de hiperpotasemia [K⁺] e > 5 meq/L como la inducida con solución Krebs (K⁺=80 mmol/L), concentraciones del 3 % de 4-Clorofenol (figura 2), fueron incapaces de permitir la apertura de suficientes canales de potasio en función del tiempo para revertir el estado de “máxima contracción” producida, ya que en estas condiciones se produce una disminución del gradiente de iones potasio desde el interior de la membrana por incremento de su concentración en el líquido extracelular (LEC). Los canales de calcio no son bloqueados de manera efectiva por los iones potasio y persiste la vasoconstricción inducida en el tiempo por incremento de la [Ca²⁺]_i.

Al aumentar las concentraciones (7-10 %), una mayor cantidad de canales de K_{ATP}⁺ y KCa²⁺ son activados en el tiempo, se produce hiperpolarización con la consiguiente relajación vascular y vasodilatación resultante.

Al comparar los valores promedios de tensión registrados en los diferentes intervalos de tiempo, con los de la tensión base inicial en ambas preactivaciones, se comprobó que existieron de modo general diferencias significativas a un intervalo de confianza del 95 %, lo que evidencia que el 4-clorofenol produce relajación del vaso y modifica la tensión muscular en función del tiempo y la concentración.

Los resultados demuestran la necesidad de estandarizar el uso de medicamentos que contengan este agente antiséptico en Estomatología, pues a pesar de que son bien conocidos sus efectos bactericidas, se tiene poca información relacionada con sus acciones sobre el músculo liso vascular, así como su implicación en la regulación del flujo sanguíneo local; no solo en condiciones fisiológicas, sino también fisiopatológicas como la inflamación.

Téngase en cuenta además, que estas sustancias colocadas dentro del conducto radicular durante los tratamientos pulporradiculares, difunden hacia los tejidos adyacentes a la raíz dentaria (periapicales), con potencialidad para ejercer efectos locales y sistémicos.

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.

CONCLUSIONES

El p-clorofenol indujo *in vitro*, relajación de la vasculatura lisa de anillos de aorta abdominal en ratas Wistar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Igbinsola EO, Olaniran AO. Clorofenoles y otros derivados de riesgo medioambiental. Quimiosfera [Internet]. 2011 [Citado 07/11/2020];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 24/11/2020]. 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 24/11/2020]. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs107.html
4. Drugbank Online. Paraclorofenol [Internet]. Vancouver: Educe Design & Innovation Inc; 2016 [Citado 24/11/2020]. 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 24/11/2020]. Disponible en: 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 24/11/2020];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 24/11/2020];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. In: Soto Hernandez M, Palma Tenango M, García Mateos MR, eds. Phenolic compounds - natural sources. Importance and Applications [Internet]. London: IntechOpen; 2017.p.419-43 [Citado 24/11/2020]. 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 lignocelulósico de desecho: efecto de la concentración del agente activante. Afinidad [Internet]. 2017 [Citado 24/11/2020];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 Especialidad Odontología]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja; 2018 [Citado 24/11/2020]. 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*. Revista Odontológica Basadrina [Internet]. 2019 [Citado 24/11/2020]; 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 Intra canal Medicaments: A Review. Journal of Dental and Medical Sciences [Internet]. 2019 [Citado 24/11/2020];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 24/11/2020]. 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 01/04/2021];17(3):[Aprox. 2p.]. 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 01/04/2021];85(4):208-21. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84032>
16. Aiello EA. Canales de potasio (K+) y Calcio (Ca²⁺) en el músculo liso vascular. En: Gómez Llambi H, Piskorz D, eds. Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica [Internet]. Buenos Aires: Inter-Médica; 2016 [Citado 24/11/2020]. Disponible en <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.019.pdf>
17. Syed AU, Le T, Navedo MF, Nieves Cintrón M. Canales iónicos y su regulación en el músculo liso vascular. En: Kaneez FS, ed. Comprensión básica y clínica de la microcirculación [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [Citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/basic-and-clinical-understanding-of-microcirculation/ion-channels-and-their-regulation-in-vascular-smooth-muscle>
18. Jensen LJ, Nielsen MS, Salomonsson M, Sorensen ChM. T-type Ca²⁺ channels and autoregulation of local blood flow. Journal Channels [Internet]. 2017 [Citado 26/11/2020];11(3):183-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5463881/>
19. Cheng W. Canales TR: desde la distribución hasta el montaje. En: Kaneez FS. Canales de iones en la salud y la enfermedad [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [Citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/ion-channels-in-health-and-sickness/trp-ion-channels-from-distribution-to-assembly>
20. Feng T, Kalyanamoorthy S, Bakarat K. Canales de calcio tipo L: estructura y funciones. En: Kaneez FS. Canales de iones en la salud y la enfermedad [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [Citado 01/04/2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/ion-channels-in-health-and-sickness/l-type-calcium-channels-structure-and-functions>
21. Amado Piña D. Degradación de contaminantes fenólicos en agua, mediante el acoplamiento de procesos de oxidación avanzada (POA's) [Tesis Doctorado en Ciencias Ambientales]. México: Universidad Autónoma del Estado México; 2018 [Citado 26/11/2020]. Disponible en: http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/95074/TESIS_2018_DEYSI_biblioteca.pdf?sequence=1
22. Cantú SM, Lee HJ, Donoso A, Puyó AM, Peredo HA. El ácido araquidónico y sus derivados: generalidades de los prostanoïdes en relación con procesos inflamatorios. Ciencia e Investigación [Internet]. 2017 [Citado 01/04/2020];67(4):[Aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://aargentnapciencias.org/wp-content/uploads/2018/01/RevistasCel/tomo67-4/1-cei67-4-2.pdf>
23. Prieto Ocejo D, García Sacristán A. Citocromo P450 y función vascular. En: Monografías: Citocromo P450 [Internet]. España: Real Academia Nacional de Farmacia de España; 2004 [Citado 26/11/2020]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/bf56/f4d7faf29ec0000fcd2b74715340233b9abc.pdf>

Conflicto de intereses

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

Contribución de autoría

Oscar Rodríguez Reyes: conceptualización; análisis formal; investigación; metodología; validación; visualización; redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición.

Thomas K. Noack: conceptualización; análisis formal; adquisición de fondos; metodología; administración del proyecto; recursos; supervisión; validación.

Robert Patejdl: conceptualización; análisis formal; metodología; administración del proyecto; recursos; validación.

Ramón Enrique García Rodríguez: análisis formal; visualización; redacción – borrador original; redacción-revisión y edición.

Martha Elena Fajardo Puig: redacción – borrador original; redacción-revisión y edición.

Nancy Leonor Ambruster Sánchez: redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.