



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA

FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA

Dependencia de endotelio vascular del efecto de Paraclorofenol 7 % sobre el músculo liso vascular arterial

Oscar Rodríguez Reyes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3042-9153>

Robert Patejdl² <https://orcid.org/0000-0003-4587-4054>

Thomas K. Noack³ <https://orcid.org/0000-0002-1588-0616>

Ramón Enrique García Rodríguez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6585-7238>

Ana Ibis Bosch Nuñez⁵ <https://orcid.org/0000-0001-5404-9983>

Martha Elena Fajardo Puig⁶ <https://orcid.org/0000-0003-2437-6996>

¹Máster en Atención de Urgencias Estomatológicas. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor auxiliar. Investigador agregado. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

²Doctor en Ciencias Médicas. Médico Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff. Facultad de Medicina. Universidad de Rostock. Alemania.

³Doctor en Ciencias Médicas. Médico Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Profesor titular. Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff. Facultad de Medicina. Universidad de Rostock. Alemania.

⁴Doctor en Ciencias Médicas. Médico. Especialista de Segundo Grado en Embriología. Profesor titular. Facultad de Estomatología. Universidad. Santiago de Cuba, Cuba.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

⁵Máster en Medicina Natural en la atención integral al paciente. Doctora en Estomatología. Especialista de Segundo Grado en Farmacología. Profesora auxiliar. Investigadora agregada. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

⁶Doctora en Estomatología. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora auxiliar. Facultad de Estomatología. Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: el paraclorofenol o 4-clorofenol, constituye el agente antiséptico principal de los medicamentos Camphenol Plus y Cresophene, derivados clorofenólicos empleados de forma habitual como cura medicamentosa temporal entre sesiones durante los tratamientos pulporradiculares en Estomatología. Son escasos los estudios en relación con sus efectos sobre el músculo liso vascular y la participación del endotelio en los mismos.

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

Método: se realizó una investigación experimental preclínica, utilizando 12 anillos de aorta abdominal de ratas Wistar con endotelio vascular íntegro. Las preparaciones realizadas se colocaron en baño de órganos, registrándose la tensión desarrollada por el músculo liso tras la adición de acetilcolina, así como de soluciones de p-clorofenol al 7 % durante diferentes intervalos de tiempo. La dependencia entre ambas tensiones se determinó a través de un modelo de regresión lineal simple.

Resultados: tras la preactivación con solución Krebs concentrada de iones potasio, la adición de 10 μ l de acetilcolina y paraclorofenol 7 %, indujeron vasorrelajación significativa de la musculatura lisa. El modelo de regresión lineal elaborado demostró la dependencia entre las variables tensión producida por acetilcolina y tensión producida por el fármaco al décimo minuto.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

Conclusiones: el p-clorofenol 7 %, produjo in vitro, un efecto vasorrelajante sobre la musculatura lisa de anillos de aorta abdominal, dependiente de endotelio y a partir de un factor relajante o hiperpolarizante derivado del mismo.

Palabras clave: VASODILATACIÓN; MÚSCULO LISO VASCULAR; TENSIÓN MUSCULAR; ACETILCOLINA; PARACLOROFENOL

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, son disímiles los agentes químicos que han sido empleados como cura medicamentosa temporal durante los tratamientos pulporradiculares en Estomatología. Se destacan entre ellos los compuestos fenólicos y sus derivados; tales como: eugenol, paraclorofenol, paraclorofenol alcanforado, cresatina o acetato de metacresilo, cresol, creosota y timol. Son colocados en el interior de los conductos dentarios radiculares mediante una punta de papel impregnada en ellos, o la colocación en la cámara pulpar de una pequeña bolilla de algodón estéril embebida en el medicamento.⁽¹⁾

Uno de los antisépticos y antimicrobianos más utilizados en Estomatología en Cuba, y a nivel internacional en los tratamientos de endodoncia, lo constituye el paraclorofenol o 4-clorofenol (PCF, 4-CF), caracterizado según el sitio web Drugbank, como una sustancia orgánica cristalina de color blanco con fuerte olor a fenol, ligeramente soluble en agua en dependencia del isómero aunque más densa que ésta.⁽¹⁾

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, Dentofar, entre otras.

Investigaciones como las de Rodríguez,⁽¹⁾ Pedraza⁽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



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

difusión a través de los conductos radiculares secundarios y túbulos dentinarios, e igualmente, sus vapores 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.

Por su parte, Rincón-Silva y cols.⁽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.

Un estudio realizado por Low y cols.⁽⁶⁾ demostró que el 4-cloro-3-etil-fenol, derivado fenólico clorado, deprime la respuesta contráctil muscular lisa vascular 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 bibliografía consultada, 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 vasorrelajante dependiente o no del endotelio vascular no están dilucidados, situación que constituye el problema científico de la presente investigación. Motivados por lo antes planteado, los autores proponen como objetivo, determinar in vitro, la dependencia de endotelio vascular del efecto de soluciones de paraclorofenol 7 % sobre el músculo liso vascular arterial.

MÉTODO

Se realizó una investigación experimental preclínica en el Instituto de Fisiología Oscar Langerdorff, Universidad de Rostock, Alemania, entre octubre y diciembre de 2018, para determinar in vitro la



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

dependencia de endotelio vascular del efecto de soluciones de paraclorofenol 7 % sobre el músculo liso vascular arterial.

La unidad de análisis la conformaron segmentos de la porción superior de aorta abdominal de ratas Wistar (ambos sexos, peso entre 200-250 gramos y sacrificadas mediante decapitación previa anestesia con pentobarbital sódico a razón de 100 mg/kg). Mediante un muestreo probabilístico aleatorio simple se seleccionó una muestra (n=8).

Cada segmento de aorta abdominal fue seccionado en 3 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. A todos los anillos, empleando un microscopio óptico estereoscópico, se les realizó un corte helicoidal cuidadoso para la preservación de la integridad del endotelio vascular y de las células del 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 preactivación 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 10 μ l de acetilcolina (10^{-6} mol/L). Se registró al minuto seis.
4. Tensión inducida por solución de paraclorofenol 7 %: tensión alcanzada por el músculo liso vascular (previamente activado con sustancias vasoactivas), tras la adición de 10 μ l 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*, BIOPAC™] 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



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

estandarizó dicha tensión mediante un peso de tracción de 1 g, realizando ajustes de calibración y, para garantizar su estabilidad, los anillos se lavaron con solución Krebs cada 15 minutos durante una hora.

Para medir la TBI, se realizó preactivación con solución Krebs concentrada en iones potasio ($K^+ = 80$ mmol/L) hasta alcanzar la máxima constricción (meseta). Luego, se adicionó 10 μ l de acetilcolina para medir la tensión inducida por dicha sustancia. Seguidamente, para medir la tensión inducida por PCF, se adicionó 10 μ l de solución del fármaco al 7 %, utilizando como solvente orgánico el dimetilsulfóxido (DMSO). Dicho solvente fue utilizado previamente en el grupo control de muestras biológicas, donde se comprobó que no ejerció ninguna acción sobre el músculo liso vascular.

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*. 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 vasorrelajación del músculo liso vascular inducido por acetilcolina y PCF 7 % al minuto seis y diez, respectivamente, se calculó mediante la expresión matemática:

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

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 0,05. Para la determinación de la existencia o no de correlación entre las variables tensión inducida por acetilcolina y tensión inducida por PCF 7 % a los diez minutos, 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 con el fin de predecir la existencia o no de dependencia entre las mismas. ⁽⁷⁾ Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

Este trabajo, constituye parte de resultados de la investigación doctoral del primer autor, 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, 2018. 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 10 μ l de Ach 10^{-6} mol/L y 10 μ l de p-clorofenol 7 % en el tiempo, se ilustran en la figura 1.

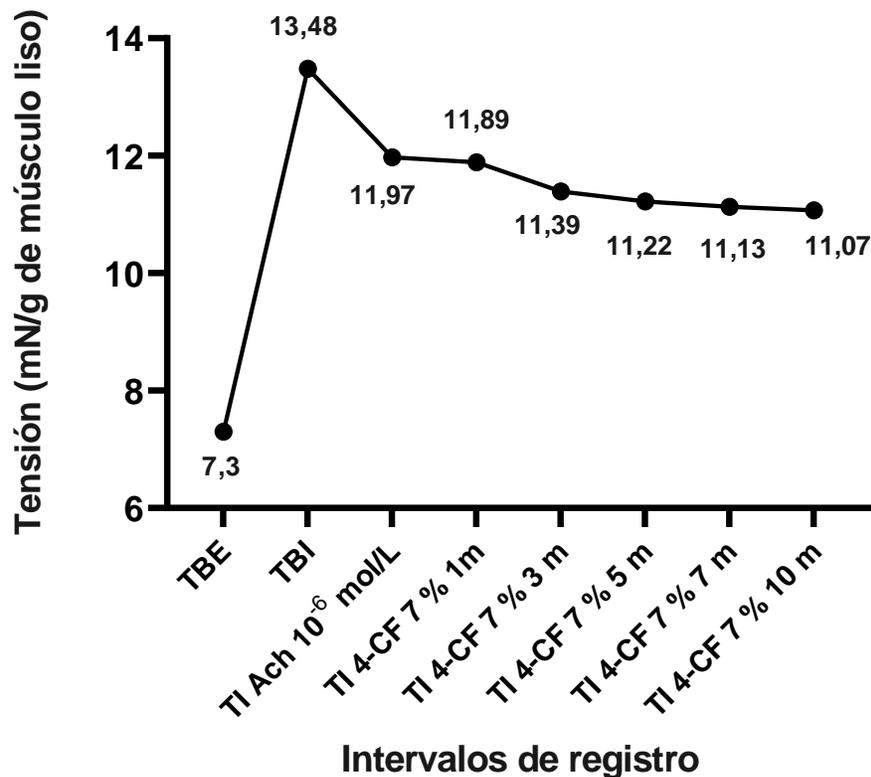


Figura 1. Tensiones registradas en el músculo liso vascular bajo la acción de acetilcolina 10^{-6} mol/L y soluciones de 4-clorofenol al 7 % según tiempo (TI Ach-tensión inducida por acetilcolina; TI 4-CF 7 %-tensión inducida por paraclorofenol 7 %, m-minutos)



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

Se pudo constatar que, 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 fármaco, 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.

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 Rho de Spearman = 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 (figura 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.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

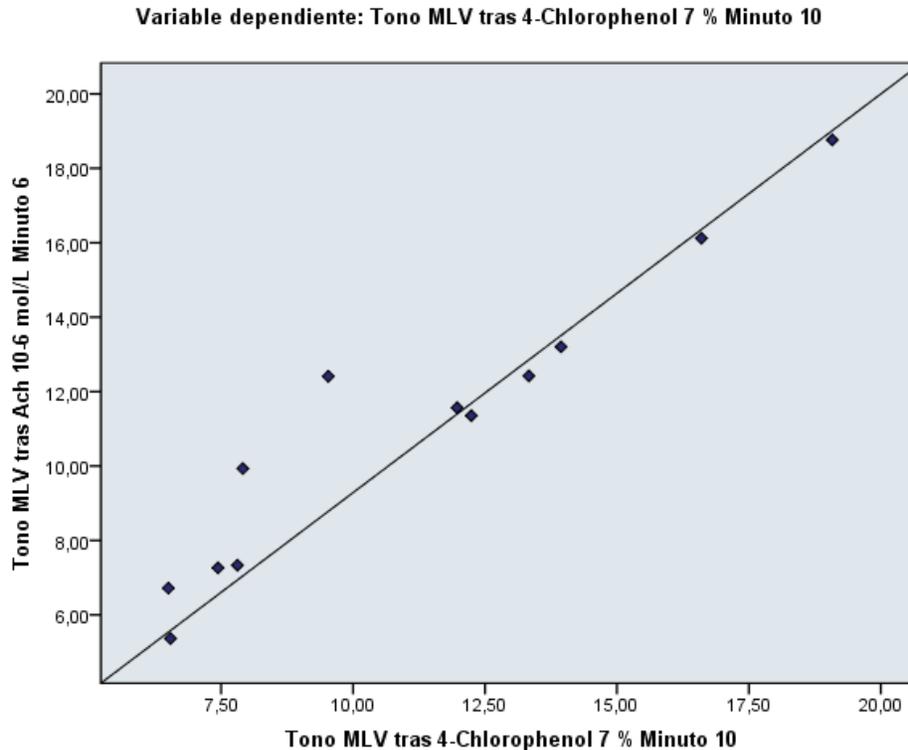


Figura 2. Correlación lineal entre tensión inducida por acetilcolina y tensión inducida por 4-clorofenol 7 % al minuto 10

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

Tensión Inducida por 10 μ l de 4-Clorofenol 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^{-6} mol/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 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



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

de un factor o factores producidos llamados en su conjunto factor relajante derivado de endotelio (EDRF).

Marcelo⁽⁸⁾ 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 y cols.⁽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 Ca²⁺- calmodulina dependiente de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y la producción de ON. Este ON producido por el endotelio, difunde a las células de músculo liso vascular, donde estimula la guanilciclasa, promueve la apertura de canales de potasio subordinados a Ach (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,⁽¹¹⁻¹⁶⁾ 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.

Algunos autores⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ 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, pero 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).



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

Las pruebas de Wilcoxon de los rangos con signos, permitió a los autores de la investigación afirmar con un margen de error del 5 %, que PCF al 7 % produce una vasorrelajación significativa del músculo liso vascular tras la preactivación con $K^+=80$, hecho a tener 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 durante el manejo terapéutico del conducto dentario radicular infectado.

El modelo de regresión lineal mostró que la correlación entre las dos variables fue positiva y muy fuerte; por su parte, el coeficiente de determinación evidenció que el 93 % de los cambios o variaciones de la variable dependiente (tensión inducida por PCF 7 % al minuto 10) pueden ser explicados por cambios en la variable independiente, en este caso, tensión inducida por acetilcolina al sexto minuto.

Los hallazgos observados, demuestran que la variación de tensión del músculo liso de anillos de aorta abdominal producida por adición de 10 μ l de acetilcolina (Ach) 10^{-6} mol/L, puede predecir de forma significativa, la variación de tensión producida por igual dosis de paraclorofenol al 7 %, tras preactivación de los anillos con solución Krebs $K^+=80$. Se corrobora de esta forma, la posible implicación del endotelio vascular y el factor de relajación endotelial (EDRF), en el efecto vasorrelajante producido por el paraclorofenol 7 %.

CONCLUSIONES

Se concluye que soluciones de 4-clorofenol al 7 %, producen 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. Rodríguez-Guerrero ME. Estudio comparativo in vitro del efecto antibacteriano entre tres sustancias utilizadas como medicamento intraconducto contra cepas de *Enterococcus faecalis*. [Internet]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja; 2018 [citado 21 Nov 2020]. Disponible en:



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

- <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/20688/1/Tesis%20Marlon%20Rodriguez%20Guerrero.pdf>
2. Pedraza-Maquera KI. Medicación intraconducto frente al *Enterococcus faecalis*. Revista Odontológica Basadrina [Internet]. 2019 [citado 18 Nov 2020];3(2):49-55. Disponible en: <http://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rob/article/view/893>
 3. Himadri P, Arpita S, Lopamoodra D, Subrahata H, Subir S. Application of Intracanal Medicaments: A Review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) [Internet]. 2019 [citado 19 Nov 2020];18(1):14-21. Disponible en: <https://iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol18-issue1/Version-3/B1801031421.pdf>
 4. Canalda C. Medicación intraconducto. En: Canalda C, Brau E, editores. Endodoncia. Técnicas clínicas y Bases científicas [Internet]. España: Editorial Masson; 2019 [citado 21 Nov 2020]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/endodoncia-tecnicas-clinicas-y-bases-cientificas/#more-139329>
 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 [Internet]. Jun 2017 [citado 21 Nov 2020];74(578):112-23. 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. British Journal of Pharmacology (BJP) [Internet]. Feb 2019 [citado 18 Mar 2021];122(3):504-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701389>
 7. Goss-Sampson MA. Análisis estadístico con JASP: una guía para estudiantes [Internet]. Barcelona: 2019 [citado 18 Mar 2021]. Disponible en: <http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/102926/6/An%C3%A1lisis%20estad%C3%ADstico%20con%20JASP%20una%20gu%C3%ADA%20para%20estudiantes.pdf>



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

8. Marcelo-Campos D. Óxido Nítrico. Fisiología y Farmacología. Rev. Arg. Anest [Internet]. 2001 [citado 20 Mar 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 y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ra Edición [Internet]. 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 J. Farmacología general del sistema nervioso autónomo. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 6ta Ed. Editorial [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2014. Disponible en: <https://booksmedicos.org/farmacologia-humana-5a-edicion-jesus-flores/#more-50295>
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. Revista de Educación Bioquímica (REB) [Internet]. 2020 [citado 21 Mar 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 [Internet]. Dic 2017 [citado 18 Mar 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 Physiologica [Internet]. 2017 [citado 20 Mar 2021];219(1):152-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apha.12649>
14. Vives-Guerrero C. Papel biológico del óxido nítrico [Intenet]. España: Universidad Complutense; 2018 [citado 21 Mar 202]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CARLOS%20VIVES%20GUERRERO.pdf>
15. Fernández-Agudelo S, Zeledón-Corrales N, Rojas-Jara A. Rol del óxido nítrico en la fisiopatología del ictus cerebral. Revista Médica Sinergia [Internet]. Ene 2020 [citado 21 Mar



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

- 2021];5(1): Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/339/707?inline=1>
16. Prieto-Ocejo D. Reactive oxygen species: role in vascular function and in metabolic disease-associated endothelial dysfunction. An Real Acad Farm [Internet]. 2019 [citado 10 Mar 2021];89(4):288-300. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/346966600_Reactive_oxygen_species_role_in_vascular_function_and_in_metabolic_disease-associated_endothelial_dysfunction
17. Syed AU, Thanhmai L, Navedo MF, Nieves CM. Canales iónicos y su regulación. Intech Open [Internet]. Oct 2019 [citado 5 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/ion-channels-and-their-regulation-in-vascular-smooth-muscle>
18. Bergantin LB. The Control of Vascular Smooth Muscle Tone: Concepts Coming from Ca²⁺ and cAMP Signalling. J Thrombo Cir [Internet]. 2018 [citado 5 Sep 2020];4:1000e111. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/the-control-of-vascular-smooth-muscle-tone-concepts-coming-fromca2-and-camp-signalling-2572-9462-1000e111.pdf>
19. Aiello EA. Canales de potasio y calcio en el músculo liso vascular. En: Colectivo de autores. Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) [Internet]. 2017. [citado 5 Sep 2020]. p. 85-92. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.019.pdf>

Conflicto de intereses

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

Contribución de los autores:

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

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

Thomas K. Noack: Adquisición de fondos.



I Jornada Virtual de Estomatología 2022

Ciego de Ávila

Oscar Rodríguez Reyes: Investigación.

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

Thomas K. Noack, Robert Patejdl: Administración del proyecto.

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

Oscar Rodríguez Reyes, Ramón Enrique García Rodríguez: Visualización.

Oscar Rodríguez Reyes, Ramón Enrique García Rodríguez, Ana Ibis Bosch Nuñez, Martha Elena Fajardo Puig: Redacción, revisión y edición.