

ARTÍCULO ORIGINAL

Canales de iones potasio en la dinámica contráctil del músculo liso arterial inducida por Camphenol Plus

Potassium ion channels in Camphenol Plus-induced arterial smooth muscle contractile dynamics

Canais iônicos de potássio na dinâmica contrátil do músculo liso arterial induzida por Camphenol Plus

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

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

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

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

Recibido: 5 de diciembre de 2021

Aprobado: 22 de marzo de 2022

RESUMEN

Introducción: el Camphenol Plus es un derivado clorofenólico empleado como medicación intraconducto durante los tratamientos pulporradiculares en Estomatología. Son escasos los reportes científicos sobre el papel de los canales de iones potasio en la dinámica contráctil del músculo liso arterial inducida por dicho medicamento. **Objetivo:** determinar el papel de los canales de iones potasio en la dinámica contráctil del músculo liso arterial inducida por Camphenol Plus. **Método:** se realizó una investigación experimental preclínica en el Instituto de Fisiología "Oscar Langerdorff", Facultad de Medicina, Universidad de Rostock, Alemania, entre octubre y diciembre de 2018, con el empleo de 30 anillos de aorta obtenidos de 10 ratas Wistar (n=10). Las preparaciones biológicas se colocaron en baño de órganos y se preactivaron con solución Krebs concentrada en iones potasio, registrándose luego la tensión desarrollada por el músculo liso

vascular tras la adición de soluciones de Camphenol Plus durante diferentes intervalos de tiempo. Se utilizaron las pruebas de Wilcoxon y U de Mann-Whitney. **Resultados:** el 31,4 % de la musculatura lisa vascular se relajó por acción del Camphenol Plus tras la preactivación con solución Krebs concentrada en iones potasio. El mayor descenso del tono vascular se produjo con el uso de soluciones del medicamento al 7 % entre el primer y tercer minutos. **Conclusiones:** el efecto vasorrelajante *in vitro* producido por Camphenol Plus sobre el músculo liso arterial está mediado por canales de iones potasio sensibles a voltaje, a calcio y a trifosfato de adenosina del endotelio vascular y el sarcolema.

Palabras clave: músculo liso vascular; tensión muscular; vasodilatación; baño de órganos; medicación intracanal; iones potasio; Camphenol Plus



ABSTRACT

Introduction: Camphenol Plus is a chlorophenolic derivative commonly used as an intra – duct medication for pulporadicular treatments in Dentistry. Scientific reports about the use of this medication on the role of potassium ion channels in the contractile dynamics of induced arterial smooth muscle are low. **Objective:** to determine the role of potassium ion channels in the contractile dynamics of Camphenol Plus - induced arterial smooth muscle. **Method:** a preclinical experimental investigation was performed at the "Oscar Langerdorff" Institute of Physiology, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany, between October and December 2018. A total of 30 aortic rings obtained from 10 Wistar rats (n=10) were used. The biological preparations were placed in an organ bath and preactivated with Krebs solution concentrated in potassium ions, afterwards it was recorded the tension developed by the vascular smooth muscle after applying the Camphenol Plus solutions in different time intervals. The Mann-Whitney U test and Wilcoxon test were applied. **Results:** the 31.4% of vascular smooth muscle was relaxed by the effect of Camphenol Plus after preactivation with Krebs solution concentrated in potassium ions. The greatest decrease in vascular tone occurred between the first and third minutes after the use of the drug solutions prepared at 7%. **Conclusions:** the in vitro vasorelaxant effect produced by the Camphenol Plus medication on arterial smooth muscle is mediated by the potassium ion channels sensitive to voltage, calcium and the adenosine triphosphate of the vascular endothelium and sarcolemma.

Keywords: vascular smooth muscle; muscle tension; vasodilatation; organ bath; intracanal medication; potassium ions; Camphenol Plus

RESUMO

Introdução: Camphenol Plus é um derivado clorofenólico utilizado como medicação intracanal durante tratamentos pulporradiculares em Estomatologia. Existem poucos relatos científicos sobre o papel dos canais iônicos de potássio na dinâmica contrátil do músculo liso arterial induzida pela referida droga. **Objetivo:** determinar o papel dos canais iônicos de potássio na dinâmica contrátil do músculo liso arterial induzida por Camphenol Plus. **Método:** uma investigação experimental pré-clínica foi realizada no Instituto de Fisiologia "Oscar Langerdorff" da Faculdade de Medicina da Universidade de Rostock, Alemanha, entre outubro e dezembro de 2018, utilizando 30 anéis aórticos obtidos de 10 ratos Wistar (n=10). As preparações biológicas foram colocadas em banho de órgãos e pré-ativadas com solução de Krebs concentrada em íons potássio, registrando-se então a tensão desenvolvida pelo músculo liso vascular após a adição de soluções de Camphenol Plus em diferentes intervalos de tempo. Foram utilizados os testes U de Wilcoxon e Mann-Whitney. **Resultados:** 31,4% da musculatura lisa vascular relaxada pela ação do Camphenol Plus após pré-ativação com solução de Krebs concentrada em íons potássio. A maior diminuição do tônus vascular ocorreu com o uso de soluções medicamentosas a 7% entre o primeiro e o terceiro minutos. **Conclusões:** o efeito vasorrelaxante in vitro produzido pelo Camphenol Plus no músculo liso arterial é mediado por canais de íons de potássio sensíveis à voltagem, trifosfato de cálcio e adenosina do endotélio vascular e do sarcolema.

Palavras-chave: músculo liso vascular; tensão muscular; vasodilatação; banho de órgãos; medicação intracanal; íons de potássio; Camphenol Plus

Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Reyes O, Patejdl R, Noack TK, Bosch-Nuñez AI. Canales de iones potasio en la dinámica contráctil del músculo liso arterial inducida por Camphenol Plus. Rev Inf Cient [Internet]. 2022 [citado día mes año]; 101(2):e3740. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3740>



INTRODUCCIÓN

Uno de los antisépticos empleados en Estomatología desde el pasado siglo y que mantiene su uso aunque restringido en la actualidad, lo constituye el Camphenol Plus (CP), mezcla constituida por 4-clorofenol (paraclorofenol), dexametasona, timol y alcanfor. Es un líquido oleoso, de color ámbar y con un olor penetrante característico.⁽¹⁾

El paraclorofenol alcanforado (PCFA), principal agente activo de CP, constituye un derivado fenólico efectivo contra la variedad de microorganismos presentes en los conductos dentarios radiculares infectados y estrechos, con gran poder biocida cuando se mezcla con otros fármacos como el hidróxido de calcio. No obstante, se le han señalado algunos inconvenientes que han limitado su uso como los enumerados por Canalda, *et al.*⁽²⁾: es citotóxico sobre los fibroblastos pulpares humanos, inhibe el ácido desoxirribonucleico celular (ADN) de una manera dependiente de la concentración, causa una inflamación significativa después de 24 horas de aplicado, actúa básicamente por contacto y su efecto se neutraliza en presencia de materia orgánica como sangre o pus.

Abd Gami, *et al.*⁽³⁾ expresan que el fenol y sus derivados son irritantes para la piel incluso en solución diluida. Pueden causar necrosis, estimulación transitoria del sistema nervioso central y depresión que puede llevar al coma. Se pueden acumular en bazo, riñón, hígado, corazón, cerebro y tejido adiposo, lo que afecta la homeostasis de dichos órganos.

Ambikathanaya⁽⁴⁾ y Tingting, *et al.*⁽⁵⁾ coinciden en que los compuestos fenólicos al incrementar sus concentraciones en los líquidos extracelulares, penetran al interior de las células y son capaces de desacoplar la fosforilación oxidativa de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, lo que causa disrupción en los mecanismos de obtención de energía (ATP), producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), además, de producir la peroxidación de lípidos de la membrana plasmática por activación del sistema citocromo P450.

Aunque la literatura contiene numerosos estudios sobre las características y acción del Camphenol Plus con base en el paraclorofenol alcanforado sobre los microorganismos, son pocos los reportes científicos de su efecto sobre el endotelio vascular, la musculatura lisa y la regulación del flujo sanguíneo local. Este último, como proceso fisiológico imprescindible para el control de los diferentes eventos morfofuncionales que tienen lugar en la expresión de los signos clínicos de las diferentes afecciones pulporradiculares, y que pueden retardar o impedir la cura de estas.

Lo anterior se sustenta en lo planteado por Canalda, *et al.*⁽²⁾, al aseverar que cuando el medicamento se deposita en el interior de los conductos dentarios radiculares su efecto no se limita a ellos. Se ha demostrado su distribución sistémica al difundir hacia los tejidos adyacentes por el ápice radicular, detectándose en sangre y orina, aunque se desconoce la posible repercusión de estos hallazgos en el organismo.

En estudios recientes como el de Rodríguez, *et al.*⁽⁶⁾, se comprobó que 10 µL de Camphenol Plus entre el 3 % y 10 % de sus concentraciones originales, producen *in vitro* un marcado efecto vasorrelajante en vena porta de ratas Wistar, que se incrementa en función de la concentración y el tiempo de aplicación,



con posible participación del endotelio vascular y factores relajantes o hiperpolarizantes derivados del mismo. Se precisó, además, que el incremento de la concentración extracelular de iones calcio revierte parcialmente los efectos inhibitorios del medicamento, indicando un efecto directo sobre el influjo de este ion a través de la membrana endotelial y el sarcolema.

A pesar de que autores como Syed, *et al.*⁽⁷⁾, Bergantin⁽⁸⁾ y Aiello⁽⁹⁾, han profundizado en el funcionamiento de los canales de iones de potasio en la musculatura lisa vascular, así como su control por agonistas endógenos y algunos fármacos, son escasos los artículos científicos que citan el vínculo de estos canales con el mecanismo de acción de los fenoles clorados empleados en la terapéutica endodóntica, razón que constituyó el problema científico de la investigación y la principal motivación para su realización. Por lo expresado con anterioridad, los autores se proponen como objetivo: determinar el papel de los canales de iones potasio en la dinámica contráctil del músculo liso arterial inducida por Camphenol Plus.

MÉTODO

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

El universo lo constituyeron arterias aortas de ratas Wistar de ambos sexos con un peso entre 200-250 g. A través de un muestreo probabilístico aleatorio simple, se seleccionó una muestra (n=10).

Cada arteria fue seccionada en tres anillos concéntricos de aproximadamente 5 mm cada uno para un total de 30, a los que con ayuda de un microscopio estereoscópico se les realizó un corte helicoidal cuidadoso preservando la integridad del endotelio y de las células de músculo liso vascular.

Se emplearon 23 anillos para el estudio experimental y 7 sirvieron como grupo de prueba o control para probar sustancias vasoactivas y soluciones del medicamento antes de la experimentación.

Para dar salida al objetivo propuesto se midieron las siguientes variables:

- a) Tensión basal espontánea (TBE): tensión alcanzada por el músculo liso vascular tras la adición en 30 mL de solución Krebs fisiológica.
- b) Tensión base inicial (TBI): tensión máxima alcanzada por el músculo liso vascular tras la preactivación con sustancias vasoactivas. Se registró al minuto 0.
- c) Tensión inducida por Camphenol Plus (TICP): tensión alcanzada por el músculo liso vascular (previamente activado con sustancias vasoactivas), tras la adición de 10 μ L de Camphenol Plus a diferentes concentraciones. Se registró al minuto 1, 3, 5, 7 y 10.

Las preparaciones obtenidas para el registro de la TBE fueron colocadas 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), a 36,5 °C, manteniendo un suministro continuo de carbógeno (95 % de O₂ y 5 % de CO₂).



Luego de fijada la temperatura y perfusión gaseosa de las muestras biológicas, se procedió a estandarizar la tensión basal (1 g) y a realizar ajustes de calibración hasta comenzar el registro de la actividad contráctil espontánea (TBE). La estabilidad de la misma antes del comienzo de la experimentación con el medicamento se aseguró tras lavar las preparaciones de forma continua cada 15 minutos por espacio de 1 hora.

El registro de la TBI, se obtuvo aproximadamente a los 10 min tras preactivar los anillos con 30 mL de solución Krebs concentrada en iones potasio ($K^+=80$ mmol/L). A continuación, se añadieron 10 μ L de solución de Camphenol Plus, registrándose la tensión inducida por dicho medicamento en los diferentes intervalos de tiempo propuestos.

Las soluciones de Camphenol Plus utilizadas en el estudio fueron al 3 % y 7 %. Para la preparación de las mismas dada la naturaleza oleosa de este derivado clorofenólico, se utilizó como solvente orgánico el dimetilsulfóxido al 0,95 %. Dicho solvente en las muestras de anillos del grupo control, se comprobó que no ejerció efecto alguno sobre la dinámica espontánea del músculo liso vascular.

Los registros gráficos de la actividad contráctil espontánea e inducida se obtuvieron mediante el empleo del software LabChart 7,2 de la firma ADInstruments y 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 (\bar{X}), desviación estándar (DE), coeficiente de variación (CV) y el porcentaje como medidas de resumen.

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

$$\text{Por ciento de relajación vascular} = \frac{(\text{tensión base inicial} - \text{tensión inducida})}{(\text{tensión base inicial} - \text{tensión basal espontánea})} \times 100$$

Se compararon los valores promedios de tensión registradas en los diferentes intervalos de tiempo con los de la tensión base inicial, a través de pruebas de Wilcoxon de los rangos con signo y U de Mann-Whitney, respectivamente. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El estudio constituye resultados parciales 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.

Todos los experimentos realizados, siguieron las normas éticas alemanas relacionadas con el cuidado, uso y manejo de animales de experimentación.



RESULTADOS

Las cifras de tensiones inducidas por ambas soluciones de Camphenol Plus y registradas en el músculo liso vascular de anillos aórticos durante los diferentes intervalos de tiempo, aparecen representadas en la Tabla 1.

Como se destaca, el medicamento produjo una disminución del tono muscular proporcional al incremento de la concentración y el tiempo de aplicación. La mayor disminución de tensión se registró con el empleo de soluciones de Camphenol Plus al 7 %, con una diferencia al minuto diez de 1,7 mN/g de músculo respecto al valor observado durante la máxima vasoconstricción, y 0,8 mN con respecto a la media general para dicha concentración.

Tabla 1. Características generales de la tensión inducida por Camphenol Plus en anillos aórticos de ratas Wistar

Intervalos de tiempo	Camphenol Plus 3 %		Camphenol Plus 7 %	
	$\bar{X} \pm DE$	CV %	$\bar{X} \pm DE$	CV %
Minuto 0	11,6 \pm 0,00	0,00	13,7 \pm 0,00	0,00
Minuto 1	11,6 \pm 0,07	0,60	13,7 \pm 0,09	0,66
Minuto 3	11,2 \pm 0,05	0,45	13,1 \pm 0,07	0,53
Minuto 5	10,9 \pm 0,04	0,37	12,7 \pm 0,06	0,47
Minuto 7	10,7 \pm 0,02	0,19	12,3 \pm 0,05	0,40
Minuto 10	10,5 \pm 0,01	0,09	12,0 \pm 0,03	0,25
Media General	11,1 \pm 0,03	0,27	12,9 \pm 0,05	0,39

Fuente: Registros LabChart 7,2 de ADInstruments

Los valores de desviación estándar como del coeficiente de variación calculado para cada intervalo de tiempo en ambas soluciones, evidenciaron escasa dispersión de los datos con respecto a la media. Durante el empleo de soluciones de Camphenol Plus al 3 % como ilustra la Figura 1, las cifras tensionales registradas se situaron por debajo de la media (11,1 \pm 0,03 mN/g) a partir del 3,5 minuto (línea azul vertical discontinua). Para soluciones del derivado clorofenólico al 7 %, lo hicieron a partir del minuto 4 (línea roja vertical discontinua).

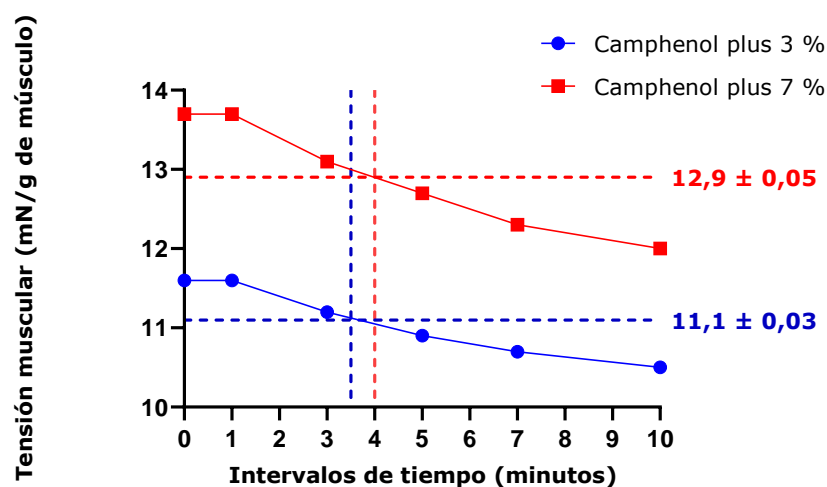


Fig. 1. Dinámica contráctil del músculo liso vascular de anillos aórticos inducida por Camphenol Plus en el tiempo.

Los efectos del Camphenol Plus en término de porcentaje de vasorrelajación son exhibidos en la Figura 2, apréciase como la relajación vascular y vasodilatación resultante se incrementaron de forma escalonada en el tiempo al incrementarse la concentración de dicho medicamento intraconducto.

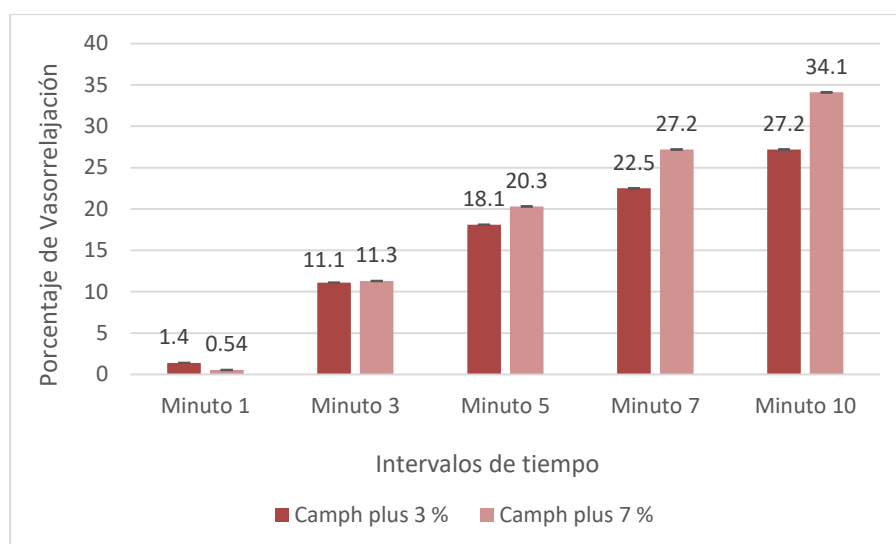


Fig. 2. Efecto del Camphenol Plus sobre el músculo liso vascular de anillos aórticos de ratas Wistar.

El tercer minuto de todos los intervalos de tiempo estudiados fue el de mayor significación; durante el mismo los valores porcentuales con el empleo de soluciones al 3 % y 7 %, se incrementaron unas 8 y 20 veces, respectivamente, en relación al minuto inicial. Al final del estudio el 34,1 % de la musculatura lisa vascular se relajó por acción del Camphenol Plus.

Las pruebas de Wilcoxon de los rangos con signos a excepción del minuto uno para ambas concentraciones, mostraron diferencias significativas al compararse los valores promedios de tensión registrados en los diferentes intervalos de tiempo, con respecto a la tensión base inicial para un intervalo de confianza del 95 % ($Z < Z_{\alpha}$, $Z < -1,96$, $p < 0,05$).

El test U de Mann-Whitney con un nivel de significación de 0,05, también reveló significación estadística al comparar las cifras promedios de tensión obtenidas entre ambas concentraciones. Constituyeron la excepción los minutos 7 y 10, donde los estadígrafos calculados superaron el valor crítico (Z Camph 3 % = -1,785 y Z Camph 7 % = -1,631; $Z > -1,96$, $p > 0,05$).

DISCUSIÓN

Las evidencias experimentales observadas en relación al efecto vasorrelajante que sobre la musculatura lisa de anillos aórticos produce Camphenol Plus *in vitro*, son a criterio de los autores del presente estudio, la integración de múltiples procesos bioquímicos y fisiológicos acoplados, donde sobresale el estrecho vínculo entre el mecanismo de acción de los derivados fenólicos clorados y los canales de iones potasio localizados en endotelio y células de músculo liso vascular.

Los clorofenoles, al desacoplar la fosforilación oxidativa de la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial como afirman Ambikathanaya⁽⁴⁾ y Tingting, *et al.*⁽⁵⁾, pueden reducir la producción de trifosfato de adenosina (ATP) por debajo de un valor crítico de 1 mmol/L.

El incremento del difosfato de adenosina (ADP) resultante, activa canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) según describen Aiello⁽⁹⁾ y Fatith⁽¹⁰⁾, lo que produce salida significativa de iones potasio al líquido extracelular, que conlleva a la hiperpolarización del sarcolema, bloqueo de los canales de calcio operados por voltaje tipo L y de potencial transitorio, reducción de la concentración intracelular de calcio e inhibición de los ciclos de puentes cruzados de actina-miosina, produciendo relajación muscular y vasodilatación.

En la homeostasis vascular como describen Cantú⁽¹¹⁾ y Prieto Ocejo⁽¹²⁾, las epoxigenasas de la familia dos del sistema citocromo P450, catalizan la conversión del ácido araquidónico en derivados epoxilados e hidroxilados: ácidos epoxieicosatrienoicos y ácidos hidroxieicosatetranoicos, ambos con importantes roles en el mantenimiento y equilibrio del tono vascular, junto a otros metabolitos como el óxido nítrico, prostaciclina y endotelina-1.

Los ácidos epoxieicosatrienoicos producidos en el endotelio vascular, poseen acción antiinflamatoria, antiagregante plaquetaria y se han sugerido según afirma Fernández⁽¹³⁾, como factores hiperpolarizantes derivados del endotelio con acción vasodilatadora.

Con el incremento de la concentración intracelular de calcio y la vasoconstricción resultante por acción de la sustancia preactivadora empleada (Krebs $K^+=80$), Camphenol Plus podría estimular la actividad de las monooxigenasas endoteliales CYP2C y CYP2J dependientes de oxígeno y del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina, peroxidar lípidos y proteínas de forma no controlada (estrés oxidativo), incrementar la producción de peróxido y sulfuro de hidrógeno, iones superóxido y otros derivados epoxilados, que actuarían en conjunto como factores hiperpolarizantes derivados del endotelio e independientes de óxido nítrico y prostaciclina.^(11,12)

La hiperpolarización de la célula endotelial, por incremento del flujo de iones potasio al espacio extracelular (entre célula endotelial y célula de músculo liso vascular) a través de canales de iones de potasio sensibles a calcio, así como la transmisión de esta a las células musculares lisas por uniones *gap*, proporciona una vía eléctrica de baja resistencia cuya presencia en la pared vascular se incrementa al disminuir el diámetro de las arterias, para finalmente producir relajación del músculo liso vascular, al activar canales de potasio y/o la bomba ATPasa sodio-potasio.^(11,12)

En condiciones de hiperpotasemia (concentración extracelular de potasio mayor de cinco miliequivalentes por litro) como la inducida con Krebs $K^+=80$, las dos soluciones empleadas del medicamento durante el minuto 1, fueron incapaces de permitir la apertura de suficientes canales de potasio en función del tiempo para revertir el estado de máxima contracción producido, hecho que explica el bajo por ciento de relajación vascular observado durante dicho intervalo de tiempo, como resultado de la disminución de la difusión de iones potasio desde el interior del sarcolema por incremento de su concentración en el líquido extracelular.



Al incrementarse el tiempo de exposición de las preparaciones en el baño de órganos al Camphenol Plus, una cantidad mayor de canales de potasio sensibles a voltaje, a trifosfato de adenosina y calcio son abiertos, produciendo hiperpolarización con la consiguiente relajación y vasodilatación resultante.

Otra vía probable que involucra a los canales de iones potasio en el efecto vasorrelajante observado en el estudio y que autores como Vanhoutte⁽¹⁴⁾ considera acertada, es el estímulo de la producción y liberación del factor relajante derivado de endotelio, conocido en la comunidad científica como óxido nítrico (ON).

La distorsión del sarcolema dentro del baño de órganos, junto a la estimulación de los canales de calcio no selectivos y dependientes de voltaje, incrementa la concentración intracelular de calcio, la activación de la sintasa de óxido nítrico endotelial constitutiva (eNOS) dependiente de calcio-calmodulina y la producción de ON.

Camphenol Plus podría actuar en la membrana del endotelio vascular como ligando, estimular receptores acoplados a proteína G, activar la vía proteína Gq-fosfolipasa C (PLC)- inositol-3-fosfato (IP3), lo que llevaría a la activación de (eNOS) y la obtención de ON.

El ON originado por el endotelio vascular según precisan autores como Paredes⁽¹⁵⁾, difunde a las células de músculo liso vascular, donde estimula la enzima guanilciclase, promueve la apertura de canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina así como el cierre de canales de calcio de tipo L mediante un mecanismo dependiente de monofosfato cíclico de guanosina, como consecuencia, se hiperpolariza el sarcolema y se produce una vasorrelajación significativa.

Las pruebas estadísticas realizadas confirmaron con un nivel de significación de 0,05, el marcado efecto relajante *in vitro* que posee Camphenol Plus sobre la musculatura lisa de anillos aórticos de ratas Wistar, al activar canales de potasio sensibles a voltaje, a calcio y trifosfato de adenosina.

Las observaciones experimentales demuestran la necesidad de estandarizar dosis de este medicamento en función de la concentración y el tiempo de aplicación para futuros estudios clínicos, por la alta probabilidad de producir *in vivo* trastornos hemodinámicos locales o generales que podrían potenciar el edema y el dolor durante los tratamientos pulporradiculares, conduciendo al fracaso terapéutico y en el peor de los casos, a la pérdida de la confianza del paciente con el tratamiento y su decisión irrevocable de extraer el diente.

Dadas las limitaciones del estudio en cuanto al número de muestras y tipo de vaso sanguíneo utilizado, se sugiere para futuras investigaciones: abarcar otros sectores vasculares más próximos al órgano dental y sus estructuras de soporte, emplear otras concentraciones del medicamento, así como profundizar en las propiedades bioeléctricas y funcionales de los canales de iones potasio en endotelio y músculo liso vascular bajo la acción de compuestos fenólicos clorados, en aras de establecer parámetros de comparación con los resultados obtenidos.



CONCLUSIONES

Los canales de iones potasio sensibles a voltaje, a calcio y a trifosfato de adenosina del endotelio vascular y el sarcolema, median el efecto vasorrelajante *in vitro* producido por Camphenol Plus sobre la musculatura lisa arterial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar A, Tamanna S, Iftexhar H. Intracanal medicaments - their use in modern endodontics: A narrative review. J Oral Res Rev [Internet]. 2019 [citado 29 Jul 2021]; 11:89-94. Disponible en: <http://www.jorr.org/article.asp?issn=2249-4987;year=2019;volume=11;issue=2;spage=94;epage=99;aulast=Kumar>
2. Canalda C. Medicación intraconducto. En: Canalda C, Brau E, editores. Endodoncia. Técnicas clínicas y Bases científicas. 4ed. España: Editorial Masson; 2019. Disponible en: <https://booksmedicos.org/endodoncia-tecnicas-clinicas-y-bases-cientificas/#more-139329>
3. Abd Gami A, Yunus Shukor M, Abdul Khalil K, Aini Dahalan F, Khalid A, Aqlima Ahmad S. Phenol and its toxicity. J Env Microbiol Toxicol (JEMT) [Internet]. 2014 [citado 16 Jun 2021]; 2(1):[aproximadamente 13 p.]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/documents/10162/06b44bac-d140-b256-5c6c-c1f295f084b4>
4. Ambikathanaya UK. Intracanal antiseptic medications; a review. UJMDS [Internet]. 2014 [citado 16 Jun 2021]; 2(3):[aproximadamente 6 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/308916130_Unique_Journal_of_Medical_and_Dental_Sciences_INTRACANAL_ANTIASEPTIC_MEDICATIONS_A_REVIEW
5. Tingting G, Jiangyuan H, Yongmei Q, Xueyan G, Lin M, Cheng Z, *et al.* The toxic effects of chlorophenols and associated mechanisms in fish. Aquatic Toxicol J (ATJ) [Internet]. 2017 [citado 12 Sep 2021]; 184:78-93. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.01.005>
6. Rodríguez Reyes O, Noack T, Patejdl R, García Rodríguez RE, Cortés Camacho AA. Efecto del Camphenol Plus sobre el músculo liso vascular de vena porta en ratas Wistar. Rev Ciencias Méd [Internet]. 2021 [citado 27 Ago 2021]; 25(3):e5007. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5007>
7. Syed AU, Thanhmai L, Navedo MF, Nieves-Cintrón M. Canales iónicos y su regulación. En: Fátima Shad K, editor. Comprensión básica y clínica de la microcirculación [Internet]. Reino Unido: Intech Open; 2019 [citado 5 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/ion-channels-and-their-regulation-in-vascular-smooth-muscle>
8. Bergantin LB. The Control of Vascular Smooth Muscle Tone: Concepts Coming from Ca²⁺ and cAMP Signalling. J Thrombo Cir [Internet]. 2018 [citado 5 Sep 2021]; 4:1000e111. DOI: <http://doi.org/10.4172/2572-9462.1000e111>
9. Aiello EA. Canales de potasio y calcio en el músculo liso vascular. En: Gómez Llambí H, editor. Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica [Internet]. Argentina: Buenos Aires Inter-Médica; 2013 [citado 15 Oct 2021]. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.019.pdf>



10. Fatith Dogan M, Yildiz O, Oktay Arslan S, Gokhan Ulusoy K. Canales de potasio en el músculo liso vascular: una perspectiva fisiopatológica y farmacológica. *Farmacol Fund Clín* [Internet]. 2019 [citado 5 Oct 2021]; 33(5):504-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/fcp.12461>
11. Cantú SM, Lee HJ, Donoso A, Puyó AM, Peredo HA. El ácido araquidónico y sus derivados: generalidades de los prostanoideos en relación con procesos inflamatorios. *Ciencia e Inv* [Internet]. 2017 [citado 1 Abr 2021]; 67(4):[aproximadamente 8 p.]. Disponible en: <http://aargentinpnciencias.org/wp-content/uploads/2018/01/RevistasCel/tomo67-4/1-cei67-4-2.pdf>
12. Prieto Ocejo D, García Sacristán A. Citocromo P450 y función vascular. En: *Monografías: Citocromo P450* [Internet]. España: Real Academia Nacional de Farmacia; 2004 [citado 26 Dic 2021]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/bf56/f4d7faf29ec0000fcd2b74715340233b9abc.pdf>
13. Fernández Agudelo S, Zeledón Corrales N, Rojas Jara A. Rol del óxido nítrico en la fisiopatología del ictus cerebral. *Rev Méd Sinergia* [Internet]. 2020 [citado 14 Mayo 2021]; 5(1):e339. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/339/707?inline=1>
14. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EHC. Disfunción endotelial y enfermedad vascular: actualización del 30 aniversario. *Acta Physiol (buey)* [Internet]. 2017 [citado 14 Mayo 2021]; 219(1):22-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706498/>
15. 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 Bioq (REB)* [Internet]. 2020 [citado 17 May 2021]; 39(1):3-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93155>

Declaración de conflicto de intereses:

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

Contribución de los autores:

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

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

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

AIBN: análisis formal, redacción (borrador original, revisión y edición).

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

