



**Caracterización de la función vascular pulmonar en cerdos: Estudio para fundamentar estrategias contra el cáncer de pulmón**

Maryelit Castro González

Trabajo de grado presentado para optar al título de Microbiólogo y Bioanalista

Tutor

Raúl Narváez Sánchez Doctor (PhD), Profesor titular Facultad de medicina  
universidad de Antioquia

Universidad de Antioquia  
Escuela de Microbiología  
Microbiología y Bioanálisis  
Medellín, Antioquia, Colombia  
2024

Cita	Castro-Gonzalez (1)
Referencia	(1) Maryelit Castro González, Raúl Narvaez-Sanchez, Caracterización de la función vascular pulmonar en cerdos: Estudio para fundamentar estrategias contra el cáncer de pulmón [Trabajo de grado profesional]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2024.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Grupo de Investigación Fisiología y Bioquímica (Physis).



Biblioteca Carlos Gaviria Díaz

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

# Caracterización de la función vascular pulmonar en cerdos: Estudio para fundamentar estrategias contra el cáncer de pulmón

Maryelit Castro González, Raúl Narvaez-Sanchez \*

Physiology and Biochemistry Research Group -PHYSIS-, Faculty of Medicine, University of Antioquia UdeA, Medellín, Colombia

## PALABRAS CLAVE

Vasculatura  
Pulmón  
Endotelio vascular  
Función vascular  
Cáncer

## R E S U M E N

El conocimiento sobre la adaptación vascular al cáncer contribuye al desarrollo de estrategias para su tratamiento. Dado que no es posible obtener arterias pulmonares humanas sanas para evaluar la fisiopatología de la adaptación vascular, proponemos caracterizar las arterias pulmonares de cerdo como un modelo sano para comparar con las arterias humanas que suministran cáncer de pulmón. Tenemos estudios que demuestran que el cerdo es mejor que otros modelos animales para comparar la función de las arterias mesentéricas humanas en el cáncer de colon. Estamos ampliando estos estudios al cáncer de pulmón. **Métodos:** En baño de órganos se midió la reactividad vascular (-VR- efecto máximo "Emax"; sensibilidad, "pD2") de arterias pulmonares porcinas a agonistas contráctiles y vasodilatadores. La respuesta contráctil se normaliza a una respuesta a KCl 40 mM (% KCl). Se realizó tinción con hematoxilina-eosina. Además, los receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  y tromboxano-prostanoides (TP) se cuantifican mediante microscopía de fluorescencia en cada túnica. **Resultados:** RV: KCl (Emax: 131,4 $\pm$ 35%KCl; pD2: 1,52 $\pm$ 0,08), epinefrina (Emax: 96,7 $\pm$ 11%KCl y PD2: 5,78 $\pm$ 0,09), ET- 1 (Emax: 74,12 $\pm$ 16%KCl y pD2: 5,74 $\pm$ 0,06), bradicinina (Emax 116,1 $\pm$ 11% y pD2: 7,18 $\pm$ 0,09), nitroprusiato de sodio (Emax: 71,09 $\pm$ 5% y pD2: 5,64 $\pm$ 0,1), carbacol (Emax: 68,17 $\pm$ 18,85%KCl; pD2: 6,00  $\pm$ 0,3%), Isoproterenol (Emax: 57, 42 $\pm$ 12,24%KCl; pD2: 6,59 $\pm$ 0,42%) y U46619 (Emax: 120,6 $\pm$ 15,11%KCl; pD2: 6,07 $\pm$ 0,56%). Expresión de receptores: receptor  $\alpha_1$ : Intima 42579,5  $\pm$  1249,5 UA, media 48758,5  $\pm$  1703,4 UA y adventicia 25457,0  $\pm$  2498,9 UA; receptor  $\beta_2$ : intima 25180,3  $\pm$  2048,84 UA, media 23417,0  $\pm$  76,46 UA y adventicia 24687,3  $\pm$  1375,32UA; Receptores tromboxano prostanoides: Intima 20162,7  $\pm$  5057,34 UA, Media 29499,7  $\pm$  514,21UA y Adventicia 25198,3  $\pm$  2264,9 UA

## 1. Introducción

Actualmente el cáncer de pulmón tiene una incidencia de aproximadamente 2.21 millones de nuevos casos, siendo la principal causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. Se estima que en 2020 hubo aproximadamente 1.8 millones de muertes relacionadas con el cáncer de pulmón a nivel mundial (Cáncer, OMS. 2021). El cáncer requiere un aumento en la irrigación para su crecimiento y diseminación. Por ello el tumor necesita de distintas funciones vasculares que promuevan la adaptación vascular a las necesidades del ambiente tumoral como: reactividad vascular (RV), remodelación de la pared vascular (cambios en el espesor de íntima y media) y angiogénesis (Echeverri, 1999; JA et al., 2002). Generar conocimiento acerca de los mecanismos por los cuales el cáncer de pulmón logra la adaptación de la función vascular a sus necesidades, puede favorecer estrategias para su tratamiento.

El estudio de la función vascular usando modelos animales (como ratas, ratones, conejos, vacas, cerdos) ha contribuido al incremento de conocimiento frente a distintas enfermedades donde se ven involucradas las redes vasculares (Chorro et al., 2009). El estudio de estas enfermedades en modelos animales se ve beneficiado ya que si bien en humanos su causa

puede ser multifactorial todas estas variaciones pueden ser controladas en el desarrollo del modelo (Leong et al., 2015).

Nuestro grupo recientemente demostró que el modelo animal con mayor similitud al humano en los vasos mesentéricos es el cerdo, en reactividad, expresión de receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  y Tromboxano-Prostanoides (TP), y morfología de la pared vascular (Cupitra et al., 2023).

Con el fin de extender este conocimiento a las arterias del pulmón, con este estudio pretendemos caracterizar las funciones vasculares del pulmón de cerdo y observar su comportamiento frente a diferentes compuestos vasomotores como: KCl, endotelina, epinefrina, tromboxano, nitroprusiato de sodio, isoproterenol, bradiquinina y carbacol, que se presentan en el Anexo 1. Así mismo se medirá la expresión de los receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  y TP.

La caracterización del pulmón de cerdo ofrece una plataforma experimental valiosa para estudiar las adaptaciones vasculares en el cáncer de pulmón. Esto permite una comprensión más profunda de los mecanismos involucrados en el crecimiento y propagación tumoral, dado actualmente no se cuenta con acceso a arterias de pulmón humano completamente sanas, lo que no permite comparar las arterias que irrigan el cáncer con las normales, esta comparación puede ayudar a desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas y avanzadas para combatir esta enfermedad devastadora.

\*Corresponding author:

E-mail addresses: [raul.narvaez@udea.edu.co](mailto:raul.narvaez@udea.edu.co)

Dirección: Cra. 51D #62-29 Medellín -

Colombia

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1. Tejidos animales

10 pulmones de cerdos macho ( $6 \pm 0.5$  meses,  $100 \pm 10$  Kg) sacrificados para consumo humano fueron obtenidos en la granja Supercerdo Paisa S.A.S-El Hatillo. Los animales fueron criados en corrales, a temperatura  $21 \pm 2^\circ\text{C}$ , doce horas de luz y con libre acceso a alimento y agua previo beneficio. El uso de animales para este estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia) de acuerdo con la declaración de Helsinki, ley 84 de 1989 y la resolución 8430 de 1993. Acta 14 del 27 de agosto de 2015; Acta 122 del 5 de febrero de 2019; Acta 134 del 4 de agosto de 2020.

**Manejo de las muestras:** Los pulmones fueron transportados al laboratorio entre solución salina a  $4^\circ\text{C}$ . Se extrajeron segmentos de arterias de segundo y tercer nivel, con diámetros entre 1 y 3 mm, las cuales fueron sumergidas en solución fisiológica de Krebs-Henseleit a  $4^\circ\text{C}$ . Algunos segmentos arteriales obtenidos se congelaron para cuantificar la expresión de receptores; los segmentos restantes se mantuvieron en solución de Krebs-Henseleit a  $4^\circ\text{C}$  para ensayos de función vascular. Las arterias se separaron del tejido y se dividieron en anillos de 3-5 mm de longitud.

### 2.2. Baño de órganos-reactividad vascular

Específicamente la prueba de reactividad vascular se hizo a través de un sistema que mide la tensión isométrica en baño de órganos LE13206 PANLAB (Barcelona, España). Esta técnica consiste en introducir por el interior de la luz vascular un alambre, uno de los cuales queda fijo y el otro está unido a un transductor de fuerza que registra la fuerza de contracción de músculo liso vascular. El segmento vascular queda sumergido en un baño de órganos de solución fisiológica de Krebs-Henseleit a  $37^\circ\text{C}$  y equilibrada con  $\text{O}_2$  95% y  $\text{CO}_2$  5%. Las respuestas frente a la tensión se registran en un computador con sistema PowerLab PL-3504 (Sydney, Australia) y se analizó en el módulo de respuesta a dosis del software LabChart 8.y se estabilizaron con tensión pasiva. Para la medición de reactividad vascular se utilizó KCl, endotelina-1, epinefrina, U4661, isoproterenol, carbacol, bradiquinina y nitroprusiato de sodio were from Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, EE.UU.).

### 2.3. Microscopía de fluorescencia

La localización y patrón de expresión de las proteínas de interés se evaluaron en las diferentes capas de la arteria usando inmunohistoquímica, sobre cortes de tejido realizados con criótomo entre 6 y 8  $\mu\text{m}$ . Para la inmunohistoquímica se fijó el tejido con paraformaldehído al 4%, se bloqueó, se usaron anticuerpos primarios específicos a diluciones que se estabilizaron y se revelaron con anticuerpos secundarios acoplados a compuestos fluorescentes. Las muestras se observaron en el microscopio invertido acoplado a fluorescencia AxioObserver A1 (Carl Zeiss, Alemania) y los registros fotográficos se tomaron con ayuda de la cámara AxioCam ERC 5s y el programa ZEN lite (ambos de Carl Zeiss, Alemania) en modo contrastado (DIC) y con los filtros adecuados según el fluoróforo usado. Los análisis de las imágenes se realizaron con el programa ImageJ 1.51k (NIH, Estados Unidos).

### 2.4. Análisis estadístico

El número de experimentos se muestra como (#animales, #anillos). En el procesamiento de resultados se utilizaron datos completos, las variables son continuas. Los resultados se presentan como curvas de concentración-respuesta y gráficos de puntos con media  $\pm$  SEM. Los supuestos de normalidad se confirmaron con las pruebas de D'Agostino-Pearson y Shapiro-Wilk. Las curvas de concentración-respuesta se ajustaron con una regresión no lineal utilizando un modelo sigmoidal de cuatro parámetros (4PL) con fórmula  $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$ , donde Top muestra la Emax y el Log10 negativo de la concentración molar que produce el 50% de la respuesta máxima refleja la sensibilidad (pD2). Se analizaron pD2, Emax y la cuantificación de la expresión del receptor en la íntima, media y adventicia con un ANOVA de una vía seguido de la prueba post hoc de Dunnett. Las curvas de concentración-respuesta se analizaron con un ANOVA de dos vías seguido de la prueba post-hoc de Dunnett que compara modelo/concentración. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas a  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico GraphPad Prism 8.

## 3. Resultados

### 3.1. Hematoxilina y eosina

Tras el análisis de los cortes histológicos, se determinó que el promedio de grosor de la capa media e íntima de la arteria pulmonar en los cerdos estudiados fue de  $97,2 \pm 38,8 \mu\text{m}$  y  $15,5 \pm 3,9 \mu\text{m}$  respectivamente. Esta medida se obtuvo mediante la medición de múltiples secciones transversales de la arteria pulmonar y el cálculo del promedio. Se observó una variabilidad mínima en los resultados obtenidos, lo que indica una alta precisión en la medición realizada (Figura 1).

### 3.2. Expresión de receptores

Nuestros resultados revelaron una expresión diferencial de los receptores alfa 1, beta 2 y TP en las capas de las arterias pulmonares de cerdo (Figura 2). La capa media presentó la mayor expresión de receptores alfa 1 con  $48758,5 \pm 1703,4$  UA, seguida de la capa íntima con  $42579,5 \pm 1249,5$  UA, mientras que la adventicia mostró la menor expresión de este receptor con  $25457,0 \pm 2498,9$  UA. Por otro lado, los receptores beta 2 exhibieron la menor expresión en las tres capas, con niveles más bajos en comparación con los receptores alfa 1 y TP, mostrando una expresión para íntima media y adventicia de  $25180,3 \pm 2048,84$  UA;  $23417,0 \pm 76,46$  UA;  $24687,3 \pm 1375,32$  UA respectivamente. Por último, en cuanto a TP se obtuvo una alta expresión en las tres capas con valores de  $20162,7 \pm 5057,34$  UA para íntima,  $29499,7 \pm 514,21$  UA para media y finalmente  $25198,3 \pm 2264,9$  UA para adventicia.

### 3.3. Reactividad vascular

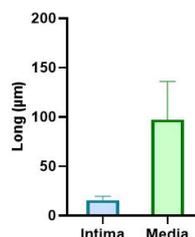
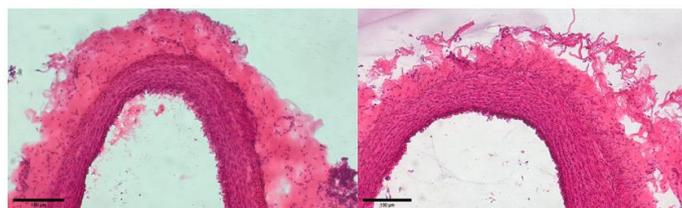
Se evaluaron vasomotores como KCl (n=4, anillos: 10); endotelina-1 (n=4, anillos:8); epinefrina (n=4, anillos:11); U4661 (n=4, anillos:8); isoproterenol (n=3, anillos:8); carbacol (n=3, anillos:8); bradiquinina (n=3, anillos:8) y nitroprusiato de sodio (n=3, anillos:7).

#### 3.3.1 - Contracción

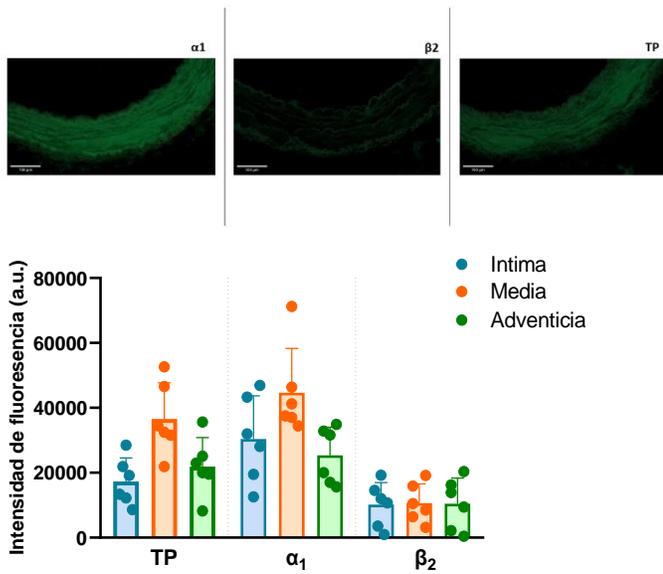
Nuestros resultados revelaron una contracción significativa y sostenida de las arterias pulmonares de cerdo en respuesta a la administración de KCl con (Emax:  $131.4 \pm 35\%$  KCl; pD2:  $1.52 \pm 0.08$ ), para epinefrina (Emax:  $96.7 \pm 11\%$  KCl and pD2:  $5.78 \pm 0.09$ ), endotelina -1 (Emax:  $74.12 \pm 16\%$  KCl and pD2:  $5.74 \pm 0.06$ ), y finalmente U46619 (Emax:  $120.6 \pm 15.11\%$  KCl; pD2:  $6.07 \pm 0.56\%$ ) un análogo de tromboxano A2 (Figura 3).

#### 3.3.2 - Relajación

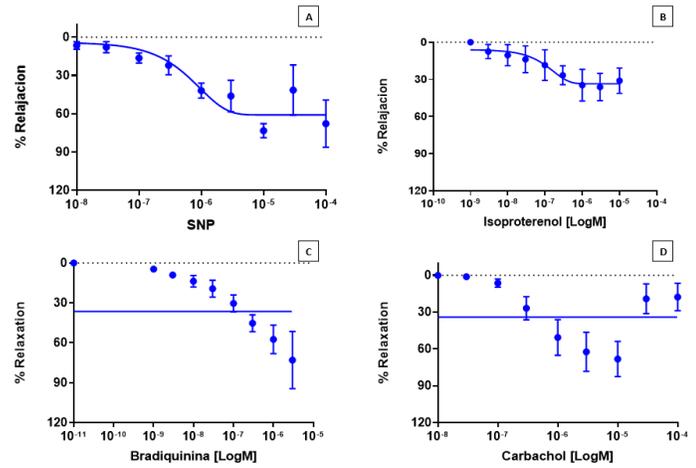
En nuestro estudio obtuvimos una relajación para el nitroprusiato de sodio (Emax:  $71.09 \pm 5\%$  and pD2:  $5.64 \pm 0.1$ ), Isoproterenol (Emax:  $57,42 \pm 12.24\%$  KCl; pD2:  $6.59 \pm 0.42\%$ ) bradikina (Emax  $116.1 \pm 11\%$  and pD2:  $7.18 \pm 0.09$ ) (Figura 4).



**Figura 1.** Medición del grosor de las capas íntima y media de las arterias pulmonares de cerdo con tinción con hematoxilina y eosin



**Figura 2.** C Evaluación de la expresión del receptor Alfa 1, Beta 2 y TP en las tunicas intima, media y adventicia con microscopia de fluorescencia.



**Figura 4.** Gráfica de relajación ante diferentes concentraciones de A: SNP, B: Isoproterenol, C: bradiquinina, D: Carbachol.

#### 4. Discusión

Los resultados obtenidos en esta investigación revelan importantes hallazgos sobre las características histológicas y la respuesta contráctil y dilatadora de las arterias pulmonares en cerdos. Estos hallazgos proporcionan una visión más detallada de la fisiología y la respuesta vascular en las arterias pulmonares de cerdo frente a los distintos vasomotores.

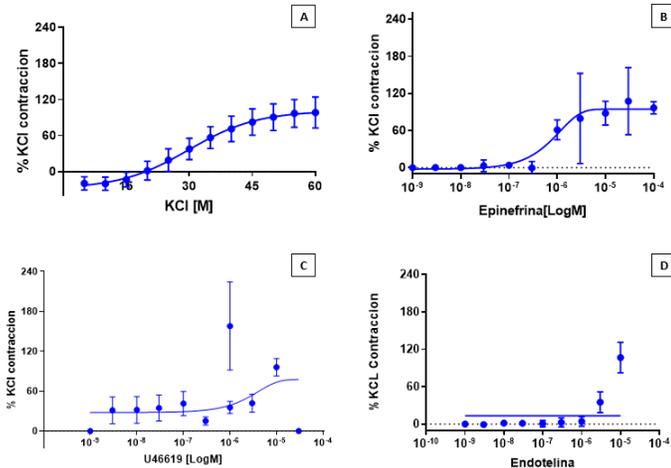
##### 4.1. Tinción con hematoxilina y eosina

La medición precisa del espesor de las capas de las arterias pulmonares en cerdos es fundamental para comprender la función vascular pulmonar (Vásquez Alvarez et al., 2018). En estudios previos se ha comparado los espesores de las tunicas entre humanos y cerdos en el campo mesentérico (Cupitra et al., 2023), por lo que la cuantificación de estos espesores en la región pulmonar sería útil en futuras comparaciones con arterias sanas afectadas patológicamente.

Los datos obtenidos en este estudio proporcionan una línea de base para futuras investigaciones en cerdos y destacan la importancia de utilizar modelos animales en la investigación. La comprensión detallada del espesor de las capas de las arterias pulmonares en cerdos permitirá una mejor interpretación de los resultados experimentales y facilitará el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a enfermedades pulmonares.

##### 4.2. Expresión de receptores

La distribución diferencial de los receptores alfa 1, beta 2 y TP en las capas de las arterias pulmonares de cerdo tiene implicaciones significativas en la regulación del tono vascular y la función pulmonar (Bouvier et al., 1987). En estudios anteriores realizados en conejos a nivel de cuello vesical se ha mostrado que la alta expresión de los receptores alfa 1 en la capa media sugiere un papel importante en la vasoconstricción y el control del flujo sanguíneo pulmonar (González Enguita et al., 2003). Esta distribución podría indicar una mayor capacidad de respuesta a los estímulos vasoconstrictores en esta capa, lo que podría influir en la resistencia vascular pulmonar. Por otro lado, la baja expresión de los receptores beta 2 en todas las capas destaca su papel más limitado en la regulación del tono vascular pulmonar en comparación con los receptores alfa 1. Los receptores beta 2 están asociados principalmente con la relajación del músculo liso y la vasodilatación, por lo que su menor expresión puede implicar una menor respuesta vasodilatadora en las arterias pulmonares de cerdo y también de humanos (Evaluación Funcional de Broncodilatadores Beta 2 Agonistas En Pacientes Asmáticos, n.d.; Gibson & Raphael, 2015).



**Figura 3.** Gráfica de contracción ante diferentes concentraciones de A: KCl, B: Epinefrina, C: U46619, D: Endotelina.

La expresión diferencial de los receptores TP también merece atención. Estos receptores están involucrados en la vasoconstricción y son vías alternas para el estudio y posible control de la contracción vascular (Fredenburgh & Weitz, 2017; Ritter, 2011).

### 4.3. Reactividad Vasculare

#### 4.3.1 Contracción

En los resultados obtenidos en contracción se obtuvo que en presencia de KCl se obtiene una contracción constante, lo que indica la viabilidad y funcionalidad de los tejidos vasculares. Además, se observó que la epinefrina, un vasoconstrictor mediado por los receptores alfa 1, indujo una contracción dosis-dependiente en las arterias pulmonares, lo que demuestra su capacidad para modular la reactividad vascular (Cupitra et al., 2023).

Por otro lado, el tromboxano A2, que actúa a través de los receptores TP, también mostró una capacidad vasoconstrictora en las arterias pulmonares de cerdo. La administración de tromboxano A2 indujo una contracción significativa y dosis-dependiente en los tejidos vasculares, lo que confirma su participación en la regulación del tono vascular pulmonar (Cupitra et al., 2020; Rucker & Dhamoon, 2019).

En cuanto a la endotelina, se observó una respuesta vasoconstrictora pronunciada en las arterias pulmonares de cerdo. La administración de endotelina indujo una contracción rápida y sostenida, lo que resalta su capacidad para modular la reactividad vascular y su posible implicación en la regulación del flujo sanguíneo pulmonar lo cual concuerda con lo observado en estudios anteriores donde se evaluó el rol de este vasomotor en el territorio de arterias mesentéricas en humanos (Narváez-Sánchez, 2013; Shao et al., 2011).

#### 4.3.2 Relajación

Los resultados de nuestro estudio mostraron que el nitroprusiato de sodio produjo una potente relajación de las arterias pulmonares de cerdo. Este vasodilatador, conocido por su acción independiente de receptor, actúa liberando óxido nítrico (NO), que a su vez activa la enzima guanilato ciclasa en las células musculares lisas, promoviendo la relajación (Dias et al., 2009).

Por otro lado, el isoproterenol, un agonista de los receptores beta 2 adrenérgicos, también indujo una relajación significativa de las arterias pulmonares. Este resultado respalda la hipótesis de que la activación de los receptores beta 2 adrenérgicos en las células musculares lisas de las arterias pulmonares desencadena una cascada de señalización que resulta en la relajación de la pared arterial (Mentzer et al., 1976).

La bradiquinina, un péptido mediador de la inflamación, se sabe que induce la relajación de las arterias a través de la activación de los receptores beta 1 y beta 2 adrenérgicos. Nuestros resultados confirmaron que la bradiquinina provocó una relajación significativa de las arterias pulmonares de cerdo, lo que indica la participación de los receptores beta 1 y beta 2 adrenérgicos en la respuesta vasodilatadora (Cupitra et al., 2023).

Por último, el carbacol, un agonista de los receptores muscarínicos y nicotínicos, no produjo una relajación notable de las arterias pulmonares en nuestras condiciones experimentales. Esto sugiere que la estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos en las células musculares lisas de las arterias pulmonares de cerdo desencadena una respuesta vasodilatadora significativa, esto coincide con lo encontrado en otros estudios en área del mesenterio donde se encontró que el carbacol es un potente vasodilatador tanto en humanos, cerdos, ratas y conejos (Cupitra et al., 2023).

## 5. Conclusiones y Perspectivas

La caracterización de la función vascular pulmonar en cerdos es de suma importancia para comprender los mecanismos fisiológicos y patológicos asociados con el sistema circulatorio pulmonar el cual puede ser comparable con el de los humanos.

En definitiva, la caracterización de la función vascular pulmonar en cerdos desempeñaría un papel fundamental en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades pulmonares, no solo en su posible

comparación con las arterias pulmonares que irrigan el cáncer de pulmón si no también en el desarrollo de estrategias terapéuticas. Los avances en esta área de investigación continúan brindando nuevas perspectivas y prometen mejorar la salud pulmonar tanto en humanos como en animales.

Con el fin de aumentar el conocimiento sobre el efecto del cáncer en las funciones vasculares como perspectiva tenemos la comparación de las arterias que irrigan el cáncer de pulmón vs arterias sanas las cuales serían tomadas a partir del cerdo. Por otra parte, también iniciamos el estudio de la línea celular LLC1 las cuales provienen de cáncer de pulmón y tienen una proliferación muy alta con el fin de ampliar los conocimientos sobre el cáncer de pulmón más allá de su reactividad vascular y expresión de receptores.

### Agradecimientos

Los autores agradecen egresado de doctorado UdeA Nelson Cupitra Vergara por la ayuda en la capacitación de reactividad vascular y por la asesoría estadística y al microbiólogo UdeA Andrés Milán en la capacitación de medición de receptores.

### Referencias

- Alteraciones del equilibrio del Potasio: Hipopotasemia. (n.d.). Retrieved June 15, 2023, from [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2008000100008](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2008000100008)
- Bassols, A., Costa, C., Eckersall, P. D., Osada, J., Sabrià, J., & Tibau, J. (2014). The pig as an animal model for human pathologies: A proteomics perspective. *PROTEOMICS - Clinical Applications*, 8(9-10), 715-731. <https://doi.org/10.1002/PRCA.201300099>
- Bouvier, M., Fredrik Leeb-Lundberg, L. M., Benovic, J. L., Caron, M. G., & Lefkowitz, R. J. (1987). THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Regulation of Adrenergic Receptor Function by Phosphorylation 11. EFFECTS OF AGONIST OCCUPANCY ON PHOSPHORYLATION OF  $\alpha$ 1- AND  $\beta$ ADRENERGIC RECEPTORS BY PROTEIN KINASE C AND THE CYCLIC AMP-DEPENDENT PROTEIN KINASE\*. 262(7), 3106-3113.
- World health organization (WHO). Cáncer. (n.d.). Retrieved June 15, 2023, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Chorro, F. J., Such-Belenguer, L., & López-Merino, V. (2009). Animal Models of Cardiovascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 62(1), 69-84. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)71516-6](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)71516-6)
- Cupitra, N. I., Calderón, J. C., & Narvaez-Sanchez, R. (2020). Influence of Ageing on Vascular Reactivity and Receptor Expression in Rabbit Aorta: A Complement to Elastocalcinosis and Smooth Muscle Mechanisms. *Clinical Interventions in Aging*, 15, 537. <https://doi.org/10.2147/CIA.S236173>
- Cupitra, N. I., León-Rodríguez, J., Calderón, J. C., & Narvaez-Sanchez, R. (2023). The pig is a better model than the rabbit or rat for studying the pathophysiology of human mesenteric arteries. *Microvascular Research*, 147, 104494. <https://doi.org/10.1016/J.MVR.2023.104494>
- Currihan, D. A., Hughes, R. J. A., Wright, C. E., Angus, J. A., & Soeding, P. F. (2014). Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: An in vitro study. *Anesthesiology*, 121(5), 930-936. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000430>
- Echeverri D. Pineda M. Corzo O. Santamaria G. Arias M. Hernandez C. & Munoz C. (1999). Remodelacion vascular: comportamiento arterial para tener en cuenta. *Revista Colombiana De Cardiología Vol. 7 No. 2 (abr. 1999) P.56-68.*
- Evaluación funcional de broncodilatadores beta 2 agonistas en pacientes asmáticos. (n.d.). Retrieved June 15, 2023, from [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75231995000200003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231995000200003)
- Fredenburgh, J. C., & Weitz, J. I. (2017). Overview of Hemostasis and Thrombosis. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 1831-1842. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00122-0>
- Gibson, J. A., & Raphael, B. (2015). Los bloqueadores B. *Nursing*, 32(1), 51-55. <https://doi.org/10.1016/J.NURSI.2015.02.012>
- González Enguita, C., Vela Navarrete, R., Salcedo de Diego, A., Pérez Martínez, F., Ramírez Pérez del Yerro, M., Cancho Gil, M. J., Crespi Martínez, F., Bravo Fernández, I., & Cabrera Pérez, J. (2003). Categorización de receptores alfa1-adrenérgicos en el detrusor de

pacientes con HBP obstructiva: Estudio inicial en modelo animal de experimentación. *Actas Urológicas Españolas*, 27(9), 684-691. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062003000900004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062003000900004&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF. VEGF-A induces angiogenesis, arteriogenesis, lymphangiogenesis, and vascular malformations. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2002;67:227-37. doi: 10.1101/sqb.2002.67.227. PMID: 12858545.

Jiang, F., Li, C. G., & Rand, M. J. (2000). Mechanisms of nitric oxide-independent relaxations induced by carbachol and acetylcholine in rat isolated renal arteries. *British Journal of Pharmacology*, 130(6), 1191-1200. <https://doi.org/10.1038/sj.bjpp.0703408>

Leong, X. F., Ng, C. Y., & Jaarin, K. (2015). Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/528757>

Mentzer, R. M., Alegre, C. A., & Nolan, S. P. (1976). The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. 71(6). [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)40113-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)40113-X)

Narváez-Sánchez, R. (2013). Diferencias en la reactividad vascular de arterias de tumores de colon vs arterias no tumorales en humanos: rol de la endotelina-1 y el factor de crecimiento vascular endotelial y sus receptores. *Revista Colombiana de Cancerología*, 17(4), 167-168. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(13\)70167-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(13)70167-7)

Navarro Robles, J., Salvador Valencia Sánchez, J., & Gómez Álvarez, E. (2001). Capítulo 4 Definiciones. *Drogas antihipertensivas*. *Rev Mex Cardiol*, 12(1), 37-41.

ÓXIDO NÍTRICO: LA DIVERSIDAD DE SUS EFECTOS SISTÉMICOS. (n.d.). Retrieved July 12, 2023, from [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332009000100011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332009000100011&script=sci_arttext)

Ritter, J. M. (2011). TP receptor antagonists (TXRAs): expensive irrelevance or wonder drugs strangled at birth? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(6), 801. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2011.03985.X>

Rucker, D., & Dharmoon, A. S. (2019). *Physiology, Thromboxane A2*. StatPearls. <http://europepmc.org/books/NBK539817>

Shao, D., Park, J. E. S., & Wort, S. J. (2011). The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacological Research*, 63(6), 504-511. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2011.03.003>

Stewart, J. M., Gera, L., Chan, D. C., Bunn Jr., P. A., York, E. J., Simkeviciene, V., & Helfrich, B. (2002). Bradykinin-related compounds as new drugs for cancer and inflammation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 80(4), 275-280. <https://doi.org/10.1139/y02-030>

Vásquez Alvarez, D., Vásquez-Álvarez, D., Azañero-Haro, J., Suni Jiménez-Casaverde, I., & Soto-Tarazona, A. (2018). Tromboembolismo pulmonar bilateral como presentación de un síndrome antifosfolípido: un reporte de caso. *Acta Médica Peruana*, 35(4), 239-243. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172018000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es).

## Anexo 1

El uso de vasomotores, como el KCl, la endotelina, la epinefrina, el tromboxano, el nitroprusiato de sodio, el isoproterenol, la bradiquinina y el carbachol, se utilizan en estos estudios debido a sus efectos específicos sobre los vasos sanguíneos y su capacidad para modificar la reactividad vascular (Currigan et al., 2014). El KCl se utiliza en la evaluación de la reactividad vascular debido a que permite evaluar la viabilidad de las arterias gracias a que su mecanismo de acción es dependiente del calcio y no de un receptor específico (Cifuentes, 2008.; Bassols et al., 2014).

La endotelina es un péptido producido por las células endoteliales que tiene efectos vasoconstrictores potentes. Se utiliza en la evaluación de la reactividad vascular para estudiar la respuesta de los vasos sanguíneos a la vasoconstricción inducida por la endotelina, lo que puede revelar posibles disfunciones endoteliales o alteraciones en la señalización de los receptores de endotelina; La epinefrina, también conocida como adrenalina, es una hormona y un neurotransmisor que produce efectos vasoconstrictores y vasodilatadores, dependiendo de los receptores presentes en los vasos sanguíneos. Se utiliza en la evaluación de la reactividad vascular para estudiar la respuesta de los vasos a la epinefrina y evaluar la función de los receptores adrenérgicos en la regulación del

tono vascular (Cupitra et al., 2023). El tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario. Su uso permite evaluar la respuesta vascular ante una sustancia que promueve la constricción de los vasos sanguíneos (Cupitra et al., 2023).

El nitroprusiato de sodio es un compuesto que libera óxido nítrico (NO) cuando se metaboliza en el organismo. El óxido nítrico es un potente vasodilatador y se utiliza en la evaluación de la reactividad vascular para estudiar la respuesta de los vasos sanguíneos a la vasodilatación inducida por el óxido nítrico exógeno (Navarro Robles et al., 2001). El isoproterenol es un fármaco que activa los receptores betaadrenérgicos, lo que produce vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo. Se utiliza en la evaluación de la reactividad vascular para estudiar la respuesta de receptores (Mentzer et al., 1976).

La bradiquinina es un péptido que se encuentra naturalmente en el cuerpo y es conocido por su capacidad para inducir la dilatación de los vasos sanguíneos. Cuando se administra bradiquinina en un estudio de reactividad vascular, se espera observar una respuesta de vasodilatación en los vasos sanguíneos. Esto permite evaluar la capacidad de los vasos para relajarse y dilatarse en respuesta a un estímulo fisiológico (Stewart et al., 2002). El carbachol es un agonista colinérgico sintético que estimula los receptores muscarínicos presentes en el endotelio vascular. Cuando se administra carbachol en un estudio de reactividad vascular, se espera observar una respuesta de vasodilatación debido a la estimulación de los receptores muscarínicos en los vasos sanguíneos. El carbachol actúa imitando la acción de la acetilcolina, un neurotransmisor que tiene efectos vasodilatadores cuando se libera en las terminaciones nerviosas del endotelio vascular. (Jiang et al., 2000).