



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Descripción histoquímica del seno carotídeo  
y sus cambios por envejecimiento en  
*Oryctolagus cuniculus***

**María Inés Maldonado Arango**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Maestría en Morfología Humana  
Bogotá, Colombia  
2012



**Descripción histoquímica del seno carotídeo  
y sus cambios por envejecimiento en  
*Oryctolagus cuniculus***

**María Inés Maldonado Arango  
Código: 599077**

**Trabajo presentado como requisito para Optar al Título de  
Magíster en Morfología Humana con Énfasis en Histología**

**Director:  
Dr. Dimas Denis Contreras Villa  
Coordinador de Histología  
Departamento de Morfología**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Maestría en Morfología Humana  
Bogotá, Colombia  
2012**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

**Dr. Pedro Gabriel Franco Maz**  
Jurado

---

**Dr. Edgar Garavito**  
Jurado

---

**Dr. Dimas Denis Contreras Villa**  
Director Trabajo de Grado

Bogotá, Diciembre 4 de 2012

A Dios, por su presencia manifiesta en cada instante de mi vida.

A mi familia, mi esposo y mis hijos Andrés y Manuela por el tiempo que me cedieron amorosamente, su comprensión y apoyo.

A mis compañeros de Maestría quienes siempre fueron una motivación y ejemplo para seguir adelante en las metas propuestas.



## **Agradecimientos**

Esta sección es opcional, en ella el autor agradece a las personas o instituciones que Mis sinceros agradecimientos a:

Al Comité Asesor de la Maestría en Morfología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia por el apoyo científico y financiero para la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Dimas Denis Contreras Villa, Profesor Asociado y Coordinador de Histología del Departamento de Morfología de la Universidad Nacional de Colombia por compartir sus conocimientos y su experiencia de vida conmigo con la mayor generosidad

A Paolita, Histotecnóloga del Laboratorio de Histotecnología de la Universidad Nacional de Colombia por su paciencia, su trabajo intenso e incondicional, sin el cual no hubiera sido posible este trabajo

Al Dr. Edward Javier Acero Mondragón, Profesor Asistente de la Universidad de La Sabana, su paciencia, su incondicionalidad, por sus enseñanzas y valiosos aportes





## Resumen

El seno carotídeo es un barorreceptor localizado en los primeros milímetros de la arteria carótida interna cuando se origina a partir de la carótida común; participa en la generación de un reflejo que, junto con otros barorreceptores, quimiorreceptores, aferencias simpáticas y núcleos del tallo cerebral, regula funciones cardiovasculares (y respiratorias) que mantienen en equilibrio la presión arterial y por tanto, la perfusión adecuada de los órganos.

Aunque cumple esta importante función reguladora, las descripciones de su histología y sus estructuras constituyentes, así como de los cambios que sufre durante el envejecimiento, son escasas y no revelan la verdadera dimensión del barorreceptor en estados de normalidad y en estados patológicos tales como la hipertensión arterial y accidentes cerebro vasculares.

Este trabajo describe las características histológicas de la túnica media y adventicia del seno carotídeo con varias técnicas histoquímicas, así como la densidad de las fibras elásticas en la túnica media del seno carotídeo en conejos comunes (*Oryctolagus cuniculus*) de diferentes edades. Para esto se tomaron muestras del seno carotídeo de 10 conejos (*Oryctolagus cuniculus*) de 7 semanas de edad, 10 de 104 semanas y 10 de 260 semanas.

En los resultados se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la túnica media del seno carotídeo entre los diferentes grupos etáreos. Las diferencias en el grosor de la túnica adventicia entre los grupos de siete y 104 semanas son significativas ( $p=0,114$ ) pero no con el de 260 semanas ( $p=0,45$ ). Respecto de la densidad de las fibras elásticas de la túnica media, aunque no se encontró diferencia significativa, se puede observar que la diferencia que existe se debe tanto a una disminución en el número de fibras elásticas, ala disminución en el grosor de las fibras y al aumento de grosor de la túnica media.

Dichos hallazgos deben servir como referente para futuros estudios en humanos sobre la participación de los barorreceptores en condiciones normales y patológicas.

**Palabras Clave:** seno carotídeo, barorreceptor, conejos (*Oryctolagus cuniculus*), túnica media, túnica adventicia, densidad de fibras elásticas

## Abstract

Carotid sinus is a baroreceptor which is located at the first millimeters of the internal carotid artery when is originated from de common carotid artery; it plays a role in the reflex generation which regulates together with another baroreceptors , sympathetic afferents and brain stem nuclei, cardiovascular (and respiratory) in order to maintain arterial pressure equilibrium and perfusion to the organs. Although it fulfills this important regulatory role, descriptions of their histology and its constituent structures, as well as changes that suffers during aging, are scarce and do not reveal the true extent of the Baroreceptor in States of normal and pathological conditions such as high blood pressure and strokes. This work describes the histological characteristics of adventitia and tunica media with several technical Histochemical carotid sinus, as well as the density of elastic fibers in the tunica media of common rabbit carotid sinus (*Oryctolagus cuniculus*) of different ages. For this, 10 rabbits carotid sinus samples were taken (*Oryctolagus cuniculus*) of 7 weeks of age, 10 of 104 weeks and 10 of 260 weeks.

Results showed significant differences in the tunica media thickness of the carotid sinus between age groups, significant differences in the tunica adventitia thickness between seven weeks old and 104 weeks old groups ( $p=0,114$ ), but not compared with 260 weeks old group ( $p=0,45$ ). With respect to the density of elastic fibers in the tunica media, although no significant difference was found, you can see the difference that exists is due both to a decrease in the number of elastic fibers, to the decrease in the thickness of the fibers and the increase of thickness of the tunica media. Such findings should serve as a benchmark for future studies on the participation of the baroreceptors in normal and pathological conditions in humans.

**Key Words:** Carotidsinus, baroreceptor, rabbits(*Oryctolagus cuniculus*), túnica media, túnica adventitia, elasticfibers density

# Contenido

	<b>Pág.</b>
Resumen Y Abstract	IX
Indice de gráficas	XIII
Indice de tablas	XIV
Indice de fotografías	XV
1. Justificación	1
2. Objetivos	2
2.1 Objetivo general	2
2.2 Objetivos específicos	2
3. Marco teórico	7
3.1 Definición	7
3.2 El Seno Carotídeo A Través De La Historia	7
3.3 Embriología Consideraciones Anatómicas Del Barorreceptor En Humanos	9
3.4 Descripción Anatómica De La Carótida En <i>Oryctolagus cuniculus</i>	10
3.5 Características Histológicas Del Seno Carotídeo	11
3.6 Aspectos Fisiológicos Del Barorreceptor: El barorreflejo	12
3.7 Aspectos fisiológicos y fisiopatológicos del barorreceptor: El barorreflejo	17
4. Materiales y métodos	21
4.1 Tipo De Investigación	21
4.2 Población Y Muestra	21
4.3 Técnica Histológica	22
4.4 Análisis Morfométrico	24
4.5 Análisis Estadístico	26
4.6 Consideraciones éticas	26
5. Resultados	27
5.1 Grosor de la Túnica Media en Conejos de 7 semanas	28

XII Descripción histoquímica del seno carotídeo y sus cambios por envejecimiento  
en *Oryctolagus cuniculus*

---

5.2 Grosor de la Túnica Media en conejos de 2 años	29
5.3 Grosor de la Túnica Media en conejos de 5 años	30
5.4 Grosor de la Túnica Adventicia en Conejos de 7 semanas	31
5.5 Grosor de la Túnica Adventicia en Conejos de 104 semanas	31
5.6 Grosor de la Túnica Adventicia en Conejos de 260 Semanas	32
5.7 Comparación Grosos Túnicas Medias por grupos de edad	32
5.8 Comparación de los Grosos de las Túnicas Adventicias por grupos de edad	33
5.9 Comparación Grosor Total de la Pared del Seno Carotídeo y los cambios con la edad	34
5.10 Densidad de Fibras Elásticas	34
6. Cronograma de actividades	36
7. Discusión y conclusiones	37
Bibliografía	46

## Lista de gráficas

	<b>Pág.</b>
Gráfica 1. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Media Seno Carotídeo en Conejos de Siete Semanas	38
Gráfica 2. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Media Seno Carotídeo en Conejos de 104 Semanas	38
Gráfica 3. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Media Seno Carotídeo en Conejos de 260 Semanas	39
Gráfica 4. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Adventicia Seno Carotídeo en Conejos de Siete Semanas	40
Gráfica 5. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Adventicia Seno Carotídeo en Conejos de 104 Semanas	40
Gráfica 6. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Adventicia Seno Carotídeo en Conejos de 260 Semanas	41
Gráfica 7. Densidad de Fibras Elásticas (No. Fibras/Túnica Media	42

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Media En Conejos De Siete Semanas	28
Tabla 2. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Media En Conejos De 104 semanas	29
Tabla 3. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Media En Conejos De 260 semanas	30
Tabla 4. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Adventicia En Conejos De Siete Semanas	31
Tabla 5. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Adventicia En Conejos De 104 Semanas	31 32
Tabla 6. Grosor ( $\mu\text{m}$ ) Túnica Adventicia En Conejos De 260 Semanas	32
Tabla 7. Promedio Grosor ( $\mu\text{m}$ ) túnica media del Seno Carotídeo en conejos de 7 semanas vs 104 semanas	32
Tabla 8. Promedio Grosor ( $\mu\text{m}$ ) túnica media del Seno Carotídeo en conejos de 7 semanas vs 260 semanas	33
Tabla 9. Promedio Grosor ( $\mu\text{m}$ ) túnica Adventicia en Conejos de 7 Semanas vs 104 Semanas	33
Tabla 10. Promedio Grosor ( $\mu\text{m}$ ) túnica Adventicia en Conejos de 7 Semanas vs 260 Semanas	33
Tabla 11. Comparación Grosor Total ( $\mu\text{m}$ ) Promedio de la Pared del Seno Carotídeo por grupos de edad	34
Tabla 12. Densidad de Fibras Elásticas en Túnica Media del Seno Carotídeo Por edades	35

## Lista de fotografías

Fotografía 1. Histoquímica de Van Gieson para fibras elásticas	25
Fotografía 2. Corte transversal, arteria carótida interna, en la región del seno carotídeo, con histoquímica de H&E, en aumento de 4X	26
Fotografía 3. Arteria carótida interna a la altura del seno carotídeo.4X, H&E	27
Fotografía 4. Cuadrantes y puntos de medición de la túnica media y adventicia Delseno carotídeo con histoquímica de H&E, Argéntica, Van Giesony Bielschowsky en conejos de 7 semanas	28
Fotografía 5. Cuadrantes y puntos de medición de la túnica media y adventicia del seno carotídeo con histoquímica de H&E, Argéntica, Van Gieson y Bielschowsk y en conejos de 104 semanas	29
Fotografía 6. Cuadrantes y puntos de medición de la túnica media y adventicia del seno carotídeo con histoquímica de H&E, Argéntica, Van Gieson	30





# 1. Justificación

Aunque el seno carotídeo cumple una función reguladora muy importante en la fisiología del sistema cardiovascular, específicamente en la regulación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, las descripciones morfológicas que se encuentran en la literatura científica de los constituyentes del seno carotídeo y su histología, son escasas y no revelan la verdadera dimensión del barorreceptor en estados de normalidad, ni de los cambios que presenta con el envejecimiento y en estados patológicos tales como la hipertensión arterial y accidentes cerebro vasculares. Por esta razón, con este trabajo se quiere hacer una descripción de las características histológicas de la túnica media y adventicia del seno carotídeo y los cambios que se presentan con el envejecimiento.



## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo General**

Hacer una descripción histoquímica del seno carotídeo y sus cambios por envejecimiento en *Oryctolagus cuniculus*

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Describir y comparar el grosor de la túnica media del seno carotideo y sus cambios con el envejecimiento
- Describir y comparar el grosor de la túnica adventicia del seno carotideo y sus cambios con el envejecimiento
- Comparar el grosor total del vaso y describir los cambios que se presenten con el envejecimiento.
- Hallar la densidad de fibras elásticas que componen la túnica media del seno carotídeo y describir los cambios que se presenten con el envejecimiento.



## **3. Marco teórico**

### **3.1 Definición**

El seno carotídeo es un barorreceptor que morfológicamente corresponde a una dilatación de la arteria carótida interna en el sitio de su origen a partir de la arteria carótida común (Davos y Cols., 2002). El seno carotídeo está conformado por endotelio, fibras elásticas, leiomiocitos, fibras nerviosas, todos estos elementos sensibles a la deformación por cambios de presión dentro del vaso, por tanto, barorreceptoras, que se localizan en las tunicas media y adventicia de la bifurcación de la carótida común en carótida interna y externa (Rees, 1970). Frecuentemente es fácil observar pequeños fascículos de fibras nerviosas que están en contacto con las fibras elásticas de la pared del vaso (Doberentz y Cols., 2012). Funcionalmente, Toorop lo define como un pequeño órgano localizado en la porción proximal de la arteria carótida interna que aporta la principal contribución para la regulación de la frecuencia cardiaca y la presión arterial (Toorop y Cols., 2010). Para este trabajo se considerarán las estructuras que forman parte de la pared vascular en la zona del seno carotídeo como parte del barorreceptor, esto es la constitución de las tunicas íntima, media y adventicia, ya que se ha demostrado que el barorreflejo está mediado por componentes mecánicos, por la transducción de la presión en el estiramiento de la pared del vaso, y por componentes neurales que se evidencian con la respuesta muscular que modifica el diámetro de la arteria (Studinger y Cols., 2003).

### **3.2 El seno carotídeo a través de la historia**

Antes de la descripción del seno carotídeo, y su inervación, se describió la presencia del cuerpo carotídeo y su inervación. Ya desde el siglo XVIII, cuando Cyon y Ludwing hallaron un nervio que se extendía a cada lado del cuello hacia el corazón en 1865, nervio que fue llamado el nervio depresor (Nonidez, 1940; Davos y Cols., 2002) sin

embargo, hasta mediados del siglo XIX los experimentos de los hermanos Weber y Henle, estimulando eléctricamente el nervio vago, fueron considerados los primeros estudios de una línea de investigación sobre la región cardio-aórtico-carotídea (De Castro, 2009). A partir de este momento se realizaron varios estudios de carácter funcional. Fueron Pagano y Siciliano en el año 1900, los primeros en proponer la ubicación del inicio del barorreflejo en la región carotídea, postulado ignorado durante cincuenta años en los cuales la propuesta de Francois-Franck en 1876-1878, que decía que el inicio del reflejo se localizaba en el tallo cerebral, se mantuvo como verdadera (De Castro, 2009). Entre los años 1923 y 1927 Hering demostró que al aumentar la presión dentro del seno carotídeo produce por vía refleja, un descenso de la presión sanguínea general acompañada de bradicardia (Nonidez, 1940) y mostró que las fibras del nervio responsable están en el seno carotídeo y en la bifurcación de la arteria carótida; junto con Heinrich Hering, su hijo, demostraron que el estímulo eléctrico o mecánico sobre el seno carotídeo desencadena un reflejo que produce bradicardia e hipotensión arterial, denominándolo el “reflejo del seno” (Nonidez, 1940; Davos y Cols., 2002; De Castro, 2009). Paralelamente, Heymans padre e hijo, años 1925-1927 hicieron experimentos y llegaron a la conclusión que la bradicardia hipertensiva es un mecanismo reflejo, independiente de estructuras centrales del sistema nervioso, contrario a lo que había propuesto Francois-Franck (De Castro, 2009).

Estos primeros acercamientos fueron de ubicación anatómica y funcionales, pero, cuándo y quién comenzó a hacer descripciones morfológicas microscópicas del seno carotídeo? A lo largo de la historia se han hecho algunas descripciones morfológicas del seno carotídeo y su inervación, por lo cual es necesario remontarse a quién lo descubrió y lo describió por primera vez de una manera detallada. Hacia 1921 Fernando de Castro, neurohistólogo español discípulo de Santiago Ramón y Cajal, hizo sus primeras descripciones de la región aorto-carotídea y en 1925 realizó unas preparaciones aplicando el método de impregnación en plata utilizado por Cajal, después de una perfecta preservación de las estructuras; de este trabajo se publicaron las primeras microfotografías del seno carotídeo, en las cuales De Castro también mostró la rica vascularización e inervación del glomo carotídeo (De Castro, 2009). En 1926 publicó un detallado estudio sobre la región carotídea, utilizando animales como pequeños roedores, gatos, perros, conejos y también en humanos, en esta describió que las fibras nerviosas no formaban un plexo alrededor del glomo sino que se proyectaban hacia esta

estructura provenientes del ganglio cervical superior y otras pocas del nervio glossofaríngeo, una rama que exclusivamente inerva el glomo carotídeo (ya descrito por Hering). En 1927 De Castro confirmó la existencia del seno carotídeo en todas las especies y edades en que realizó estudios (De Castro, 2009). Hacia mediados de los años veinte se hicieron los primeros acercamientos hacia la inervación dada por el sistema nervioso simpático al cuerpo carotídeo. En 1926 De Castro dio a conocer la técnica, la cual él mismo describió como crucial, para poder observar las terminaciones nerviosas que llegaban al seno y el cuerpo carotídeo; así describió ramas intracarotídeas del nervio glossofaríngeo que inervaban exclusivamente el cuerpo carotídeo, el cual Hering ya había descrito como el “nervio del seno” y su participación en el “reflejo del seno” hoy llamado el “barorreflejo”. Posteriormente en 1928, el mismo De Castro; utilizando la reacción del Azul de Metileno del método de Ehrlich y Bielschowsky en el cual confirmó la existencia del seno carotídeo y las características de su inervación así como su importancia fisiológica como barorreceptor en especies como roedores, vacas, micos y humanos, en diferentes edades, excepto en fetos humanos donde no encontró evidencias macroscópicas del seno carotídeo, siendo esta la primera descripción histológica del seno carotídeo (GNDE, 2009). En 1930 Heymans demostró la función quimiorreceptora del cuerpo carotídeo (Milei y Cols., 2009).

### 3.3 Embriología

No se encuentran descripciones publicadas sobre el desarrollo embriológico del seno carotídeo, sin embargo, por su vecindad con el glomo carotídeo así como por la inervación que comparten (De Castro, 2009), se puede hacer un acercamiento estudiando la embriología del cuerpo carotídeo. En humanos se estudió el patrón de inervación del cuerpo carotídeo en fetos y reportaron un fascículo nervioso que llega al primordio del cuerpo carotídeo a las 10 semanas, seguido de otro a las 13 semanas, luego los dos ramos forman un plexo alrededor del cuerpo carotídeo con algunas fibras que llegan a la región superficial del primordio del cuerpo carotídeo. A las 19 semanas, han penetrado y a las 23 semanas establecen sinapsis con las células del glomo (Hempleman y Warburton, 2012). Kondo, en 1975 estudió el desarrollo embriológico del cuerpo carotídeo en ratas y conejos, siendo muy similares, aunque un poco más lento el proceso en el conejo que en la rata. Hacia el día 13.5 observó un engrosamiento de la pared de la arteria correspondiente a un grupo de células indiferenciadas por fuera de la túnica

media. Fibras nerviosas no mielinizadas terminaban muy cerca del área engrosada, estas fibras nerviosas presentaban vesículas claras y oscuras, pero no observó sinapsis aparentes. Al día catorce, las células indiferenciadas se diferenciaron en cuatro grupos: células endoteliales, leiomiocitos inmaduros, células glómicas; y otras seguían indiferenciadas (Hempleman y Warburton, 2012).

### **3.4 Consideraciones anatómicas del barorreceptor en humanos:**

Las arterias carótidas primitivas son el comienzo del Sistema Carotídeo. La arteria carótida primitiva derecha origina en el tronco braquiocefálico inmediatamente posterior a la articulación esternoclavicular derecha y todo su recorrido va por el cuello. La arteria carótida primitiva izquierda comienza en el tórax como una rama directa del cayado de la aorta y se dirige hacia arriba para entrar en el cuello cerca de la articulación esternoclavicular izquierda. Las dos suben por el cuello, laterales a la tráquea y al esófago (Drake, 2010). Las arterias carótidas comunes cuando pasan por el cuello van acompañadas del nervio vago y la vena yugular interna, formando el paquete vasculo nervioso del cuello, empaquetadas dentro de la vaina carotídea, va con un recorrido vertical (Pró, 2012; Drake, 2010) Las carótidas comunes no dan ramas y en su porción terminal, a nivel del borde superior del cartílago tiroideo y del borde inferior de la cuarta vértebra cervical, origina la arteria carótida interna(lateral) y la arteria carótida externa(medial) que son sus ramas terminales (Pró, 2012; Drake, 2010). La parte superior de cada carótida común y su bifurcación en carótida interna y externa se produce en el triángulo carotídeo, subdivisión del triángulo anterior del cuello. Exactamente en la bifurcación, se reconoce un ensanchamiento que corresponde al seno carotídeo (Pró, 2012), Gray hace énfasis en que dicha dilatación es entre el final de la carótida primitiva y el comienzo de la carótida interna y que esta zona, que corresponde al seno carotídeo está inervado por fibras del nervio glosofaríngeo. En la bifurcación se localiza también el cuerpo carotídeo que está inervado por fibras del glosofaríngeo y también del vago (Drake, 2010).

Los estudios realizados por Furukaura en cadáveres humanos, ubican anatómicamente el seno carotídeo entre el borde inferior de C1 y el borde superior de C5, pero principalmente a nivel de la vértebra C3, sin embargo se encuentra un 54% de asimetría en este hallazgo (Furukaura y Cols., 2012; Furukaura y Cols., 2012).



En un estudio macroscópico realizado por Toorop et al en 2009, hace una descripción del nervio del seno carotídeo al que también se denomina con otros nombres, ya mencionados algunos, como caroticus glossopharyngei, nervio de Hering, nervio intercarotídeo, rama descendente del glossofaríngeo o nervio de De Castro. En este estudio realizado en cadáveres humanos, hace una descripción macroscópica, teñida con acetilcolinesterasa, del nervio del seno carotídeo como una ramificación larga del nervio glossofaríngeo y que en todos los especímenes observaron un tronco separado para el seno carotídeo, que daba ramas para el seno carotídeo, el cuerpo carotídeo y en un plexo intercarotídeo; que antes se habían descrito como redes provenientes de ramas del vago, el glossofaríngeo e incluso del hipogloso (Toorop y cols., 2009). Así mismo describieron la terminación del nervio del seno carotídeo como múltiples pequeñas ramificaciones penetrando la pared del seno carotídeo o la bifurcación de la carótida común.

### **3.5 Descripción anatómica de la carótida en *oryctolagus cuniculus***

Se han realizado varias publicaciones sobre la morfología del árbol carotídeo en conejos, demostrando amplia variabilidad, sobretodo en el origen de la arteria occipital. En la región del cuello, Mazensky y cols describen el origen de la carótida interna a partir de la división terminal de la carótida común, junto con la carótida externa en un 94% de los especímenes estudiados y en un 6% encontraron que la carótida interna se origina en un tronco común con la arteria occipital (Mazensky y Cols., 2012). Lee y cols describieron varios patrones de ramificación del árbol carotídeo: un origen lateral (tipo I) y un origen dorso medial (tipo II); siendo más común el tipo I de ramificación, ocurriendo en un 48,6% de los especímenes estudiados; de esta grupo se subdividieron en IA cuando la arteria occipital salía de la carótida externa y en las subdivisiones IB y IC la arteria occipital salen de la carótida interna proximal o distal a su origen de la carótida común respectivamente (Lee y Cols., 1994). Eken y su equipo hacen una descripción sobre la relación del cuerpo carotídeo, el cual describen en estrecha relación con la arteria occipital en el conejo. La arteria occipital es, por lo general, rama directa de la arteria carótida interna, antes de su bifurcación (Eken y Cols., 2008).

### 3.6 Características histológicas del seno carotídeo

En la literatura y los libros de histología escasamente se menciona la existencia del seno carotídeo y su función barorreceptora, tampoco se hace una descripción histológica que permita al lector comprender cómo es la morfología detallada del seno carotídeo.

Welsch describe terminaciones nerviosas libres, cerca del cuerpo carotídeo, en la pared del seno carotídeo y las considera mecanorreceptores que perciben la presión del vaso (barorreceptores) derivadas del nervio glosofaríngeo, en una zona de engrosamiento de la pared de la carótida, ubicadas específicamente en la adventicia del vaso, sin indicar la localización exacta (Welsch,2008). Ni Genesser, ni Kierszenbaum lo mencionan en su libro, Ross únicamente menciona que existen barorreceptores que detectan la presión arterial y que están localizados en el seno carotídeo y en el arco aórtico (Ross y Pawlina, 2011). Gartner describe el seno carotídeo localizado en la adventicia de la arteria carótida interna, el cual recibe su inervación del glosofaríngeo y actúa como barorreceptor. Se menciona superficialmente el barorreflejo, describiendo que lleva información al centro vasomotor y que finalmente genera una respuesta encaminada a conservar la presión arterial dentro de valores normales (Gartner y Hiatt, 2011).

Es importante conocer la estructura y las tunicas que comprenden las paredes de los vasos sanguíneos para ubicar las estructuras nerviosas y las proporciones entre tunicas que se describirán en este trabajo. La pared arterial está constituida por las tunicas íntima, media y adventicia, las cuales tienen una particular arquitectura ligada a su función. La túnica más externa, la adventicia, está constituida por un tejido conectivo areolar laxo, con fibras de colágeno, elásticas, con células tales como fibroblastos, ocasionalmente macrófagos; allí también se localiza la vascularización, denominada Vasa vasorum y nervios. El grosor de esta capa es variable, siendo menor en arterias que en venas; de todos estos componentes se deriva su función mecánica. La adventicia impide deformaciones del vaso cuando es sometido a un aumento de la presión intravascular. Cabrera menciona en su artículo dentro de las funciones de la adventicia, que ésta amortigua los efectos de pulsatilidad del vaso sobre los tejidos circundantes. Estudios en hipertensión mostraron que al aumentar la presión dentro del vaso, la adventicia aumentaba su rigidez (Schulze-Bauer y Cols. 2002). Se ha demostrado que al eliminar la adventicia se produce una reducción del diámetro, contrario a lo que se pensaría, si la adventicia contiene las paredes del vaso para que no se dilaten. Se

disminuye la función de conducción y la función de amortiguación de la pulsatilidad. El control de la adventicia sobre estas propiedades, parece estar determinado por los nervi vasorum y algunos factores liberados por las terminaciones nerviosas localizadas allí (Cabrera, 2008).

La dilatación que presenta la carótida interna en la localización del seno, es consecuencia de que, en ese punto específico, la parte del vaso presenta menos músculo y más colágeno comparado con la arteria carótida común. Davos encontró un 74% de colágeno en la pared de la carótida común y en el sitio del seno carotídeo un 86% (Davos y Cols., 2002). Las fibras del nervio de Hering (glosofaríngeo) son pequeñas, mielinizadas y la mayoría terminan en la túnica adventicia del seno carotídeo. Un estudio realizado en gatos por Boss y H Green describe que dentro de la adventicia de la arteria carótida se observan estructuras fibrosas que se continúan con fibras mielinizadas que salen de la pared de la arteria internándose dentro de troncos nerviosos pequeños en el área de la arteria carótida común. Cuando las fibras entran a la pared del vaso corren longitudinalmente en la adventicia por distancias mayores a 0.3mm y luego siguen hacia la media ramificándose (Boss y Green, 1956). En humanos, Tamura hace una descripción morfológica del nervio del seno carotídeo refiriendo la presencia de entre 6000 y 8000 fibras mielinizadas a 3cm por encima del seno. La densidad de las fibras mielinizadas en un rango entre 11.1 y 18.9 /mm<sup>2</sup>, sugiriendo que no hay cambios de la densidad con la edad. El diámetro de las fibras mielinizadas estuvo entre 2 y 14 µm (Tamura y Cols, 1988). Estudios con microscopía electrónica, han mostrado fibras del barorreceptor mielinizadas (Stevens y Cols., 1998).

Los estudios hechos por Rees (Rees, 1968) en conejos, han hecho una descripción histológica de la composición tisular de las paredes del árbol carotídeo que merece claramente detallarlo para los fines de este trabajo: Las arterias carótida interna, occipital y faríngea ascendente pueden ser clasificadas como musculares y la carótida externa y la carótida común como músculo-elásticas o de composición mixta. En las porciones de la arteria carótida descritas como musculares, por su textura y su composición tisular, la túnica media presenta claramente una lámina elástica interna y una lámina elástica externa bien definidas que delimitan la túnica media. Se describen otros vasos denominados mixtos porque están constituidos por la alternancia de membranas elásticas con leiomiocitos, de dos células o más de grosor. La túnica media del segmento elástico de la arteria carótida (correspondiente al seno carotídeo) está compuesto por

membranas elásticas alternando con capas individuales de leiomiocitos. En todas las porciones de la arteria carótida, se observan las láminas elásticas internas y externas bien definidas, como límites de la túnica media. Rees demostró en conejos, perros, gatos, conejillos de indias y humanos; que la túnica media, en la pared del seno carotídeo, es más delgada y más elástica en su composición que la túnica media de cualquier otra porción de la bifurcación de la carótida. En estudios hechos con microscopía óptica con coloraciones de Van Giesson y Weigert para fibras elásticas, por la relación entre capas de fibras musculares y membranas elásticas (en conejos) la pared del seno carotídeo, se puede clasificar como elástica, al igual que la aorta (Rees, 1968).

Con microscopía electrónica, en estudios realizados en conejos por Rees observó que las relaciones de los componentes individuales de la pared del seno están en concordancia con las descripciones dadas arriba. La túnica íntima de la pared del seno carotídeo (endotelio más tejido subendotelial) corresponde a una décima del grosor de la media. Cada lámina elástica de la túnica media del seno alterna con una capa de leiomiocitos (Rees, 1968).

La túnica media de la pared del seno contiene variable número de membranas elásticas y alternando con membranas musculares simples. En la mayor parte de la túnica media observaron 4-5 láminas elásticas alternando con 3 capas musculares. En otras regiones, había entre 7-8 láminas elásticas alternando con más de 4 capas de músculo liso. En las áreas de mayor delgadez solamente había 2-3 láminas de elastina dentro de la media y solo una o dos capas de músculo liso, siempre en disposición circular. La adventicia del seno, característicamente su organización tisular presenta un alto contenido de células y un bajo contenido de colágeno, relacionado con otras porciones de la carótida. Los fascículos de colágeno en el seno son más pequeños que los que se encuentran en las cercanías de la pared de la carótida (Rees, 1968). En la adventicia del seno carotídeo se encontraron células con miofilamentos, vesículas en la superficie y otras características de células musculares lisas; estas células no se encontraron en ninguna otra parte de la adventicia de la región de la bifurcación de la carótida. Estas células musculares lisas de la adventicia están dispersas y en número variable alrededor de la circunferencia de la pared vascular (Rees, 1968). Como las terminaciones nerviosas barorreceptores deben ser estimuladas por la deformación de la pared vascular, la sensibilidad de la respuesta

del barorreflejo a los cambios de presión, dependen del acoplamiento de la pared de la arteria o de su rigidez. Si la pared de la arteria se endurece disminuirá la sensibilidad del barorreceptor (Lávrová y Cols., 2005), por esta razón es importante describir la composición de toda la pared del vaso y las proporciones entre ellas.

En la literatura se encuentran algunas descripciones del barorreceptor, en diferentes especies, como perros (Ruiz-Pesini y Cols., 1995), gatos (Boss y Green, 1956), ratones (Bock y Gorgas, 1976), conejos que describen algo sobre la morfología del barorreceptor y del área donde se localiza.

Hansen, J.T describe la región del seno carotídeo diciendo que ocupa los milímetros proximales de la arteria carótida interna, la cual se reconoce por la presencia de un plexo capilar muy extenso en la adventicia que está ausente en las arterias vecinas (como en la carótida externa y en la carótida común). En ratas se han hecho coloraciones con azul de metileno demostrando una amplia ramificación de nervios en la zona del barorreceptor. Hansen, en un estudio de microscopía electrónica, en ratas, describe que en las terminaciones de las fibras del barorreceptor presentan dilataciones las cuales contienen abundantes mitocondrias (Hansen, 1987).

Un análisis de la morfología del seno carotídeo realizado por Mc Donald con microscopía electrónica en 39 ratas mostró que el nervio emerge del nervio glosofaríngeo (IX par craneano) 0.6 – 1.0 mm justo en el extremo distal del ganglio petroso. En 68% de los casos, el nervio consiste en un fascículo sencillo de axones. Cerca del polo rostral del cuerpo carotídeo, el nervio se divide en múltiples fascículos de axones y la mayoría de fascículos entran al cuerpo carotídeo, mientras que otros se unen con nervios simpáticos provenientes del nervio cervical superior; algunos de este último grupo inervan la pared del seno carotídeo. Otros axones del barorreceptor alcanzan el seno carotídeo atravesando primero el cuerpo carotídeo. Mc Donald encontró en sus estudios que el nervio del seno carotídeo tiene una longitud promedio de  $2.0 \pm 0.13$  mm y se observa de forma elíptica en cortes transversales (McDonald, 1983; McDonald, 1983).

Igler y cols realizaron estudios histológicos en perros, las muestras fijadas en una mezcla de glutaraldehído y formalina, teñidas con hematoxilina-eosina y coloración de Movat; que el grosor de la íntima, media y la relación íntima-media no encontraron diferencias cuando el seno carotídeo es expuesto por largo tiempo a una sustancia

hipotensora, comparado con normotensos. Encontraron en sus estudios un aumento en las células de Schwann y edema axonal; estos hallazgos se presentaron en los senos carotídeos tanto de los perros normales como de los hipotensos (Iglar y Cols., 1981).

También con microscopía electrónica de la carótida común, Pinto y cols describen en sus estudios hechos en ratas, una íntima delgada con una lámina elástica interna, la cual no es continua; la túnica media con 3-4 láminas elásticas, intercaladas con fibras musculares lisas (Pinto y Cols., 1998). En la carótida interna, se ha descrito por microscopía electrónica que la pared del seno carotídeo tiene una mayor cantidad de fibras elásticas y menor proporción de fibras musculares lisas comparado con otros vasos sanguíneos vecinos a la bifurcación de la arteria carótida. Estudios de microscopía electrónica en ratas también han demostrado que las terminales nerviosas del barorreceptor están situadas a lo largo del límite medio-adventicio y también en las partes profundas de la adventicia de la pared del seno. Sin embargo, hay un adelgazamiento de las capas media e íntima del seno, en conejos; lo que justifica que el barorreceptor esté localizado cerca del lumen del seno a pesar de su posición en la adventicia. Dichos hallazgos podrían explicarse porque la proximidad del barorreceptor al torrente circulatorio favorece su estimulación y además que la delgadez de la capa media-íntima sea considerada una adaptación estructural para acelerar la iniciación de los impulsos del barorreceptor (Rees y Jepson, 1970). Así también, y de importancia clínica, la delgadez de esta zona es más susceptible al desarrollo de aterosclerosis (Heath, 1983).

Milei y colaboradores observaron, en cadáveres humanos que habían fallecido por accidentes cerebrovasculares isquémicos, daños en terminaciones nerviosas, en la parte más externa de la túnica media del barorreceptor (Milei y Cols., 2009). En el estudio realizado por Riisager y Weddell en observaciones de las terminaciones nerviosas del seno carotídeo en personas entre 52 y 80 años, encontraron un continuo cambio de fibras nerviosas en la región del seno carotídeo (Riisager y Weddell, 1962).

### **3.7 Aspectos fisiológicos y fisiopatológicos del barorreceptor: El barorreflejo**

Los barorreceptores arteriales son terminaciones nerviosas mecanosensibles que inervan la pared del seno carotídeo y son estimuladas por deformaciones mecánicas durante el estiramiento del vaso sanguíneo (Lábrová y Cols., 2005).

En 1923 Heinrich Ewald Hering hijo de Karl Ewald Constantine Hering descubrió el reflejo barorreceptor (Nonidez, 1940; Granger, 1998; Davos y Cols., 2002; Estañol y Cols., 2011). Posteriormente Bronk y Stella describieron la relación entre la frecuencia de disparo del barorreceptor y la distensión de la pared vascular (Granger, 1998). Después de muchos experimentos, primero interesado en la inducción de bradicardia por el masaje carotídeo en seres humanos, previamente descrito por Czermak en 1865 y basado en este hallazgo clínico comienza a sospechar sobre la existencia de un mecanoreceptor en el seno carotídeo que sensa la presión arterial, conceptos que siguen vigentes el día de hoy (Estañol y Cols., 2011). Desde este momento ya se conocía la importancia de la habilidad del seno carotídeo de sensar la presión arterial (Seonga y Cols., 2005; Milei y Cols., 2009). Sobre la función del seno carotídeo, como dilatación de la pared de la arteria carótida interna, también se ha mencionado la posibilidad de que sea para disminuir la velocidad del flujo sanguíneo y así también la pulsatilidad del flujo para proteger la circulación cerebral (Seonga y Cols., 2005).

El fisiólogo Robert Kock, en 1932 investigando las características de los barorreceptores arteriales en perros, encontró que la estimulación del barorreceptor no solo ayuda en la regulación de funciones cardiovasculares, sino que también, si el estímulo es prolongado, genera un sueño profundo. Los Griegos ya habían hecho estas observaciones cuando denominaron a la arteria carótida como “carotis” que significa sueño profundo. Otro nombre que se le dio a la arteria carótida fue “arteria lethargica” por el efecto de calma que producía, al hacer masaje sobre la región del seno carotídeo (Rau y Elbert, 2001)

En 1972, Srinivasan y Nudelman describieron los componentes fisiológicos del barorreceptor donde plantean una relación entre la presión dentro del seno, la pared del vaso, el estiramiento de la pared del vaso, las estructuras alrededor del seno, el estiramiento de la membrana (o estrés), la transducción mecánica, la generación de un potencial, la neurona y la frecuencia de disparo (Srinivasan y Nudelman, 1972).

Guyton y sus colaboradores dieron los últimos aportes al estudio del barorreflejo en 1973 con un experimento en perros en el que demostraron que la denervación de los barorreceptores (seno carotídeo y aórtico) producía oscilaciones constantes de la presión arterial y que estas oscilaciones se debían a que por la denervación el barorreceptor no tenía la capacidad de compensar los cambios de presión arterial (Estañol y Cols., 2011; Cowley y Cols., 1973 ).

El descubrimiento del barorreceptor ha sido de importancia fundamental en la comprensión del control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, contribuye al control de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión arterial (PA) a corto y a largo plazo (Malpas, 2010; Estañol y Cols., 2011); estabiliza en forma eficiente, alrededor de un promedio, las fluctuaciones de la presión arterial en pocos segundos. Se clasifica como un reflejo de retroalimentación negativa de asa cerrada (Estañol y Cols., 2011). El barorreflejo es muy importante en el mantenimiento de la presión arterial, particularmente durante los cambios ortostáticos (Milei y Cols, 2009), mediante un ajuste autonómico (Helke y Seagard, 2004). También describen algunos, un efecto del barorreceptor sobre funciones respiratorias (McMullan y Pilowsky, 2010).

La capacidad del sistema nervioso para controlar la presión arterial depende de la información que proviene del receptor en el seno carotídeo, los reportes coinciden en que las fibras del nervio del seno carotídeo se proyectan a varios núcleos de la porción rostral dentro del núcleo del tracto solitario (Helke y Seagard, 2004; Toorop y Cols., 2010). Observaron por estudios marcados con peroxidasa de rábano un patrón de distribución consistente, en el que las fibras del seno carotídeo entran por la parte lateral de la médula como parte de la raíz del nervio glosofaríngeo. Alcanzan el tracto solitario del mismo lado, rostral al obex y voltean caudalmente. Luego salen y se distribuyen en el NTS adyacente. Se observaron distribuciones del nervio en los subnúcleos intersticial, dorsolateral y ventrolateral; más caudalmente también se marcaron los subnúcleos medial y gelatinoso (Ruiz-Pesini y Cols., 1995; Toorop y Cols., 2010). La actividad aferente del barorreceptor inhibe neuronas simpáticas vasomotoras preganglionares en la médula espinal en una vía multisináptica y activa neuronas parasimpáticas eferente del X par craneal (Helke y Seagard, 2004).

La porción eferente del barorreflejo puede ejercer diferentes efectos sobre la función cardíaca: un estímulo vagal genera una cardioinhibición con disminución de la frecuencia



cardiaca y disminución de la conductividad. La actividad simpática vasomotora lleva a vasodilatación arterial y venosa, con consecuente disminución de la precarga y del inotropismo cardiaco llevando a disminución de la presión arterial, este es el efecto vasodepresor (Toorop y Cols., 2010).

Los somas neuronales de las fibras nerviosas del barorreceptor fueron marcadas con aglutinina de germen de trigo y peroxidasa de rábano por Ruiz-Pesini y los localizaron en el Ganglio Cervical Superior y en el Ganglio Petroso, encontrando neuronas multipolares, de mediano tamaño (Ruíz-Pesini y Cols. 1995), también se reportan neuronas en el ganglio nodoso (Helke y Seagard, 2004).

El barorreceptor carotídeo se ha considerado desde hace muchos años (Nonidez, 1940; Salomon, 1958) el blanco de la hipertensión arterial esencial en humanos (Bristow y Cols., 1969; Trasher, 2005) varios autores apuntan la existencia de una disfunción del barorreceptor para el control de la PA a corto (Smyth y Cols., 1969; Fier, 2000) y largo plazo (Trasher, 2005; Carrero y Cols., 2007). Además existen evidencias clínicas en humanos por resección quirúrgica que demuestran que los barorreceptores también jugarían un importante papel en el control de la PA a largo plazo (Pilowsky y Goodchild, 2002; Smit y Cols., 2002; Timmers, 2003). Se han descrito fibras A y fibras C inervando el barorreceptor, las cuales presentan patrones diferentes de descarga que se relacionan con la presión arterial con la que se activan, teniendo un umbral mucho más alto las fibras C que las fibras A. (Coleridge y Cols, 1987).

A pesar de la importancia del barorreceptor en la regulación de la presión arterial (Heusser, 2010) y en la génesis de la hipertensión esencial (Sowers, 1987; Fier, 2000; Honzíkóvá, 2009) es poca la información que existe sobre la morfología del seno carotídeo como barorreceptor.

Es claro que la hipertensión arterial esencial se presenta durante el envejecimiento (Ong y Cols., 2007; Yangfeng, 2008) y si el barorreceptor es el posible que esté involucrado en la génesis de la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, así como también esté relacionado con la aterosclerosis y la diabetes (Toorop y Cols., 2010) es importante conocer cuáles son los cambios que presenta el barorreceptor con el envejecimiento.

Las alteraciones del barorreceptor podrían ser las causantes de la génesis de la hipertensión arterial esencial; se habla en muchos artículos sobre el reajuste del barorreceptor, y en uno de ellos explican que una posible causa sea que la pared vascular donde se encuentra localizado el barorreceptor se vuelve menos distensible y la tensión sobre el barorreceptor, a cualquier presión, se encuentra reducida (Andresen y Cols., 1980). En pacientes alcohólicos y diabéticos se ha encontrado una reducción de la densidad de fibras mielinizadas (Tamura y Cols., 1988).

Se han propuesto diferentes mecanismos de regulación de la activación del receptor: las propiedades fibroelásticas de la pared del vaso, activación de canales de sodio, activación de canales de potasio, acción local y endocrina de sustancias como norepinefrina, prostaciclina, óxido nítrico, radicales libres de oxígeno y sustancias derivadas de las plaquetas.

## 4. Materiales y métodos

### 4.1 Tipo de investigación

Se realizó una investigación experimental, analítica descriptiva.

### 4.2 Población y muestra

El trabajo fue realizado en *Oryctolagus cuniculus*, la población fue de 10 conejos machos de 7 semanas y 10 conejos machos de 104 semanas y 10 conejos machos 260 semanas

#### **Obtención de las Muestras:**

30 bloques de parafina con cortes de carótidas internas a la altura de la bifurcación carotidea provenientes de la bifurcación de la carótida común en carótida interna y carótida externa, las cuales fueron procesadas en el laboratorio de histotecnología de la Universidad Nacional. Se solicitaron inicialmente cortes de 5  $\mu\text{m}$  de grosor y se colorearon con histoquímica de Hematoxilina y Eosina.

**Selección del Seno Carotídeo:** Con objetivo de 4x sobre las láminas de coloración con Hematoxilina y Eosina obtenidas se seleccionaron y establecieron los patrones de organización histológica vascular del seno carotídeo: La ubicación del cuerpo carotídeo, de los dos vasos adyacentes, se seleccionó el más delgado y con mayor cantidad de fibras elásticas en su túnica media. La zona de este vaso, que tuviera un menor grosor se identificó como el seno carotídeo; una vez seleccionado cada uno de los cortes de seno carotídeo, los bloques respectivos se colorearon con Histotécnica especial.

### 4.3 Técnica histológica

Se realizaron cortes en parafina transversales, a 5 micras de grosor (Heath, 1983).

Se hicieron coloraciones de Hematoxilina y Eosina (H&E) de rutina para hacer una primera descripción de las características de las arterias, Van Gieson para fibras elásticas, coloración argéntica y Bielschowsky para fibras nerviosas. Cada procedimiento histoquímico como se describe a continuación:

**Coloración con Hematoxilina y Eosina (H&E).** Se utilizó para la descripción general y como referencia para las descripciones con las otras coloraciones: se utilizó la solución matriz de Hematoxilina de Mayer que consta de 50gr. de Alumbre de amonio, 1000ml de Agua destilada, 1gr de Cristales de Hematoxilina, 0,2gr de Yodato de sodio, 1gr de Ácido cítrico y 50gr de Hidrato de Cloral. Primero se disuelve el alumbre en el agua destilada y se agregan los cristales de hematoxilina, cuando esté completamente disuelto, se agrega yodato de sodio y se revuelve durante 10 minutos. Se agrega el ácido cítrico, se revuelve por 10 minutos, se agrega hidrato de cloral y se revuelve hasta que se disuelva completamente; quedando una solución de color vino oscuro. Para contrastar se utilizó una solución de eosina-floxina, preparada con 100ml de solución de eosina, 10ml de solución de floxina, 780ml de etanol al 95% y 4ml de ácido acético glacial.

Procedimiento:

1. Desparafinar e hidratar las láminas
2. Teñir con solución de Hematoxilina de Meyer por 15 minutos
3. Lavar con agua corriente, apenas tibia, por 15 minutos
4. Dejar en agua destilada
5. Poner en etanol al 80% por 5 minutos
6. Contrastar en solución de eosina-floxina por 2 minutos
7. Deshidratar y aclarar con dos cambios, cada cambio consta de etanol al 95%, etanol absoluto y xilol, por 2 minutos cada uno.
8. Montar

**Método de Bielschowski para Fibras Nerviosas (AFIP, 1995):**

Utilizado para observar fibras nerviosas: se utilizó solución de nitrato de plata al 20%, hidróxido de amonio concentrado, solución de hidróxido de amonio al 1%, solución de formalina al 10% sin estabilizar, ácido nítrico concentrado, ácido cítrico, solución desarrolladora (Tiosulfato de Sodio al 5%).

Procedimiento:

1. Desparafinar e hidratar hasta llegar al agua destilada
2. Colocar en solución de nitrato de plata al 20% previamente calentada a 37° C por 45 minutos.
3. Teñir a 37° C por 15 minutos
4. Agregar la solución de nitrato de plata al 20%,
5. Colocar las láminas en agua destilada.
6. A la solución de nitrato de plata en el frasco se agregó 6.0 ml de hidróxido de amonio concentrado.
7. Aclarar la plata hasta que se puso negra, añadiendo gota a gota 1 ml de hidróxido de amonio concentrado y se dejó en reposo lejos de la luz por 30 minutos
8. Agregar plata amoniacal en las láminas y se dejó por 15 minutos en un horno a 37° C
9. Agregar y retiró rápidamente la solución de hidróxido de amonio al 1%
10. Agregar 25 gotas de la solución desarrolladora y se pusieron las láminas en esta solución por 8 minutos
11. Enjuagar rápidamente con la solución de hidróxido de amonio al 1%
12. Agregar y retiró rápidamente la solución de tiosulfato de sodio al 5%.
13. Enjuagar en 3 cambios de agua destilada, 5 minutos c/u.
14. Deshidratar y aclarar a través de etanol al 96%, etanol absoluto, y xileno 2 cambios c/u por 2 minutos c/u.
15. Montar en un medio resinoso

**Método de Van Gieson para Fibras Elásticas (AFIP, 1995):**

1. Desparafinar e hidratar hasta llegar al agua destilada.
2. Teñir con la solución colorante diaria de fibras elásticas de Verhoeff durante 15 minutos.
3. Lavar con agua tibia corriente durante 20 minutos.

4. Colocar en agua destilada.
5. Verter y retirar rápidamente la solución de cloruro férrico al 2%.
6. Verter y retirar rápidamente la solución de tiosulfato de sodio al 5%
7. Lavar con agua destilada
8. Contrastar con la solución de Van Gieson durante 6 minutos.
9. Deshidratar rápidamente con etanol al 96%, alcohol absoluto y aclarar con xileno 2 veces cada uno
10. Montar en un medio resinoso.

#### **Procedimiento De Coloración De Retículo (AFIP, 1995):**

Antes de iniciar el procedimiento, se lavó muy bien toda la vidriería que se utilizó con solución sulfocrómica y agua destilada

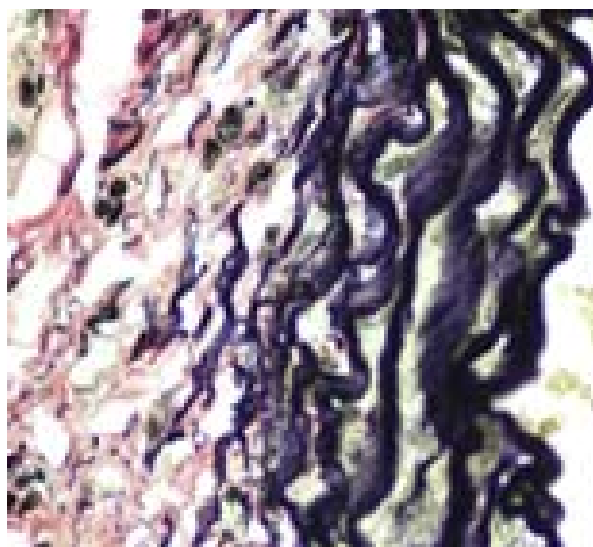
1. Desparafinar e hidratar hasta llegar a agua destilada
2. Oxidar con ácido peryódico al 0.5 % por 10 minutos
3. Lavar con agua destilada
4. Colocar las láminas en la solución de trabajo de plata metenamina en un horno a 60 ° C por una hora
5. Lavar con agua destilada
6. Vierta y retire rápidamente la solución de cloruro de oro
7. Vierta y retire rápidamente la solución de tiosulfato de sodio al 5 %
8. Lavar con agua destilada
9. Deshidratar rápidamente con etanol al 96%, alcohol absoluto y aclarar con xileno 2 veces cada uno

#### **4.4. Análisis morfométrico**

Una vez coloreadas las láminas de los grupos experimentales, se visualizaron con microscopio óptico Olympus BX43. Este microscopio tiene cámara digital incorporada DP21, U-CMAD3, T7 (Tokyo, Japan) con software de imágenes digitales Olympus Cell Sens®; con el cual se tomaron las medidas y fueron adquiridas las imágenes histológicas.

Para cada histoquímica se visualizaron las láminas con objetivos de 4x para medición del grosor de las tunicas media y adventicia del seno carotideo; en cada descripción morfométrica, se consideraron los siguientes parámetros histológicos: Grosor de la túnica media, Grosor de la túnica adventicia, Grosor total de la pared de la pared de la arteria.

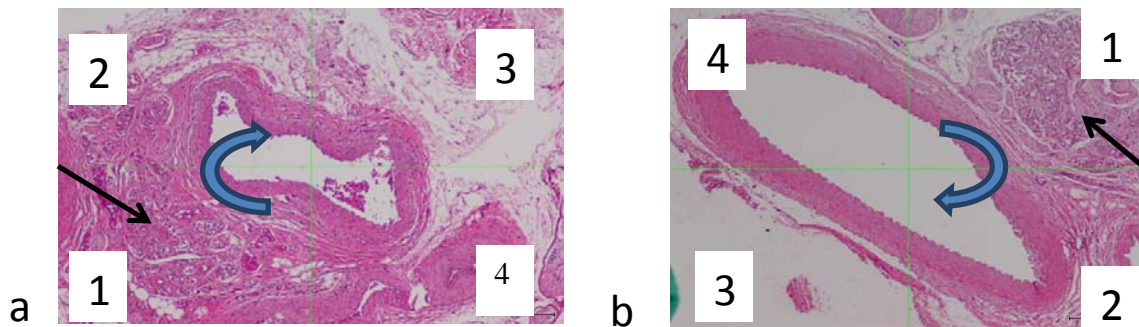
Para la visualización y el conteo de fibras elásticas de la túnica media del seno carotídeo, se consideró únicamente la histoquímica de Van Gieson específica para fibras elásticas (**Fotografía 1**). El conteo de fibras se llevó a cabo en objetivo de 40x.



**Fotografía 1.** 40x. Histoquímica de Van Gieson para fibras elásticas. Corte transversal de la pared del seno carotídeo, de conejo 7 semanas. Fuente: Tomada por autor

Para tomar las medidas del grosor de la túnica media y adventicia, se dividió en cuadrantes la arteria carótida interna, como lo plantea Blomgren (Blomgren y Göktürk. 2008) se tomaron medidas en cada cuadrante, con cada histoquímica. Los cuadrantes fueron enumerados con números arábigos del 1 al 4, teniendo en cuenta, que el cuadrante 1, siempre será aquel que esté relacionado en mayor proporción con el cuerpo carotídeo, y de ahí en adelante, se contarán en el sentido de las manecillas del reloj (**Fotografía 2**). Los datos obtenidos de grosor y

número de fibras elásticas por cuadrante de cada grupo etéreo fueron sumados y promediados; sobre estos promedios se desarrolló el análisis estadístico.



**Fotografía 2.** Corte transversal, arteria carótida interna, en la región del seno carotídeo, con histoquímica de H&E, en aumento de 4X. a. Conejo de 7 semanas y b. Conejo de 104 semanas. Dividida en cuadrantes (líneas verdes), enumerados como 1, 2, 3 y 4, según la localización del cuerpo carotídeo (señalado con la flecha negra) y siguiendo el sentido de las manecillas del reloj (señalada por la flecha azul curva). Fuente: Tomada por el autor.

## 4.5 Análisis estadístico

Para poder hacer una comparación entre los grosores de las tunicas medidas, así como las densidades de fibras elásticas por grupo etéreo, se aplicó el Test estadístico no paramétrico de Wilcoxon. El cual dictamina diferencias significativas cuando  $p < 0,1$

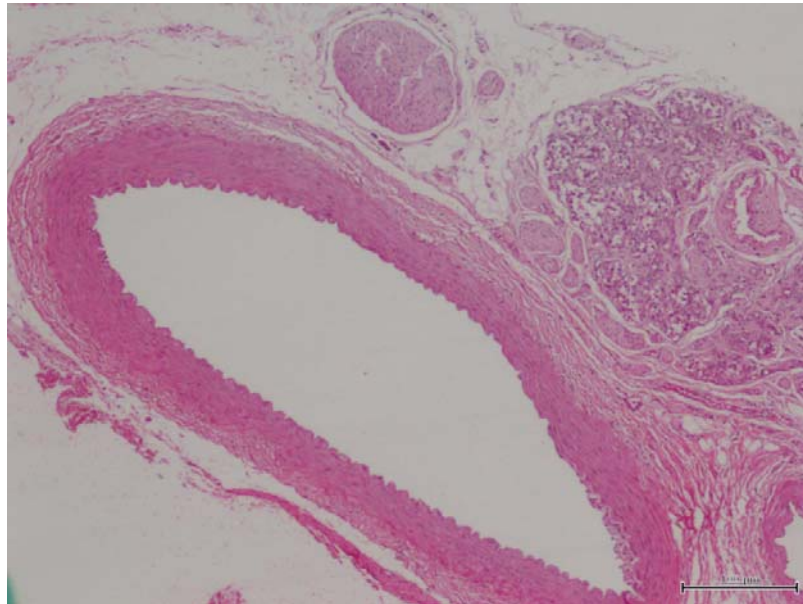
## 4.6 Consideraciones éticas

Este trabajo no tiene complicaciones de tipo ético, puesto que los especímenes utilizados para extraer las muestras de carótidas, fueron conejos sacrificados para consumo.



## 5.Resultados

La histoquímica de H&E, fue la coloración de referencia para ubicar el seno carotídeo objeto del estudio en los grupos experimentales; de manera constante se demostró entonces con esta coloración la presencia del cuerpo carotídeo como estructura de referencia para la ubicación del seno carotídeo, siendo esta relación así: cuerpo carotídeo redondeado, bien delimitado, con gran celularidad, al lado de la arteria carótida interna a la altura del seno carotídeo así: una túnica íntima, con endotelio claramente visible y su lámina elástica interna asociada; en él, la túnica media con alternancia de fibras elásticas y leiomiocitos, asimétrica en grosor, delimitada en su parte externa por una lámina elástica externa, continuándose con una túnica adventicia conformada por tejido conectivo denso irregular, como se observa en la **Fotografía3**.



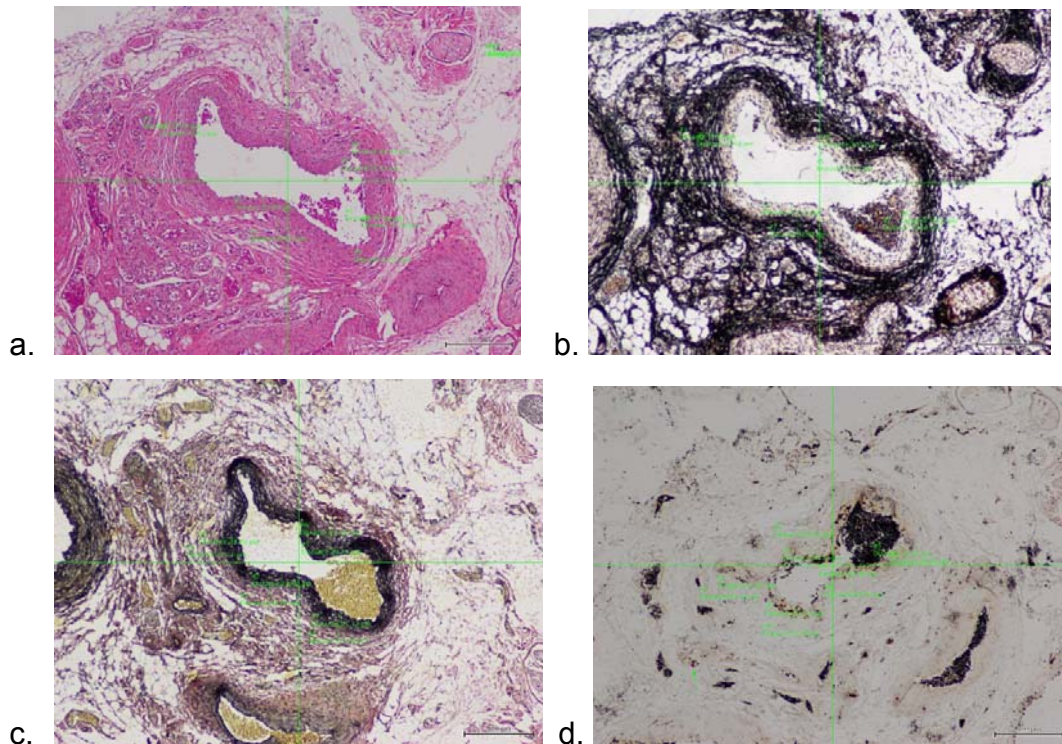
**Fotografía 3.** 4X, H&E. Arteria carótida interna a la altura del seno carotídeo. Nótese la asimetría en el grosor de la túnica media y su relación con el cuerpo carotídeo en conejo de 104 semanas de edad.

## 5.1 Grosor de la Túnica Media en Conejos de 7 semanas

Tabla 1. Grosor ( $\mu\text{m}$ )Túnica Media En Conejos De Siete Semanas				
	H&E	VAN GIESON	ARGÉNTICA	BIELSCHOWSKY
CUADRANTE				
1	22	18,92	23,1	17,17
2	25,52	23,76	28,22	20,68
3	25,97	20,45	22,27	27,11
4	25,08	21,12	22,82	20,68
<b>PROMEDIO</b>	<b>24,6425</b>	<b>21,0625</b>	<b>24,1025</b>	<b>21,41</b>

Fuente: Datos obtenidos directamente por el autor.

**Tabla 1.** Valores promedio grosor por cuadrantes 1,2,3 y 4 en la túnica media del seno carotídeo en conejos de siete semanas (n=10), y promedio total de los cuadrantes con diferentes histoquímicas



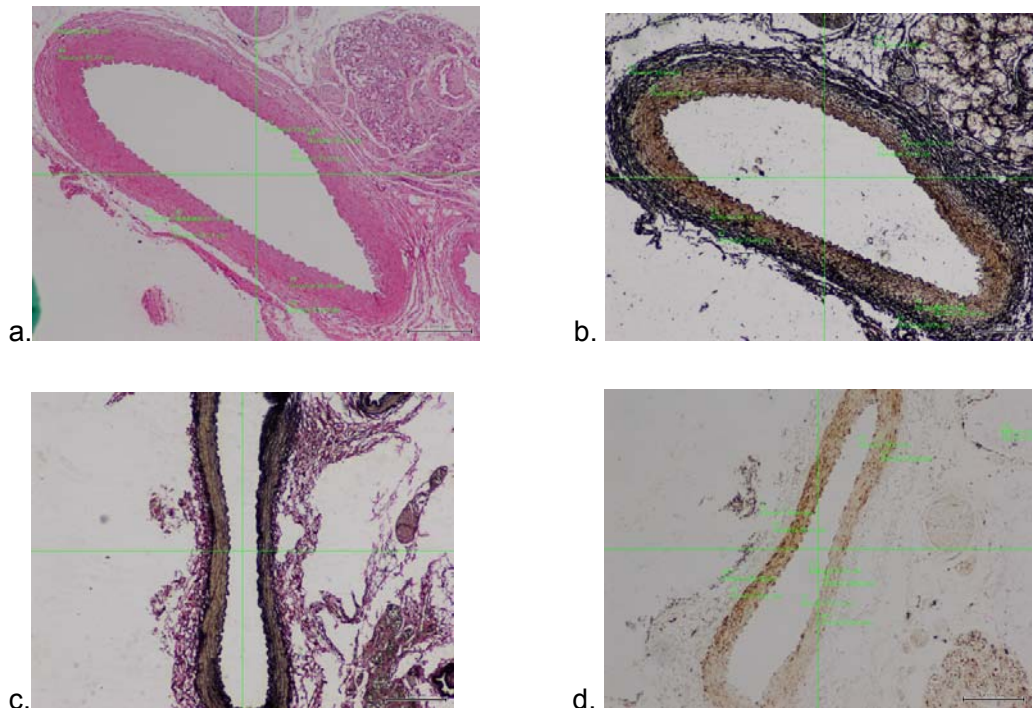
**Fotografía 4.** Se observan los cuadrantes y puntos de medición de la túnica media y adventicia del seno carotídeo con histoquímica de a. H&E b. Argéntica c. Van Gieson d. Bielschowsky en conejos de 7 semanas. Fuente: el autor.

## 5.2 Grosor de la Túnica Media en conejos de 2 años

Tabla 2. Grosor ( $\mu\text{m}$ )Túnica Media En Conejos De 104 semanas				
	H&E	VAN GIESON	ARGÉNTICA	BIELSCHOWSKY
CUADRANTE				
1	34,19	21,12	29,2	30,11
2	45,27	36,08	42,32	39,63
3	30,31	22,31	35,17	22,24
4	36,46	29,04	44,00	33,47
PROMEDIO	36,5575	27,1375	37,6725	31,3625

Fuente: Datos tomados directamente por el autor

**Tabla 2.** Valores promedio grosor por cuadrantes 1,2,3 y 4 en la túnica media del seno carotídeo en conejos de 104 semanas (n=10), y promedio total de los cuadrantes con diferentes histoquímicas



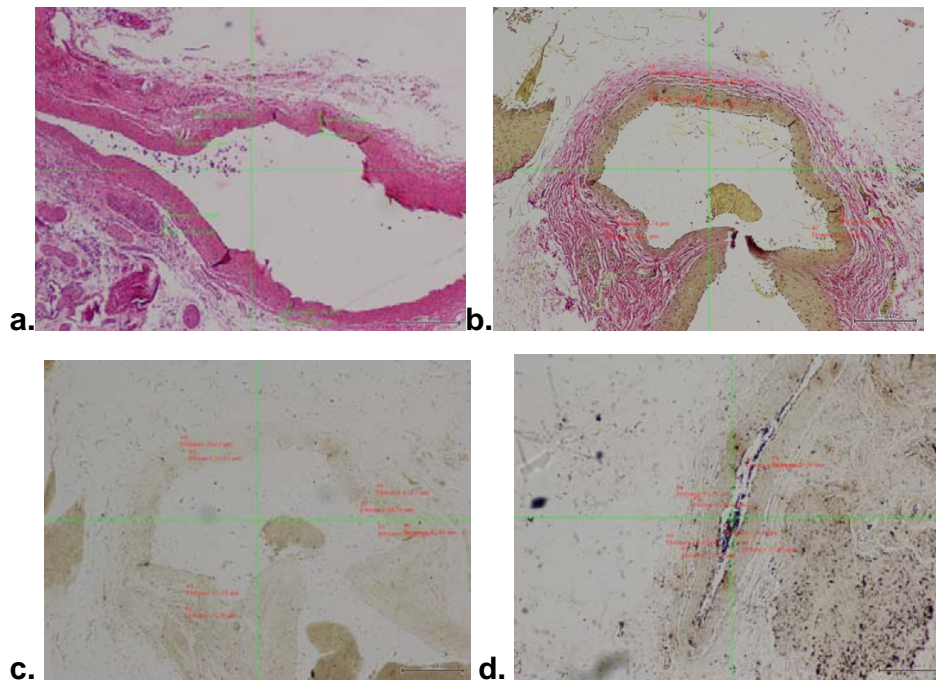
**Fotografía 5.** Se observan los cuadrantes y puntos de medición de la túnica media y adventicia del seno carotídeo con histoquímica de a. H&E b. Argéntica c. Van Gieson d. Bielschowsky en conejos de 104 semanas. Fuente: el autor

### 5.3 Grosor de la Túnica Media en conejos de 5 años

Tabla 3. Grosor ( $\mu\text{m}$ )Túnica Media En Conejos De 260 semanas				
	H&E	VAN GIESON	ARGÉNTICA	BIELSCHOWSKY
CUADRANTE				
1	15,12	10,74	13,78	27,94
2	33,75	32,88	32,12	27,72
3	36,2	33	34,79	28,6
4	29,65	30,8	36,4	38,18
PROMEDIO	<b>28,68</b>	<b>26,855</b>	<b>29,2725</b>	<b>30,61</b>

**Fuente: Datos tomados directamente por el autor**

**Tabla 3.** Valores promedio grosor por cuadrantes 1,2,3 y 4 en la túnica media del seno carotídeo en conejos de 260 semanas (n=10), y promedio total de los cuadrantes con diferentes histoquímicas



**Fotografía 6.** Se observan los cuadrantes y puntos de medición de la túnica media y adventicia del seno carotídeo con histoquímica de a. H&E b. Argéntica c. Van Gieson d. Bielschowsky en conejos de 260 semanas. Fuente: el autor.

## 5.4 Grosor de la Túnica Adventicia en Conejos de 7 semanas

Tabla 4. Grosor ( $\mu\text{m}$ )Túnica Adventicia En Conejos De Siete Semanas

	H&E	VAN GIESON	ARGÉNTICA	BIELSCHOWSKY
CUADRANTE				
1	49,72	34,76	32,5	37,4
2	22,44	17,21	35,99	37,84
3	28,4	25,97	28,38	32,91
4	21,56	27,72	41,59	28,6
PROMEDIO	<b>30,53</b>	<b>26,415</b>	<b>34,615</b>	<b>34,1875</b>

**Fuente: Datos tomados directamente por el autor**

**Tabla 4.** Valores promedio grosor por cuadrantes 1,2,3 y 4 en la túnica adventicia del seno carotídeo en conejos de siete semanas (n=10), y promedio total de los cuadrantes con diferentes histoquímicas

## 5.5 Grosor de la Túnica Adventicia en Conejos de 104 semanas

Tabla 5. Grosor ( $\mu\text{m}$ )Túnica Adventicia En Conejos De 104 Semanas

	H&E	VAN GIESON	ARGÉNTICA	BIELSCHOWSKY
CUADRANTE				
1	18,19	51,04	40,4	35,63
2	39,58	40,48	40,59	48,05
3	50,24	26,84	27,9	59,14
4	33,82	51,04	36,08	26,4
PROMEDIO	<b>35,4575</b>	<b>42,35</b>	<b>36,2425</b>	<b>42,305</b>

**Fuente: Datos tomados directamente por el autor**

**Tabla 5.** Valores promedio grosor por cuadrantes 1,2,3 y 4 en la túnica adventicia del seno carotídeo en conejos de 104 semanas (n=10), y promedio total de los cuadrantes con diferentes histoquímicas

## 5.6 Grosor de la Túnica Adventicia en Conejos de 260 Semanas

Tabla 6. Grosor ( $\mu\text{m}$ )Túnica Adventicia En Conejos De 260 Semanas

	H&E	VAN GIESON	ARGÉNTICA	BIELSCHOWSKY
CUADRANTE				
1	28,7	29,41	23,95	37,89
2	39,68	40,08	20,62	24,97
3	42,17	40,35	42,77	33,73
4	30,14	59,17	40,48	26,96
PROMEDIO	<b>35,1725</b>	<b>42,2525</b>	<b>31,955</b>	<b>30,8875</b>

Fuente: Datos tomados directamente por el autor

**Tabla 6.** Valores promedio grosor por cuadrantes 1,2,3 y 4 en la túnica adventicia del seno carotídeo en conejos de 260 semanas (n=10), y promedio total de los cuadrantes con diferentes histoquímicas

## 5.7 Comparación Grosos Túnicas Medias por grupos de edad

Coloración		H&E	Van Gieson	Argéntica	Bielschowsky
Grosor Promedio	7 semanas	24,6425	21,0625	21,195	21,41
	104 semanas	36,5575	27,1375	37,6725	31,3625

Tabla 7. Valores del grosor promedio de los cuatro cuadrantes en túnica media del seno carotídeo. Valor test Wilcoxon  $P=0,028$  ( $p \leq 0,125$ )

Coloración		H&E	Van Gieson	Argéntica	Bielschowsky
Grosor Promedio	7 semanas	24,6425	21,0625	21,195	21,41
	260 semanas	28,680	26,855	34,437	30,61

Tabla 8. Valores del grosor promedio de los cuatro cuadrantes en túnica media del seno carotídeo. Valor test Wilcoxon  $P=0,028$  ( $p \leq 0,125$ )

## 5.8 Comparación de los Grosos de las Túnicas Adventicias por grupos de edad

Coloración		H&E	Van Gieson	Argéntica	Bielschowsky
Grosor Promedio	7 semanas	30,53	26,415	34,1875	37,3375
	104 semanas	35,4575	42,35	36,2425	42,305

Tabla 9. Valores del grosor promedio de los cuatro cuadrantes en túnica media del seno carotídeo. Valor test Wilcoxon  $P=0,114$  ( $p \leq 0,125$ )

Coloración		H&E	Van Gieson	Argéntica	Bielschowsky
Grosor Promedio	7 semanas	30,53	26,415	34,1875	37,3375
	260 semanas	35,17	42,2525	34,6233	30,888

Tabla 10. Valores del grosor promedio de los cuatro cuadrantes en túnica media del seno carotídeo. Valor test Wilcoxon  $P=0,45$  ( $p \leq 0,125$ )

## 5.9 Comparación Grosor Total de la Pared del Seno Carotídeo y los cambios con la edad.

Tabla 11. Comparación Grosor Total Promedio de la Pared del Seno Carotídeo por grupos de edad.				
Grosor Pared del Seno Carotídeo	7 semanas	104 semanas	7 semanas	260 semanas
H&E	55,173	72,015	55,173	63,853
Van Gieson	47,478	69,488	47,478	69,108
Argéntica	57,946	73,915	57,946	61,228
Bielschowsky	55,598	73,668	55,598	61,498
Test de Wilcoxon	<b>p= 0,02857</b>		<b>p= 0,02857</b>	

Fuente: Datos tomados directamente por el autor

Tabla 11. Grosor total promedio de los cuatro cuadrantes de la pared del seno carotídeo y los cambios con la edad.

## 5.10 Densidad de Fibras Elásticas

Tabla 12. Densidad de Fibras Elásticas en Túnica Media del Seno Carotídeo por Edades				
C o n e j o	De nsi da d 7s e m an as	D e nsi d ad 1 0 4 se m a n as	De nsi da d 7s e m an as	D e nsi d ad 2 6 0 se m a n as
1	0,	0,	0,	0,



	23	26	23	37
2	0,24	0,15	0,24	0,09
3	0,23	0,20	0,23	0,15
4	0,20	0,16	0,20	0,11
5	0,26	0,24	0,26	0,44
6	0,29	0,19	0,29	0,16
7	0,29	0,27	0,29	0,11
8	0,19	0,21	0,19	0,14
9	0,26	0,24	0,26	0,11
10	0,44	0,14	0,44	0,22
W ilc o x o n	P= 0,9698		P= 0,9698	

Fuente: Datos tomados directamente por el autor

**Tabla 12.** En la tabla se muestra la densidad de fibras elásticas en la túnica media del seno carotídeo la cual fue obtenida dividiendo el número promedio de fibras elásticas por el grosor (en micras) de la túnica media del seno carotídeo.



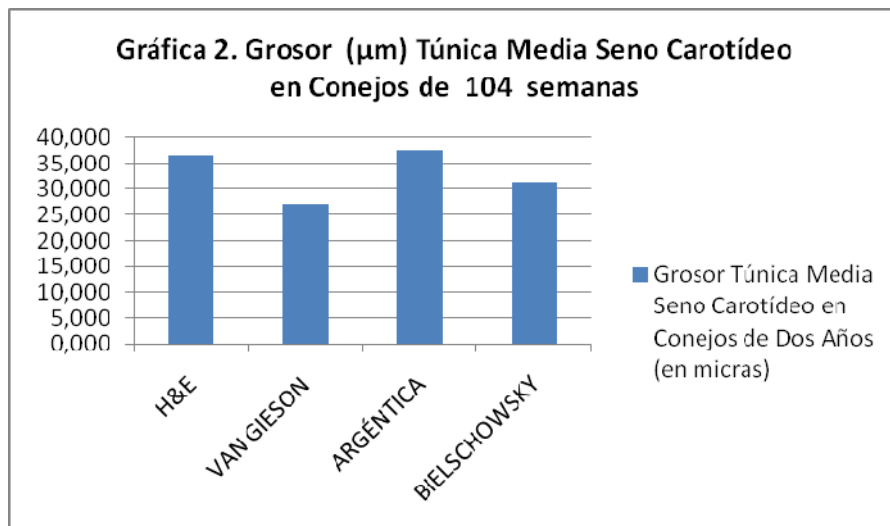
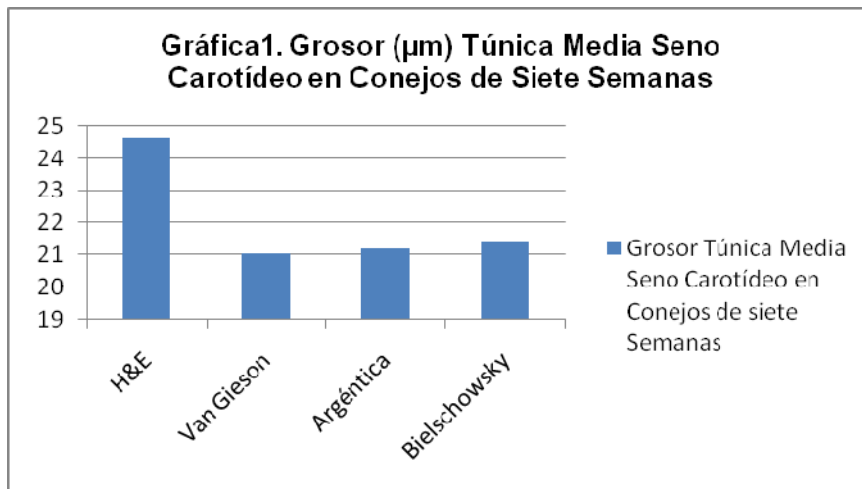


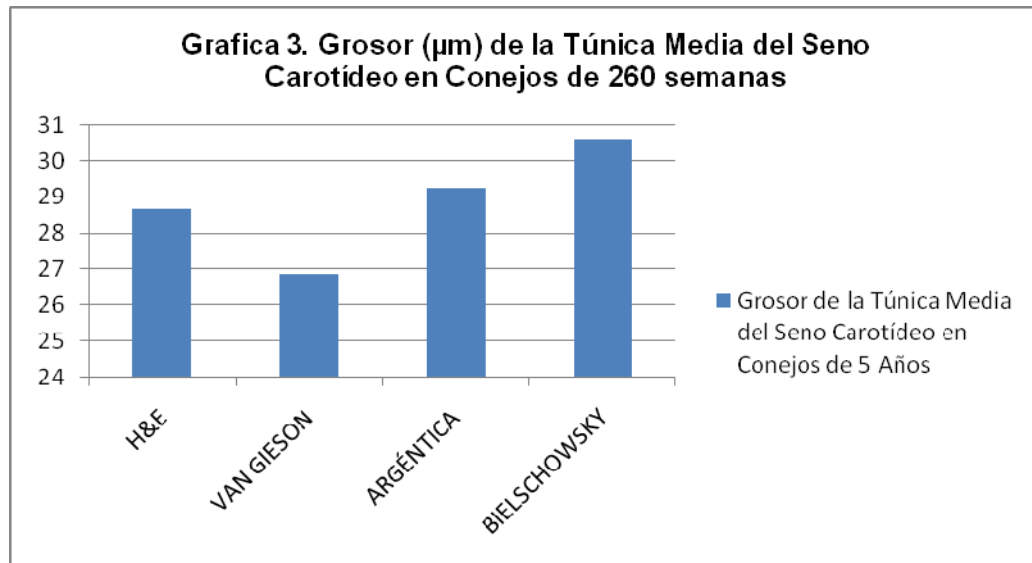


## 7. Discusión y Conclusiones

En este trabajo de grado la coloración histoquímica con H&E, permitió establecer características histológicas del seno carotideo en la carótida interna como reporta también Rees y Jepson (1970), esto es; por su relación con el cuerpo carotideo y su asimetría en el grosor de la túnica media (**Ver Fotografía 3**). Con este criterio en todas las histoquímicas derivadas de todos los grupos etáreos, se pudo asegurar la certera localización del seno carotideo resaltando con Van Gieson la túnica media, porque se pudo diferenciar muy bien la lámina elástica interna y la lámina elástica externa; con coloración argéntica el límite entre la túnica media y la adventicia, así como el límite externo de la adventicia (**Fotografía 3**). Con Bielschowsky entre tanto fue difícil encontrar límites precisos de la túnica media y más aún, el límite externo de la túnica adventicia, ya que es una coloración configurada para resaltar fibras nerviosas (Afi, 1995). Si bien hay valores oscilantes de grosor de túnica media de seno carotideo con cada histoquímica como H&E, Van Gieson, Argéntica y Bielschowsky (Ver tabla 1,2,3) porque las mediciones cursan con dificultades técnicas, que van desde la histotécnica hasta la subjetividad del observador, llama la atención que con todas las histoquímicas los grosores oscilan entre 21 y 25 micras para conejos de 7 semanas (**Tabla 1 - Gráfica 1**); entre 27 y 37 micras para conejos de 104 semanas (**Tabla 2 - Gráfica 2**) y entre 26 y 34 micras para conejos de 260 semanas (**Tabla 3 - Gráfica 3**). Con estos atenuantes resaltamos cómo los grosores de las túnicas medias del seno carotideo oscilan, promediando todas las histoquímicas alrededor de 22 micras en los conejos de 7 semanas (**Tabla 1**) 33 micras en conejos de 104 semanas (**Tabla 2**) y 30 micras en conejos de

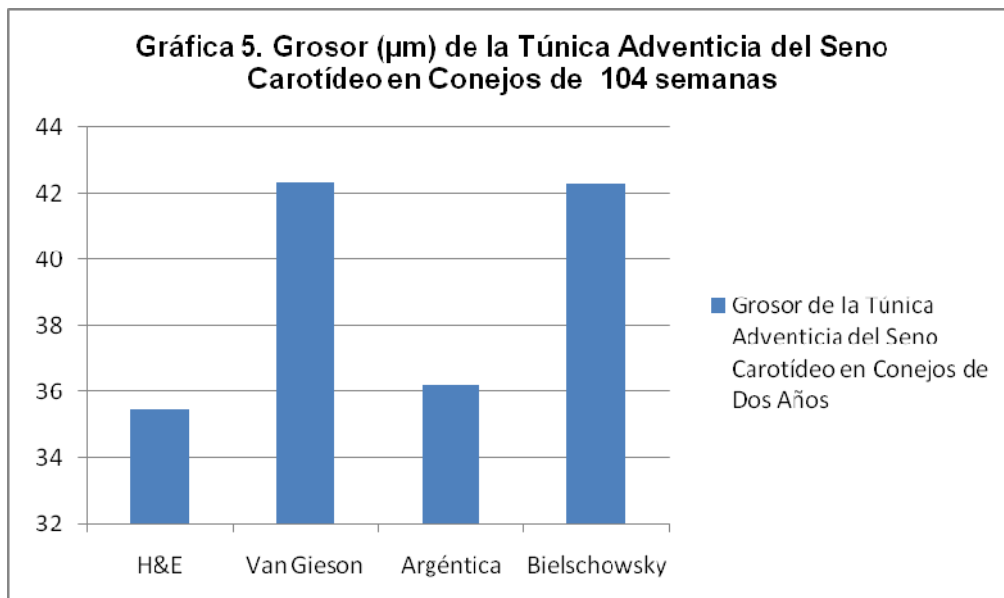
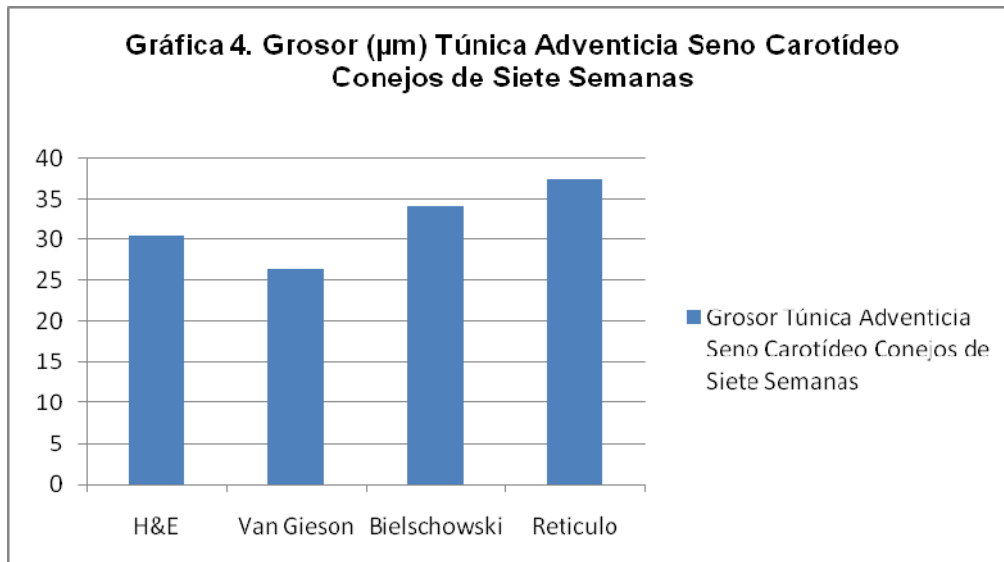
260 semanas (Ver tabla 3) hallazgos que son estadísticamente significativos al test de Wilcoxon, ( $p=0,028$ ) (Tabla 7 y 8), lo cual concuerda con la literatura reportado por Labrova y Col (2005) quienes "in vivo" por hallazgos con ultrasonido demuestran en carótidas humanas un aumento de grosor de la túnica media con la edad.



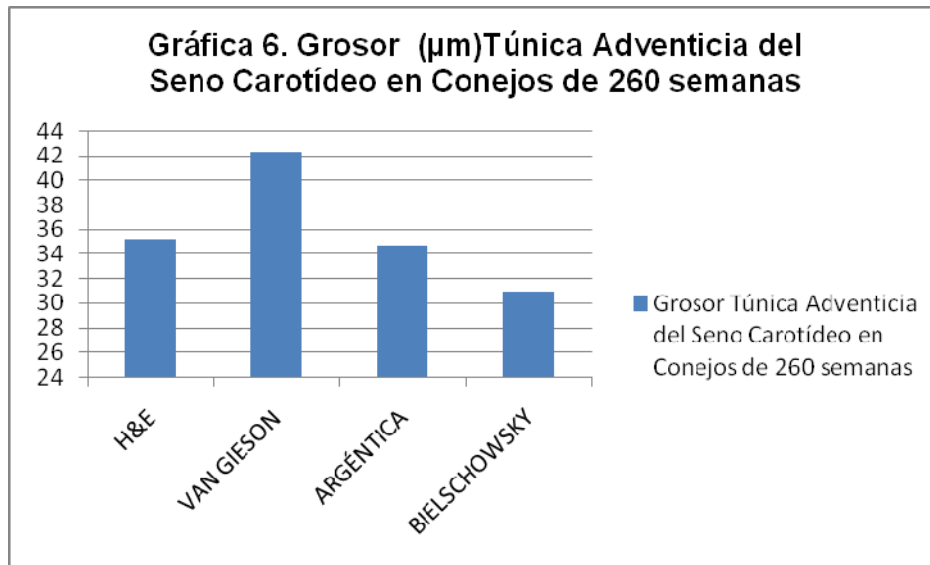


Con respecto al grosor de la túnica adventicia del seno carotideo también estas cursaron con valores disimiles para cada histoquímica como fue H&E, Van Gieson, Argentica y Bielschowsky (**Tablas 4,5 y 6**) porque las mediciones cursaron incluso con más dificultades técnicas comparado con las mediciones de la túnica media, dado que los tejidos conectivos que le constituyen son más susceptibles de alteración histotécnica lo cual incrementa la subjetividad del observador; aun así, con todas las histoquímicas los grosores oscilaron entre 26 y 37 micras para conejos de 7 semanas (**Tabla 4 - Gráfica4**); entre 35 y 42 micras para conejos de 104 semanas (**Tabla 5- Gráfica5**) y entre 30 y 42 micras para conejos de 260 semanas (**Tabla 6 - Gráfica6**). Con estas dificultades, resaltamos como los grosores de las túnicas adventicias del seno carotideo oscilaron, promediando todas las histoquímicas, alrededor de 32 micras en los conejos de 7 semanas (**Tabla 4**) 39 micras en conejos de 104 semanas (**Tabla 5**) y 36 micras en conejos de 260 semanas (**Tabla 6**), hallazgos que fueron estadísticamente significativos al test de Wilcoxon, entre conejos de 7 semanas y 104 semanas ( $p=0,114$ ) (**Tabla 9**); no siendo significativo al comparar grosor de adventicias de senos carotideo entre conejos de 7 semanas y 260 semanas(**Tabla 10**). Se adjudica esta divergencia en la significancia estadística a

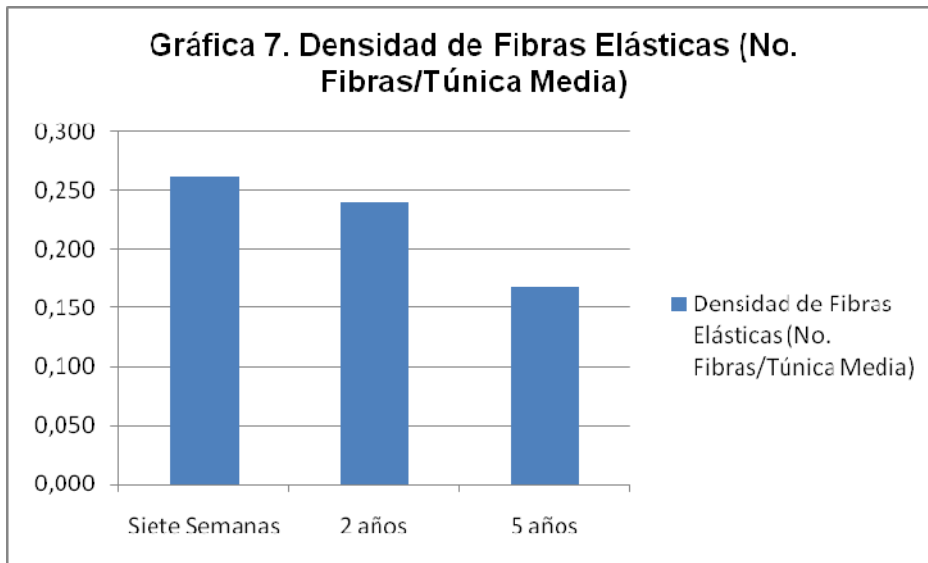
la alta variabilidad de la túnica adventicia, concordando con lo expuesto por Cabrera F (2008), quien describe desde casi porcentaje mínimo en adventicia en arterias cerebrales hasta 60-70 % en venas de mediano y gran calibre.







Con la histoquímica de Van Gieson para fibras elásticas (Voerhoef-Van Gieson) bajo la observación directa al microscopio óptico, con aumento de 40X, como se observa en **Fotografía 1**, se calculó la densidad de las fibras elásticas en la túnica media, dividiendo el número de fibras entre el grosor de la túnica media como procedió Kneubil y Cols. (2006). Los resultados demostraron que no hay diferencias significativas al comparar la densidad de fibras elásticas de la túnica media entre conejos de 7 semanas y 104 semanas ( $p=0,968$ ) de igual manera al comparar densidades de fibras elásticas en la túnica media del seno carotídeo en conejos de 7 semanas con conejos de 260 semanas ( $p= 0,968$ ) ver **Tabla 12**. Sin embargo, cualitativamente una disminución de fibras elásticas(**Gráfica 7**), además del grosor de las fibras elásticas con tendencia a verse más gruesas en los conejos de 7 semanas y más delgadas en conejos de 260 semana; así mismo, se observó una mayor distancia entre fibras, con mayor fragmentación y menos onduladas en los conejos de mayor edad, lo que coincide con las descripción realizada por Mirea y Cols. ( 2012 ).



Teniendo en cuenta la importancia del estudio del seno carotídeo por su relevancia en la regulación de la presión arterial y que sus alteraciones podrían ser causa de la génesis de la hipertensión arterial, es de gran importancia su estudio morfológico, que aunque existen estudios, no hay claridad sobre las posibles alteraciones morfológicas que lleven al desarrollo de hipertensión arterial en adultos mayores, y los cambios a los que lleva el envejecimiento del sistema cardiovascular (56). Muchos estudios hablan del barorreceptor carotídeo como el causante, o por lo menos como una pieza clave en la génesis de la hipertensión arterial esencial (Carrero y cols. 2007). Una de las razones más conocidas como causa del aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, y por tanto de la hipertensión arterial, es la inhibición de la función de los barorreceptores arteriales (Kougias y Cols, 2010)

En este trabajo se observó un aumento en el grosor de las tunicas, principalmente de la túnica media durante el envejecimiento y una disminución de la cantidad y el grosor de las fibras elásticas en la túnica media, siendo estas características morfológicas, entre otras, las que pueden aumentando la rigidez de la pared del seno carotídeo, lo que está acorde con lo dicho por Payne en su artículo, donde asegura que la degeneración de las fibras elásticas y el aumento del depósito de colágeno es considerado una causa clave en la rigidez arterial relacionada con la edad (Payne y Cols. 2010). Esta rigidez está

relacionada con el desarrollo de hipertensión arterial (Arribas y Cols. 2006). Es así como podemos ver que definitivamente los cambios observados en este trabajo aportan al estudio de los cambios morfológicos del barorreceptor como una causa de la génesis de la hipertensión arterial. Es importante seguir haciendo estudios utilizando otras histoquímicas y aumentando el número de muestras, y reproducir en humanos estos estudios histológicos, en una línea de investigación en la que los histólogos tenemos mucho que aportar.

## **Bibliografía**

ALLEN W.C, LIARD J.F, and GUYTON A.C. Role of the Baroreceptor Reflex in Daily Control of Arterial Blood Pressure and Other Variables in Dogs. 1973, 32:564-576 *Circulation Research*

ANDRESEN M.C, Kuraoka S, and Brown A.M. Baroreceptor Function And Changes In Strain Sensitivity In Normotensive And Spontaneously Hypertensive Rats. *Circres* 47: 821-828, 1980

ARRIBAS S.M, Hinek A.M. y González C. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacology & Therapeutics* 111 (2006) 771–791.

BLOMGREN B. and Göktürk Camilla. A novel method for quantification of the folding of elastic laminae in elastic arteries. *Micron* 39 (2008) 623–630

BOCK P. AND GORGAS K. Fine Structure of Baroreceptor Terminals in the Carotid Sinus of Guinea Pigs and Mice. *Cell Tiss. Res.* 170, 95-112 (1976)

BOSS J. AND GREEN J. H. . The Histology of the Common Carotid Baroreceptor Areas of the Cat. *Circulation Research* 1956, 4:12-17

BORON W.F. y Boulpaep E.L. *Medical Physiology* 2da Edición. Editorial Elsevier 2009

BRISTOW J.D, Honour A. J, Pickering G.W. Diminished Baroreflex Sensitivity in High Blood Pressure. *Circulation*, 1969, Vol. 39;48-54

CABRERA E. I. La adventicia: estado actual del conocimiento. *REV ARGENT CARDIOL* 2008;76:58-63.

CARRERO C, Guerri G.R, Grana D, Milei J. Los baroquimiorreceptores carotídeos: órganos blanco de la hipertensión arterial. REV ARGENT CARDIOL., 2007;75:202-206.

DAVOS C.H, Davies L.C and Piepoli M. The Effect of Baroreceptor Activity on Cardiovascular Regulation. Hellenic J Cardiol 43: 145-155, 2002

DE CASTRO F. The Discovery of Sensory Nature of the Carotid Bodies. Advances in Experimental Medicine and Biology. DOI 10.1007/978-90-481-2259-2\_1. 2009

DOBERENTZ E, Schyma C, Madea B. Histological examination of the carotid bifurcation in case of violence against the neck. Forensic Science International 216 (2012) 135–140.

DONALD HEATH. The human carotid body. Thorax 1983;38:561-564

DRAKE R.L, Vogl A.W and Mitchell A.W.M. GRAY. Anatomía para Estudiantes. 2da. Edición. Editorial Elsevier. 2010

EKEN E, Befloluk K, Dönmez H.H. and Boydak M. A morphological study on the carotid body of the Angora rabbit. Anatomy 2008; 2: 49-54. [www.anatomy.org.tr](http://www.anatomy.org.tr)

ESTAÑOL B, Porrás-Betancourt M, Padilla-Leyva M.Á, Senties-Madrid H. Breve historia del reflejo barorreceptor: de Claude Bernard a Arthur C. Guyton. Ilustrada con algunos experimentos clásicos. Arch Cardiol Mex 2011;81(4):330-336

FERRARI A.U, Radaelli A, and Centola M. Physiology of Aging Invited Review: Aging and the cardiovascular system. J Appl Physiol 95: 2591–2597, 2003

FIER B. Short-Term Variability Of Blood Pressure And Baroreflex Sensitivity In Essential Hypertension. Scripta Medica (Brno), 2000, January, Vol. 73 (1): 25–30

FURUKAWA S, Wingenfeld L, Takaya A, Nakagawa T, Sakaguchi I. and Nishi K. Morphological Variation of the Carotid Artery Bifurcation Level. Open Access Scientific Reports. Volume 1 • Issue 1 • 2012. <http://dx.doi.org/10.4172/scientificreports.135>

FURUKAWA S, Wingenfeld L, Takaya A, Nakagawa T, Sakaguchi I. and Nishi K. Morphological Variation of the Carotid Sinus Location. J Clin Exp Cardiol 2012, 3:9 . <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.1000207>

GARTNER L.P, Hiatt J.L. Histología Básica. Editorial Elsevier Saunders. 2011

GRANGER H.J. Cardiovascular physiology in the twentieth century: great strides and missed opportunities. Am J Physiol Heart Circ Physiol 275:H1925-H1936, 1998.

GRUPO DE NEUROBIOLOGÍA DEL DESARROLLO-GNDE, Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo, Spain. Towards the sensory nature of the carotid body: Hering, De Castro and Heymans. Frontiers in Neuroanatomy, 2009, December, Vol.3. Article 23. doi: 10.3389/neuro.05.023.2009 www.frontiersin.org

HAMILTON L.J, Zabramski J. Variations in the Anatomy of the Rabbit Cervical Carotid Artery. Stroke Vol 25, No 2 February 1994

HANSEN, J. T. Morphology of the carotid sinus wall in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The Anatomical Record, 1987.218: 426–433.

HARLEY S. Smyth, Peter Sleight And George W. Pickering. Reflex Regulation of Arterial Pressure during Sleep in Man: A Quantitative Method of Assessing Baroreflex Sensitivity. Circulation Research, 1969, 24:109-121

HELKE C.J. and Seagard J.L. Substance P in the baroreceptor reflex: 25 years. Peptides 25 (2004) 413–423

HEMPLEMAN S.C, Warburton S.J. Comparative embryology of the carotid body. Respiratory Physiology & Neurobiology (2012) Article in Press.

HEUSSER. Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. Hypertension. 55:619-626 2010

HONZÍKOVÁ N, FIŠER B. Baroreflex Sensitivity and Essential Hypertension in Adolescents. Physiol. Res. 58: 605-612, 2009  
humans. J Physiol, 553.1, pp. 3–11(2003)

IGLER F.O, Donegan J.H, Hoo K.C, Kornis M.E and Kampine J.P. Chronic localized hypotension and resetting of carotid sinus baroreceptors. Electrophysiological and histological studies in the dog. *Circ. Res.* 1981;49:649-654.

KNEUBILI M, Gomes W.J, Aquino M.S, Mazzillil P, Gomes G.N, Ribeiro M. F.L, Benatti C.D, BuffoloE. Sequential histomorphometric study of the left internal thoracic artery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* vol.21 no.4 São José do Rio Preto Oct./Dec. 2006. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-76382006000400006&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-76382006000400006&script=sci_arttext&tlng=en)

KOUGIAS P, Weakley S.M, Yao Q, Lin P.H., Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemicHypertension. *Med Sci Monit.* 2010 January; 16(1): RA1–RA8.

LÁBROVÁ R., Honzíková N, Fišer B, Maděrová E, Vysočanová P, Nováková Z, Závodná E, Jíra M, Semrád B.The Relationship Between The Carotid Intimamedia Thickness, Baroreflex Sensitivity, Variability In Blood Pressure And Heart Rate,And Ejection Fraction In Normotensives And Hypertensives.*Scripta Medica (Brno) – 78 (2): 121–132, April 2005*

MAZENSKY D, Danko J, Pilipcinec E, Petrova E, Luptakova L. Variations in Origin of Arteries Supplying the Brain Rabbit and their impact on Total cerebral Ischemia. *Advances in the Preclinical Study of Ischemic Stroke.* 2012

MCDONALD DM. Morphology of the rat carotid sinus nerve. I. Course, connections, dimensions and ultrastructure. *J Neurocytol.* 1983 Jun;12(3):345-72.

MCDONALD DM. Morphology of the rat carotid sinusnerve. Number and size of axons. *Journal of Neurocitology.* 12,373-392 , 1983

MCMULLAN S. and Pilowsky P.M. The effects of baroreceptor stimulation on central respiratory drive. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 174 (2010) 37–42

MILEI J, Lavezzi A, Bruni B, Grana D.R, Azzato F, Maturri L. Carotid barochemoreceptor pathological findings regarding carotid plaque status and aging. *Can J Cardiol* Vol 25 No 1 January 2009

MIREA O, Donoiu I And Pleșea I. E. Arterial aging: a brief review. Rom J Morphol Embryol 2012, 53(3):473–477

NONIDEZ J.F. La Base Anatómica De La Regulación Refleja De La Presión Sanguínea. Revista Hispano - Americana De Ciencias Puras Y Aplicadas 1940

ONG K.L, Cheung B.M.Y., Man Y.B, Lau C,P. and Karen S.L. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999 -2004. Hypertension 2007, 49:69-75

PAYNE R.A, Wilkinson I.B. y Webb D.J. Arterial Stiffness and Hypertension: Emerging Concepts. Hypertension. 2010;55:9-14

PILOWSKY P.M. AND GOODCHILD A.K. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on. Journal of Hypertension, 2002, 20:1675–1688.

PINTO Y.M, Pinto S.J, Paul M. and Merker H.J. The electron microscopic morphology of the common carotid artery in rats. Ann Anat (1998) 180: 223-235

PRÓ E.A. Anatomía clínica. Editorial Panamericana. Primera Edición. 2012

PROPHET E.B, Mills B, Arrington J.B, Sobin L.H. Métodos histotecnológicos., AFIP. Washington : ARP/AFIP, 1995

RAU H. and Elbert T. Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension. First publ. in: Biological Psychology 57 (2001), pp. 179-201

REES P. M. Electron microscopical observations on the architecture of the carotid arterial walls, with special reference to the sinus portion. J. Anat. (1968), 103, 1, pp. 35-47

REES P.M. And Jepson P. Measurement of Arterial Geometry and Wall Composition in the Carotid Sinus Baroreceptor Area. *Circ. Res.* 1970;26;461-467

RIISAGER M. and Weddell G. Nerve Terminations in The Human Carotid Sinus. Variations in Structure in the Age Group 52-80 Years. J Anat. 1962 January; 96(Pt 1): 25–38.3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1244170/>



ROSS M.H and Pawilina W. Histology. A text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology. 6th edition. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams and Wilkins. 2011

RUIZ-PESINI P, Tome E, Balaguer L, Romano J, Yllera M. The localization of neurons innervating the carotid sinus in the dog. *Journal of the Autonomic Nervous System* 50 (1995) 291-297

RUIZ-PESINI P, Tomt E, Balaguer L, Roman0 J. And Llera M. The Projections to the Medulla of Neurons Innewating the Carotid Sinus in the Dog. *Brain Research Bulletin*, Vol. 37, No. 1. pp. 41-46, 1995

SALOMON S. The Carotid Sinus Syndrome. *American Journal Of Cardiology*, 1958

SCHULZE-BAUER C.A. J, REGITNIGP, HOLZAPFELG. A. Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H2427–H2440, 2002.

SEONGA J, Liebera B.B. and Wakhloob A.K. Morphological age-dependent development of the human carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics* 38 (2005) 453–465

SIMON C. MALPAS. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. *Physiol Rev* 90: 513–557, 2010

SMIT A.J., Henri J. Timmers L.M., Wieling W, Wagenaar M. Long-Term Effects of Carotid Sinus Denervation on Arterial Blood Pressure in Humans. *Circulation*. 2002; 105: 1329-1335

SOWERS. Hypertension in the Elderly .January 26, 1987 *The American Journal of Medicine* Volume 82 (suppl 1B)

SRINIVASAN R. and Nudelman H.B. Modeling The Carotid Sinus Baroreceptor. *Biophysical Journal* Volume 12 1972

STEVENS M.F, Novotny G.E.K, Lipfert P. Inactivation of baroafferents leads to loss of barosensitivity without changes in nerve morphology. *Journal of the Autonomic Nervous System* 68 1998 125–134

TAMURA N, Baverstock J. and McLeod J.G. A morphometric study of the carotid sinus nerve in patients with diabetes mellitus and chronic alcoholism. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 23 (1988) 9-15

THRASHER T. N. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long -term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*,2005, 288: R819–R827

TIMMERS L.M. Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans. *J Physiol*, 553.1, pp. 3–11(2003)

TOOROP R J, Scheltinga M.R, Moll F.L, Bleys R.I. Anatomy of the carotid sinus nerve and surgical implications in carotid sinus syndrome. *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY*. July 2009. [www.jvascsurg.org](http://www.jvascsurg.org)

TOOROP R.J, Scheltinga M.R,Huige M.C, Moll F.L. ClinicalResultsofCarotidDenervationby AdventitialStrippinginCarotidSinusSyndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2010)39, 146e152

WELSCH, W. Sobotta, Histología. Editorial Panamericana, 2da Edición.2008

WU YANGFENG.Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults. *Circulation*. 118:2679-2686. 2008