

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2022

191

Marco Antonio Sarrat Torres

Estructura y función de los cuerpos carotídeos

Director/es

Sarrat Torreguitart, René
White Orozco, Jaime
Pac Sa, José

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Premsas de la Universidad
Universidad Zaragoza

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CUERPOS
CAROTÍDEOS**

Autor

Marco Antonio Sarrat Torres

Director/es

Sarrat Torreguitart, René
White Orozco, Jaime
Pac Sa, José

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2009

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E
HISTOLOGÍA HUMANAS**



TESIS DOCTORAL

**"ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CUERPOS
CAROTIDEOS"**

Que para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía
presenta

Don Marco Antonio Sarrat Torres

Zaragoza, Febrero 2009



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

DPTO. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA HUMANAS

Facultad de Medicina

C/ Domingo Miral, s/n

Tfnos.: 976 761667 / 976 761684

Fax: 976 76 17 54

50009 - ZARAGOZA

El profesor Dr. D. RENÉ SARRAT TORREGUITART, Catedrático del Departamento de Anatomía e Histología Humanas y Colaborador Científico del C.S.I.C y el Profesor Dr. D. JAIME WHYTE OROZCO, Titular del Departamento de Anatomía e Histología Humanas.

Hacen constar:

Que Don MARCO ANTONIO SARRAT TORRES viene trabajando bajo nuestra dirección desde 2005 en el tema:

“ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CUERPOS CAROTIDEOS ”.

Habiendo realizado una exhaustiva revisión bibliográfica y obtenido abundante y selecto material, el cual, hemos valorado y estudiado juntos, con detenimiento y escrúpulo y que le permite llegar a las conclusiones de esta memoria con la que opta, con nuestro absoluto apoyo, al grado de Doctor en Medicina.

Zaragoza, febrero del 2009

Prof. Dr. RENÉ SARRAT

Prof. Dr. JAIME RAFAEL WHYTE

El Dr. D. JOSE PAC SA, médico adjunto, especialista en Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Hacen constar:

Que Don MARCO ANTONIO SARRAT TORRES viene trabajando bajo mi dirección desde 2006 en el tema:

“ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CUERPOS CAROTÍDEOS ”

Habiendo realizado y estudiado juntos las técnicas histoimmunológicas, que le han permitido alcanzar las conclusiones plasmadas en su memoria de tesis, que considero adecuadas para pasar al acto de lectura y defensa y optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Zaragoza, febrero de 2009.

Dr. D. JOSE PAC SA

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Sin duda la página más importante de esta tesis doctoral sea ésta, ya que me es imprescindible agradecerles a todas aquellos que con su esfuerzo y tesón y de forma tan altruista, me han orientado en mi trabajo, permitiéndome culminar la labor realizada durante tantos años, y que hoy someto a su aprobación con el fin de conseguir una de mis más importantes aspiraciones profesionales: “el título de Doctor”. Obtenerlo es una mezcla de orgullo, plenitud, satisfacción por una parte y por otra responsabilidad de mantener en lo más alto el prestigio que la universidad se merece.

Sin duda mi forma de agradecerse no es mediante unas líneas que quedarán en el olvido, sino esforzándome día a día en ser mejor profesional, más humano, llevando el maravilloso don de la docencia allá donde vaya, tal y como hicieron conmigo desde pequeño mis padres y esta gran familia que es para mí el departamento de Anatomía e Histología humana, ya que me ha visto crecer desde pequeño formando parte de mi ser.

Esta tesis es un acopio de entusiasmo, de sensatez y que viene a aportar algunos conocimientos sobre las estructuras vegetativas de nuestro organismo. Todos conocemos que “el capítulo del vegetativo” es enormemente complejo, pero acercarse a él con los medios de estudio actual, debe significar un avance de mucha categoría en el mundo del sistema nervioso “neuroendocrino”, auténtico sol en este firmamento estelar que alumbra núcleos somáticos del troncoencéfalo, órganos endocrinos de categoría indiscutible, en un ensanblamiento casi perfecto con las glándulas epifisarias, hipofisarias y adrenales. Sin olvidar el epitelio endimario en todas sus interacciones a nivel de tercer ventrículo diencefálico, que nos ha brindado un modelo de organización sin par.

Son muchas las personas con las que me siento en deuda en este momento, y lamento que mi pluma no alcance a nombrarlas a todas, aunque a cada uno de ellos lleve en mi corazón y en mi memoria.

Quiero empezar dando las gracias a todos los miembros del departamento de Anatomía e Histología humana que con tanto cariño me han tratado y muy en especial al profesor Dr. Jaime Whyte por toda la ayuda durante mi carrera universitaria y por la gran colaboración prestada en esta tesis doctoral, y en circunstancias tan difíciles para él. Aunque sobre todo por el apoyo que ha supuesto para mi familia en esta última etapa en la que ha acompañado a mi padre, su querido maestro, de la mano, en los últimos días de su etapa universitaria.

Al servicio de Anatomía Patológica del hospital Miguel Servet, en especial a su jefe de servicio, el Dr. J. A. Jiménez Mas, por haberme brindado todos los medios de los que se dispone en su servicio para la realización de parte de esta tesis. Mi gratitud se extiende obligadamente

al Dr. J. Pac Sa por su inestimable ayuda en el estudio inmunohistoquímico y por haber hecho de él obras de arte, permitiéndonos disfrutar de imágenes que hablan por si solas.

Dejo para el final, a lo más próximo, a aquellos, que me dieron la vida, que me han educado, me han dado el cariño y el apoyo que me han permitido levantarme cuando caía, aquellos que me han inculcado el amor por el ser humano, por los enfermos y por la universidad, aquellos a los que debo cuanto soy, y lo que soy, mis padres, que también aquí y hoy, como siempre, han estado a mi lado, dirigiendo mis esfuerzos y mi trabajo, que culmina el día de hoy.

“Cuando se dice gracias se dicen muchas cosas más, lejanas unas como los orígenes del hombre, cercanas otras como los latidos de mi corazón”

Pablo Neruda

Justificación	1
Introducción	4
Los cuerpos carotídeos integrantes de los paraganglios	7
<i>Clasificación y distribución</i>	8
<i>Nomenclatura</i>	13
Desarrollo de los cuerpos carotídeos	17
Anatomía de los cuerpos carotídeos	20
<i>Anatomía macroscópica</i>	20
<i>Vascularización</i>	21
<i>Inervación</i>	22
Histología de los cuerpos carotídeos	29
<i>Componentes celulares y extracelulares</i>	30
<i>Arquitectura</i>	38
Variaciones anatómicas, histológicas e histopatológicas	39
Fisiología y fisiopatología de los cuerpos carotídeos	45

Objetivos	60
Materiales y métodos	62
Resultados	68
Iconografía	83
Discusión	120
Resumen	135
Conclusiones	137
Bibliografía	140

JUSTIFICACIÓN

Los centros de atención primaria y los servicios de urgencias hospitalarios, en los que se concentra la mayor parte de la labor formativa y el futuro ejercicio profesional de los médicos de familia, reciben, cada día, un gran número de pacientes con manifestaciones clínicas que afectan a los sistemas respiratorio y cardiovascular. Como ejemplo, las alteraciones de la ventilación alveolar secundarias a los procesos asmáticos, enfisematosos, bronquíticos, fibrosis pulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La hipoxia intermitente con la que cursan estas alteraciones, y otras menos frecuentes como la apnea del sueño o las apneas de los prematuros, puede tener graves consecuencias fisiopatológicas, conduciendo a hipertensión pulmonar y sistémica, a infartos de miocardio y cerebrales o a disfunciones cognitivas. A la vez, procesos primarios del sistema cardiovascular, como la hipertensión arterial o el fallo cardíaco, pueden acelerar su progresión y severidad, por la actuación de los quimiorre-

flejos ventilatorios en estas situaciones patológicas. Los efectos de los quimiorreceptores periféricos, en especial del cuerpo carotídeo, sobre la actividad simpática, parecen estar detrás de estas alteraciones.

Como se deduce de las líneas precedentes, a pesar de que tendemos a asociar la regulación de los sistemas respiratorio y circulatorio con los centros nerviosos troncoencefálicos, no debemos olvidar que los receptores sensoriales periféricos, *-como los quimiorreceptores y barorreceptores-*, son la puerta de entrada al sistema nervioso central de la información sobre el estado del medio interno y, con ello, claves para el mantenimiento de la homeostasis interna y de la salud.

La al parecer indudable influencia que ejercen los sensores de oxígeno en la evolución de procesos patológicos habituales en mi actividad clínica diaria, ha sido determinante a la hora de seleccionar, en unión con mis directores, un tema de investigación en el que se pudieran conciliar mi vocación por la medicina asistencial y mi convicción de que las disciplinas básicas deben acompañarnos, a pies del enfermo, para mejorar la comprensión de la enfermedad que vemos, y así aplicar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos más adecuados. En definitiva, para aumentar la calidad de la prevención de la enfermedad y posibilitar así su curación o paliar en lo posible sus secuelas, contribuyendo, con ello, a una mayor calidad de vida.

Así pues, teniendo presente esta forma de entender la medicina, que he recibido de mis padres *-docentes vocacionales de disciplinas*

básicas-, desde mucho antes de saber cual sería mi profesión, es como abordo el estudio de los cuerpos carotídeos humanos.

Estos pequeños órganos neuroendocrinos, integrantes de los paraganglios, están de plena actualidad, no sólo por los numerosos aspectos aún sin dilucidar de su constitución, su función y su organización molecular; también porque uno de los componentes de su parénquima *-las células sustentaculares-* han sido propuestas, recientemente, como células madre del cuerpo carotídeo, potencialmente útiles como terapia celular en la enfermedad de Parkinson, y en otras patologías.

INTRODUCCIÓN

Los cuerpos carotídeos se describieron por vez primera en 1743, durante la defensa de la Tesis Doctoral de **Hartwig Taube**. Identificados en necropsias humanas, fueron considerados microganglios vegetativos y denominados “ganglium minutium” por **Taube** y su maestro **Albrecht von Haller**, a quién inicialmente se atribuyó su descubrimiento.

A partir de ese momento y hasta el presente, se han sucedido décadas de investigaciones *-anatómicas, histológicas, fisiológicas y moleculares-* que han aclarado numerosos aspectos estructurales, funcionales y fisiopatológicos de estos pequeños sensores de oxígeno (O₂). Sin embargo, tal y como refieren **Gourine (2005)**, **Dinger y col. (2007)**, **Lahiri y col. (2007)** y **Powell (2007)**, en publicaciones muy recientes, deben esclarecerse aspectos tan importantes como la significación funcional de las células tipo II, las interconexiones sinápti-

cas entre los componentes del cuerpo carotídeos y el sistema nervioso, o el papel de distintas sustancias implicadas en la quimiorrecepción -*dopamina (DA)*, *acetilcolina (ACh)*, *Endotelina 1 (ET-1)*, *adenosina*, *adenosintrifosfato (ATP)*, *NADPH oxidasa*, *norepinefrinas*, *serotonina*, , *etc.-*.

Desde el punto de vista de la patología, hay también aspectos no aclarados referidos al grado de participación del cuerpo carotídeo en los mecanismos de adaptación a los diferentes tipos de hipoxia: aguda, crónica e intermitente (***Dempsey y Foster, 1982; Kay y Laidler, 1977; Laidler y Kay, 1975; Prabhakar, 2000; Prabhakar y col., 2001; Powell, 2007***). Asimismo, es compleja y mal conocida, la influencia que ejercen los quimiorreflejos ventilatorios -*centrales y periféricos-*, sobre los mecanismos de control cardiaco y vascular que regulan el flujo sanguíneo. En los últimos años se ha sugerido la participación del cuerpo carotídeo en la hipertensión arterial y en el fallo cardiaco (***Shultz y col., 2007; Shultz y Li, 2007***).

Los métodos de estudio de los cuerpos carotídeos en humanos son limitados. La estructura, en condiciones de salud y de enfermedad, puede valorarse a través de piezas de necropsias. El análisis de la función se ha efectuado mediante procedimientos terapéuticos poco frecuentes: **1)** denervación aguda secundaria a la sección quirúrgica del nervio glosofaríngeo para aliviar su neuralgia, **2)** anestesia experimental de los nervios glosofaríngeo y vago, **3)** resección de los cuerpos carotídeos como tratamiento experimental del asma bronquial o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), **4)** análisis de la función quimiorreceptora tras la resección de paragang-

gliomas (*Timmers y col., 2003*).

Como refleja en la extensa revisión efectuada por *Zapata y Larrain (2005)*, debido a las limitaciones de los estudios en humanos, a lo largo de los años se han desarrollado distintos procedimientos de experimentación, llevados a cabo en diferentes especies animales: **1)** obtención del quimiorreflejo ventilatorio en preparaciones *in toto*, **2)** registros de la actividad del nervio carotídeo *in situ*, **3)** perfusión *in situ* del seno carotídeo con soluciones salinas, **4)** explantes *in oculo* o *in ovo* del cuerpo carotídeo, **5)** incubaciones *in vitro* de preparaciones del cuerpo carotídeo, **7)** cultivos, aislados o conjuntos, de células procedentes del cuerpo carotídeo y del ganglio petroso. Las notables diferencias en los resultados obtenidos con los distintos procedimientos y las respuestas, a menudo antagónicas, obtenidas en las distintas especies animales, han dificultado mucho el esclarecimiento de los mecanismos de actuación de los quimiorreceptores arteriales.

Esta diversidad de comportamientos ha hecho que se hayan propuesto funciones distintas a la quimiorreceptora para las células del parénquima glómico. Entre ellas: **1)** endocrina, secretora de hormonas reguladoras de la eritropoyesis (*Tramezzani y col., 1971*), **2)** actividad como interneuronas (*Mitchell y col., 1972*), o **3)** combinación de las mismas (*Kramer, 1978*). Aún en aquellas investigaciones que concluyen que los cuerpos carotídeos son exclusivamente receptores sensoriales, a menudo, se ha discrepado sobre cuál de los integrantes del tejido desempeña el papel de receptor: **1)** las células glómicas (*Butler y Osborne, 1975a, b; Osborne y Butler, 1975; De Castro, 1928*), **2)** las células sustentaculares (*Mills, 1972; Mills y*

Jöbbsis, 1972), 3) las terminaciones nerviosas libres (*Biscoe, 1971*), o 4) las terminaciones nerviosas que contactan con las células glómicas (*Mitchell y col., 1972; McDonald y Mitchell, 1975*).

Toda esta controversia, que genera una enorme dificultad para la comprensión de la naturaleza de los pequeños cuerpos carotídeos, nos parece, justifica una profunda revisión bibliográfica que nos ayude a diferenciar los conocimientos ya refutados de las teorías inequívocamente demostradas; esto es, situarnos en el momento actual del conocimiento de estos órganos. A esta tarea dedicaremos las páginas siguientes:

Los cuerpos carotídeos integrantes de los paraganglios

No debería afrontarse el estudio de una estructura anatómica sin considerar el aparato o sistema funcional al que pertenece. Esta necesidad es más acusada cuando abordamos un órgano, como el cuerpo carotídeo que, en el conocimiento médico general, queda tan desdibujado como su ubicación anatómica, anexa al sistema arterial carotídeo. Aspectos compartidos con su grupo funcional, en cuanto a desarrollo, distribución, constitución, función, patología, etc., y puntos de divergencia, sin duda, son inestimables a la hora de la mejor comprensión del órgano, de su fisiología y de su fisiopatología.

Los cuerpos carotídeos forman parte de un grupo de pequeños órganos paraneuronales dispersos, ampliamente distribuidos entre la región cervical alta y la cavidad pelviana, siguiendo el trayecto del sistema nervioso autónomo. Al conjunto se le denomina “sistema paraganglionar” o “paraganglios” y a cada uno de los integrantes “para-

ganglio” o “paraganglion” (*junto al ganglio*). Nomenclatura que hoy se ha impuesto, pero que fue propuesta por **Alfred Kohn** en **1903**, en alusión a los aspectos estructurales y funcionales que comparten estas agrupaciones titulares, y a su proximidad y analogías con los ganglios autonómicos (**Coupland, 1989; Hervonen y col., 1978; Mascorro y Yates, 1971;**). Constituyen un sistema complejo, con funciones reguladoras únicas, que se desarrollan a partir de células progenitoras procedentes de la cresta neural, por lo que son de naturaleza neuroectodérmica (**Jiang y col. 2000; Le Douarin 1982, 1986**). Se caracterizan por contener células neuroendocrinas, morfológica y citoquímicamente similares, pero que se comportan de manera particular en los distintos paraganglios (**Tischler, 1997**).

Clasificación y distribución de los paraganglios

De los distintos criterios de clasificación que se han propuesto para los paraganglios, el que mejor responde a la organización fisiológica y fisiopatológica de este sistema, es el que se basa en su relación con el sistema nervioso autónomo. Es especialmente adecuado para la predicción de las zonas de origen de los paragangliomas, tumores característicos de estos órganos. En base a él distinguimos dos grandes grupos: paraganglios simpáticos y paraganglios parasimpáticos, que presentan el siguiente patrón de distribución (**Tischler, 1997**):

- Los paraganglios simpáticos que, con excepción de la médula adrenal y el órgano de Zuckerkindl, muestran una localización variable y carecen de nombre individual. Se lo-

calizan en el trayecto de las cadenas simpáticas y en el de las ramas nerviosas simpáticas destinadas a los órganos pelvianos y retroperitoneales (**Baljer y col., 1985; Coupland, 1980; Hervonen y col., 1976**). En detalle:

- ✓ La ubicación preferente de los paraganglios simpáticos es en el trayecto de los troncos simpáticos prevertebrales y paravertebrales, especialmente a nivel del retroperitoneo. Las células neuroendocrinas están adyacentes a los ganglios autonómicos y también dentro de ellos.

En función de la técnica empleada para detectarlas, las células paragangliónicas intraganglionares se han denominado: **1)** células SIF (*small intensely fluorescent*), “células pequeñas intensamente fluorescentes”, (**Eränko y col., 1980; Glenner y Grimley, 1974**), **2)** células cromafines intragangliónicas (**Kohn, 1898, 1903**), o **3)** células SGC (*small granule-containing cells*) “células con gránulos pequeños (**Matthews, 1976, 1980**).

- ✓ En el tejido conectivo próximo a la pared de los órganos pélvicos o inmersos en su estrato parietal superficial.
- ✓ A lo largo de las fibras del plexo hipogástrico inferior, a través de las que alcanzan y entran en los órganos urogenitales.

- ✓ En la pared de la vejiga urinaria.
- ✓ Entre las fibras del plexo sacro.

Las cuatro últimas ubicaciones son especialmente abundantes en el adulto humano.

- ✓ En el origen de la arteria mesentérica inferior, constituyendo el órgano de Zuckerkandl, a menudo dividido en dos masas (*los órganos de Zuckerkandl*). Éste es el único paraganglio simpático extramedular macroscópico (*Ober, 1983; Zak y Lawson, 1983; Zuckerkandl, 1912*).
 - ✓ En la médula adrenal, situada en la profundidad de la glándula suprarrenal. Éste es el tejido paraganglionar mejor conocido.
- Los paraganglios parasimpáticos son muy variables en número y localización, y casi siempre microscópicos. A diferencia de los simpáticos, los componentes de este grupo si reciben nombres individuales. Éstos están relacionados con la posición que ocupan y no con el hecho de que formen estructuras específicas. Los paraganglios parasimpáticos se sitúan en el trayecto cervical y torácico de las ramas de los nervios glosofaríngeo y vago, desarrollados respectivamente en los arcos branquiales tercero y cuarto. La única excepción es el cuerpo carotídeo, que se sitúa en relación a los vasos sanguíneos derivados de la arteria del

tercer arco branquial (*Coupland, 1980; Guild, 1953; Zak y Lawson, 1983*). Los más relevantes son:

- ✓ Los paraganglios del nervio glossofaríngeo más destacados son: el paraganglio timpánico y el cuerpo carotídeo.
 - Los paraganglios timpánicos, están situados en la pared del oído medio.
 - El **cuerpo carotídeo**, constituye una doble excepción dentro de este subgrupo, ya que es el único macroscópico y de localización fija, entre las arterias carótidas externa e interna, inmediatamente craneal a la bifurcación de la carótida primitiva.
- ✓ Los paraganglios del nervio vago incluyen:
 - Paraganglios yugulares, situados en el suelo del oído medio.
 - Paraganglios laríngeos superiores e inferiores que acompañan a las ramas nerviosas homónimas.
 - Los paraganglios cardioaórticos, *-subclavios, aórtico-pulmonares-*, situados en la vecindad de los grandes vasos que emergen desde el corazón. También se han identificado paraganglios en el septum interatrial (*Jacobowitz,*

1967).

- Paraganglios intravagales, localizados adyacentes o dentro del tronco del nervio vago o en la vecindad de los ganglios autónomos vagales, nodoso y yugular. En el interior de estos ganglios nerviosos se han identificado células SIF, comparables a las que están presentes en los de los paraganglios simpáticos (*Grillo y col., 1974*).

Muchos investigadores, especialmente en la literatura anatómica, reservan el término “paraganglios” sólo para las agrupaciones de células neuroendocrinas de ubicación extraganglionar; no incluyendo la médula suprarrenal ni las células intraganglionares (*Helen y col., 1980*). Otros, excluyen únicamente a la médula suprarrenal (*Mascorro y Yates, 1975*).

La distribución de los paraganglios sufre variaciones durante el desarrollo, tanto prenatal como postnatal. Considerados en conjunto, el tejido paraganglionar es muy abundante en etapas prenatales. Tras el nacimiento muchos paraganglios degeneran, por lo que la proporción de este tejido en el adulto es más reducida que en las etapas prenatales. Respecto a los paraganglios simpáticos, hasta los tres años destaca el desarrollo del órgano de Zuckerlandl y otros paraganglios extraadrenales, ya que son la fuente principal de catecolaminas hasta que madura la médula adrenal. En el adulto, estos órganos reducen mucho su

actividad y parecen concentrarse en la región torácica (*Coupland, 1989, 1980*). Los paraganglios parasimpáticos también cambian su distribución con la edad, decreciendo en algunos niveles e incrementándose en otros. Así los paraganglios subclavios e intrapulmonares se identifican claramente en fetos, pero no en adultos (*Zak y Lawson, 1983*). Por el contrario, el número de paraganglios yugulares y timpánicos, aumenta tras el nacimiento (*Guild, 1953*). El cuerpo carotídeo aumenta su tamaño entre la infancia y la etapa adulta hasta alcanzar un diámetro medio máximo de 3 milímetros (*Zak y Lawson, 1983*).

Además de la distribución más constante, que acabamos de reseñar, es importante tener en cuenta, especialmente para la localización de tumores paraganglionares, que los paraganglios, simpáticos y parasimpáticos, pueden presentar localizaciones inusuales (*Glennner y Grimley, 1974*).

Nomenclatura referida al cuerpo carotídeo y los paraganglios

Desde que, en *1819 Stilling* describiera en la médula adrenal unas células que exhibían una “reacción cromafín”, hasta que se ha consolidado la actual nomenclatura que da nombre a los paraganglios en general y a los cuerpos carotídeos en particular, han sido muy numerosas las denominaciones y clasificaciones de este grupo de elementos neuroendocrinos. Todas ellas están ligadas a uno de los dos aspectos siguientes: a) a los procedimientos técnicos que han permitido identificar sus compo-

nentes celulares, o b) a las propuestas sobre la significación funcional de estos órganos (*Carmichael, 1990; Coupland, 1989; Zak y Lawson, 1983*).

Si bien interesa alejarnos de terminología y clasificaciones que puedan prestarse a confusión, es importante recordar algunas de ellas, puesto que, aunque no recomendadas, la tradición hace que continúen empleándose. Destacaremos:

- **Células cromafines.** El término fue acuñado por *Alfred Khon* en *1930*, para definir un grupo de células retroperitoneales, distintas de la médula adrenal, y algunas células aisladas del cuerpo carotídeo. Estas células revelaban una coloración marrón, “**reacción cromafín**”, en presencia de soluciones acuosas de sales de cromo.

Elementos celulares aislados presentes en el cuerpo carotídeo, mostraban también esta reacción. Khon creía que estas células derivaban de precursores de los ganglios autónomos simpáticos y que las inervaban axones simpáticos. Por ello, sugirió que eran comparables a las células cromafines retroperitoneales, tanto embrionaria como histoquímica y funcionalmente.

Los trabajos de *De Castro (1926, 1928, 1940)*, que concluyeron que la inervación del cuerpo carotídeo procedía de un nervio parasimpático, el glossofaríngeo, unidos a la demostración de que las células de este órganos son, mayoritariamente no cromafines, modificaron los postula-

dos de *Khon*. Ello llevó a *Watza*, en 1934, a clasificar el sistema paragangliónico en tres grupos (*Zack y Lawson, 1983*):

- ✓ *Paraganglios cromafines*, asociados al sistema simpático. Se corresponden con los actuales paraganglios simpáticos.
 - ✓ *Paraganglios no-cromafines*, asociados al sistema parasimpático. Se corresponden con los actuales paraganglios parasimpáticos. Entre ellos, el cuerpo carotídeo, objeto del presente estudio.
 - ✓ *Paraganglios mixtos*, asociados con ambos sistemas.
- **Sistema paragangliónico unitario.** Acuñado por *Khon* para reflejar, no sólo la relación anatómica de estos órganos con los ganglios nerviosos autónomos sino, también, un origen común, la cresta neural (*Jiang y col., 2000; Le Douarin, 1982, 1986*), la capacidad de sintetizar catecolaminas y de expresar numerosos marcadores neuroendocrinos de todos ellos, y su identificación por métodos más sensibles que las reacciones cromafines (*Hadjiconstantinou, 1982; Pearse y col., 1973*). De esta denominación deriva la terminología hoy considerada la más adecuada: “sistema paraganglionar” o “paraganglios”, para el conjunto de los órganos y “paraganglio” o “paraganglion” para cada elemento individual.

- **Quimiodecton.** El descubrimiento de la función quimiorreceptora del cuerpo carotídeo, atribuyó un papel sensorial a los paraganglios parasimpáticos. Este hecho dio lugar al término “Chemiodecton” (*nunca aceptado*), propuesto por **Kjaergaard (1973)**, para denominar a este grupo.
- **Glomus carotídeo.** La hipótesis de que el cuerpo carotídeo era de origen vascular, surgida en el siglo XIX, dio origen al término “glomus” (*bola, esfera*), para denominar a este órgano. Es un vocablo inadecuado, puesto que define a las anastomosis arteriovenosas termorreguladoras que se localizan en la piel y otros órganos, lo que induce a confusión (**Enzinger y Weiss, 1994; Zak, 1983**); no obstante, se sigue empleando. Prueba de ello, el término “célula glómica” con que se conoce a uno de los tipos celulares del parénquima de este órgano.
- La anatomía clásica le ha asignado distintos nombres entre los que figuran: “paraganglio carotídeo”, “glándula carotídea”, “glándula intercarotídea” o “corpúsculo carotídeo”. A todos ellos se añadía “de **Arnold**”, apellido del anatomista a quién se atribuyó su descubrimiento. Circunstancia incierta puesto que hoy es sabido que fueron inicialmente **von Haller**, más bien su discípulo **Taube**, e inmediatamente después **Andersch** sus primeros descriptores, todos ellos en el siglo XVIII (**Testut y Latarjet, 1988**).

Desarrollo de los cuerpos carotídeos

Los cuerpos carotídeos se desarrollan a partir de la cresta neural, una población migratoria de células que se origina desde la zona dorsal del tubo neural, a todo lo largo del eje embrionario, dando origen a una gran variedad de estructuras ectodérmicas y mesodérmicas, a medida que alcanza su localización periférica definitiva. Entre sus derivados destacan el sistema nervioso periférico, incluidas las distintas estirpes de células multipotenciales que, dentro del sistema simpatoadrenal, se diferenciarán en el sistema nervioso entérico, en los ganglios autonómicos y en los paraganglios (*Cooper y col., 1990; Jiang y col., 2000, Le Douarin, 1986; Molenaar y col., 1990*).

Centrándonos en el cuerpo carotídeo, el primer signo morfológico de su desarrollo, es una condensación del mesénquima de la zona externa de la pared de la arteria del tercer arco faríngeo (*Kameda, 1994; Kondo, 1975; LeDouarin, 1982, 1986; Pearse y col., 1973; Rogers, 1965*). En situaciones experimentales en las que este vaso degenera, como en los ratones mutantes *Hoxa3*-deficientes (*carentes del factor de transcripción Hoxa3*), el primordio del cuerpo carotídeo no se forma (*Kameda y col., 2002*).

En el mesénquima del primordio se diferencia una población de células de aspecto mesenquimal, positivas al inmunomarcaje con anticuerpos frente a las proteínas S-100 y GFAP (*proteína ácida gliofibrilar*), marcadores ambos de células gliales. Esta población celular es precursora de las células sustentaculares o tipo II del cuerpo carotídeo (*Kameda, 2005*).

El otro componente del parénquima de cuerpo carotídeo, las células glómicas o tipo I, parece desarrollarse de precursores celulares procedentes del ganglio cervical superior del tronco simpático (**Körkälä y Hervonen, 1973**). Migrarían siguiendo el trayecto de las ramas de los nervios glossofaríngeo, vago y simpáticos (**Kjaergaard J, 1973**). Al alcanzar el primordio del cuerpo carotídeo, primero lo rodean y luego lo invaden, como lo demuestra la secuencia de la inmunorreacción positiva frente a anticuerpos neuronales específicos: TuJ1 (*anticuerpo neuronal específico β III antitubulina*), PGP 9.5 (*protein gen producto*), TH (*tirosina hidroxilasa*) y NPY (*neuropeptido Y*). La positividad frente a anticuerpos anti-serotonina (*5-hidroxi triptamina*) confirma que estas células son los precursores de las células neuroendocrinas, como las tipo I, y no de neuronas (**Kameda y col., 2002**). En las situaciones experimentales en las que el ganglio cervical superior no se desarrolla, como en los ratones mutantes Mas1-deficientes (*carentes del factor de transcripción Mas1*), las células glómicas no se desarrollan, por la ausencia de sus progenitores neuronales derivados del ganglio autonómico citado (**Kameda, 2005**).

Asociando los resultados obtenidos en los animales Hoxa3-deficientes y Mas1-deficientes, llaman la atención los siguientes aspectos (**Kameda y col., 2002; Kameda 2002, 2005**):

- ✓ En aquellos casos en que no se desarrolla el primordio del cuerpo carotídeo (*mutantes Hoxa3-deficientes*), el ganglio cervical superior se hipertrofia y sus precursores celulares envuelven la región de la arteria carótida interna, pero no se diferencian en células glómicas. La hipertrofia podría reflejar

el fallo del órgano diana. La no diferenciación de los precursores en células tipo I indicaría la necesidad de señales específicas, procedentes del primordio carotídeo, para que los precursores adquirieran el fenotipo de estas células.

- ✓ Cuando no se forma el ganglio cervical superior (*mutantes Mas1-deficientes*) y, por tanto, sus precursores no colonizan el primordio del cuerpo carotídeo, se aprecia un incremento de las células sustentaculares a su nivel. Ello podría sugerir que la ausencia de las células tipo I, induciría una mayor diferenciación de células tipo II.
- ✓ En animales *Mas1-deficientes*, al nacimiento, se aprecia una reducción en el tamaño del cuerpo carotídeo, con severa hipoplasia. Si bien en ellos hay un pequeño aumento de células apoptóticas, la mayor diferencia respecto a los animales control, es la intensa reducción de la proliferación celular observada en los animales deficientes.

Durante el desarrollo del cuerpo carotídeo, también se identifican los precursores de otros integrantes neurales presentes en su parénquima. Numerosas fibras nerviosas *Tuj1* y *PGP 9.5 positivas* se distribuyen por el órgano. Éstas son axones sensoriales derivados del nervio glosofaríngeo. Se diferencian de las células glómicas, con las que comparten marcadores, porque son inmunonegativas frente a la serotonina, ya que no son estructuras neuroendocrinas. Al no proceder del ganglio cervical superior también se marcan en *mutantes Mas1-deficientes*. Además, la microscopía electrónica confirma que

estas terminaciones amielínicas están rodeadas por células de Schwann (*Kameda, 2005*).

Como se evidencia de la secuencia de desarrollo embrionario de los cuerpos carotídeos, todos sus componentes derivan de la cresta neural ya que tienen ese origen: **1)** el mesénquima en torno a la arteria del tercer arco faríngeo, futuro sistema arterial carotídeo; **2)** el ganglio cervical superior del tronco simpático; **3)** los axones parasimpáticos procedentes del nervio glossofaríngeo; **4)** los vasos sanguíneos derivados del mesénquima del primordio y su inervación vasomotora eferente simpática; **5)** las neuronas aisladas o reunidas en pequeños microganglios; y **6)** las fibras nerviosas eferentes vasomotoras del sistema nervioso autónomo que inervan al órgano carotídeo (*Jiang y col., 2000*).

Anatomía de los cuerpos carotídeos

Anatomía macroscópica

El cuerpo carotídeo es un órgano par, de color pardo rojizo y morfología elíptica, visible en la disección en un 89% de los casos; considerándose en el 11% restante que el órgano se ha disgregado en masas microscópicas, pero que está presente. De eje mayor vertical, sus dimensiones oscilan entre los 5 a 7 milímetros (mm.) de altura y los 2 a 3 mm. de anchura, alcanzando su diámetro medio máximo, entre los 20 y 30 años (*Testut y Latarjet, 1988*).

La ubicación del cuerpo carotídeo no es intercarotídea, sino que se localiza un centímetro por debajo del origen aparente de las arte-

rias carótidas interna y externa. Para verlo en posición intercarotídea hay que disociarlo del ligamento intercarotídeo (*tejido conjuntivo que une el origen de las dos ramas arteriales*). Es pues, una estructura profunda y no posterior en relación a los vasos sanguíneos carotídeos. Con esta descripción **Testut y Latarjet (1988)** refieren lo demostrado por **Rieffel** quien, con sus propias palabras, describe su disección de la siguiente manera: “*El corpúsculo aparece entonces, a la mitad de la distancia entre el borde interno y el borde externo de la bifurcación, en contacto con el ensanchamiento sensible que los fisiólogos han llamado el seno carotídeo*”. Conforme a la Anatomía de **Gray**, los cuerpos carotídeos se sitúan en un plano posterior a la bifurcación de la arteria carótida primitiva, más o menos intermedio entre el nacimiento de las carótidas externa e interna; pudiendo mostrar ligeras variaciones (**Williams y Warwick, 1986**).

En su ubicación, el cuerpo carotídeo está introducido en el espesor de una red fibrosa, de la que se individualiza con dificultad, y se fija a las estructuras vecinas, mediante su polo superior e inferior. El superior, queda anclado por la salida de las venas y por la entrada de su inervación; y el inferior se ancla en la cara profunda de la arteria carótida primitiva, a través del ligamento de Mayer, una banda fibrosa de 2 a 10 mm. de longitud, que contiene las arterias que se dirigen al órgano (**Testut y Latarjet, 1988**).

Vascularización

El aporte sanguíneo al cuerpo carotídeo se produce a través de la arteria glómica. Este vaso puede ser único o doble, y proceder, bien de

la carótida externa, o bien de las proximidades de la bifurcación carotídea. Las arterias se aproximan al órgano formando un ramillete vascular inmerso en el espesor del ligamento de Mayer, que se dirige hacia arriba y atrás para acceder al cuerpo carotídeo a través de su polo inferior (*Testut y Latarjet, 1988*).

Las venas, delgadas y largas, emergen a través del polo superior y ascienden paralelas por el espacio intercarotídeo, formando un plexo periglómico y mezclándose con los nervios del órgano. Drenan a las venas próximas más gruesas: venas faríngeas, vena laríngea superior y venas linguales; en la vena de tronco venoso linguofacial, del que estas venas son subsidiarias (*Testut y Latarjet, 1988; Zack y Lawson, 1983*).

El flujo sanguíneo que recibe el órgano es de 1,4 a 2 litros por 100 gramos de tejido y al minuto (*Barnett y col., 1988; Daly y col., 1954*). Este intenso caudal, 6 a 10 veces superior al flujo cerebral medio (*Eyzaguirre y Zapata, 1984*), puede ingresar en el glomus debido al denso lecho capilar que incluye.

Inervación

Conforme describen los textos clásicos de anatomía, el cuerpo carotídeo se encuentra cubierto por una red de filetes nerviosos finos, de carácter autónomo, que alcanzan el órgano por su polo superior y proceden de tres grandes troncos nerviosos de la región cefálica (*Testut y Latarjet, 1988; Williams y Warwick, 1986*):

- El **nervio glossofaríngeo** o **IX par** nervioso craneal, de carácter mixto, motor y sensitivo, que aporta dos ramos:

- ✓ El **nervio del seno carotídeo [NSC]** de *Hovelacque y Maes*, (*nervio carotídeo, nervio intercarotídeo, nervio de De Castro*), a menudo doble y que se origina en el punto en el que el IX par sale del cráneo a través del agujero yugular (*rasgado*). Este nervio, que se correspondería con el **nervio de Hering** de los fisiólogos, alcanza el cuerpo carotídeo directamente.
- ✓ Un segundo **ramo** que se origina del tronco principal del glossofaríngeo y desciende para integrarse en el plexo que cubre al cuerpo carotídeo.
- El **nervio vago, X par craneal**, igualmente mixto, aporta un número variable de ramas que discurren dentro del ramo faríngeo o, con menos frecuencia, en el nervio laríngeo superior. Alcanza el cuerpo carotídeo a cuyo nivel se integra en el plexo que lo cubre.
- El **segmento cervical del tronco simpático**, a través de varios ramos laringofaríngeos que proceden del ganglio cervical superior. También estos filetes nerviosos se integran en el plexo del cuerpo carotídeo.

En síntesis, desde un punto estrictamente macroscópico, el cuerpo carotídeo, como estructura visceral que es, está inervado por el sistema nervioso autónomo, tanto simpático como parasimpático, a través de:

- El **nervio del seno carotídeo [NSC]**, de carácter parasimpático,

subsidiario del nervio glossofaríngeo.

- Un **plexo pericarotídeo** formado a expensas de filetes nerviosos parasimpáticos *-ramos de los nervios glossofaríngeo y vago-*, y simpáticos *-procedentes del segmento cervical del sistema nervioso simpático-*.

El NSC a menudo establece anastomosis con el nervio vago *-con el ganglio inferior (plexiforme) o con una de sus ramas-* y con el simpático *-con un ramo del ganglio cervical superior-*. Los pares nerviosos craneales IX y X tienen una relación muy estrecha; comparten núcleos bulbares y sus componentes funcionales son similares. Además, en los niveles rostrales, raicillas nerviosas del vago ingresan y egresan en el nervio glossofaríngeo (**Carpenter, 1994**).

En los años veinte del pasado siglo, **De Castro (1926, 1928)** ya dedujo la naturaleza aferente de las fibras nerviosas que alcanzan el cuerpo carotídeo. Pero es en la década de los setenta cuando, *-mediante técnicas de microscopía óptica, electrónica y fisiológicas-*, **Hess y Zapata (1972)** confirman aquellos postulados. En ese momento se cierran casi cincuenta años de controversias en torno al carácter de las fibras que alcanzan el paraganglio carotídeo. Así, a favor de los planteamientos de **De Castro**, distintos estudios fisiológicos que determinaron que, tras la sección del nervio carotídeo, se anulaban los reflejos respiratorios determinados por el NSC (**Anichkov y Belen'kii, 1963; Heymans y Neil, 1958**). En el otro extremo, los experimentos de ablación de **Biscoe y col. (1970, 1971)**, llevaron a concluir que la inervación sináptica del glomus era eferente. Este planteamiento se

vio reforzado cuando *Neil y O'Regan (1971)* identificaron fibras eferentes dentro del nervio del seno carotídeo.

Como se refleja en distintas revisiones recientes sobre la estructura y función del cuerpo carotídeo, en el momento presente, la procedencia y naturaleza de la inervación que alcanza el cuerpo carotídeo está completamente dilucidada, en el momento presente (*Eyzagirre, 2005; González y col., 2003*). Es, en efecto, una inervación autonómica aferente parasimpática, la que entra en contacto con las células quimiorreceptoras del órgano y determinan su papel en el control periférico de la respiración. Pero ésta coexiste con filetes nerviosos parasimpáticos y simpáticos *-aferentes y eferentes-*, dirigidos a los vasos sanguíneos del órgano. También ellos, como afirman *González y col. (1997)*, regulan la actividad funcional del paraganglio carotídeo a través del control del flujo sanguíneo.

De manera sintética, relacionamos la organización de las fibras vegetativas *-motoras y sensitivas-*, así como la disposición de los centros nerviosos que alojan sus somas neuronales (*Carpenter, 1985, 1994; Guyton, 1994; Snell, 1995*):

- **Fibras aferentes viscerales generales parasimpáticas [AVG-P]**. Sensitivas y mielínicas, constituyen la mayor parte de los axones que integran el nervio del seno carotídeo. Éstos son la prolongación periférica de neuronas pseudounipolares, cuyos somas se localizan en el **ganglio glossofaríngeo inferior** (de Andersch o petroso). Muy pocas fibras tienen sus somas en el ganglio superior (de Ehrenritter). Ambos ganglios están en la

vecindad del agujero yugular, el superior a su nivel, y el inferior inmediatamente caudal, ya fuera del cráneo. Éstas son las fibras que sinaptan con las células neuroendocrinas del cuerpo carotídeo, determinando su función (*Hess y Zapata, 1972; Nishi y Stensaas, 1974*).

Además de las fibras aferentes del NSC, desde el cuerpo carotídeo parten fibras aferentes de carácter vasomotor. Cómo ocurre con todas las aferencias del sistema nervioso autónomo, a menudo discutidas, carecen de individualidad anatómica, y acceden al sistema nervioso central a través de las ramas de los nervios glossofaríngeo y vago, integradas en el plexo pericarotídeo, y a través de sus ganglios autónomos, para condicionar respuestas reflejas vasculares.

Las prolongaciones centrales de las neuronas alojadas en el ganglio glossofaríngeo, y las fibras vasomotoras, llegan al bulbo raquídeo integradas en el fascículo solitario, en el que también viajan fibras vagales. Estos axones centrípetos alcanzan el núcleo solitario, en concreto su subdivisión caudal y medial que guarda relación con la sensibilidad visceral general, en especial con el control cardiorrespiratorio (*Poritsky, 1984; Wilson-Pawels y col., 1991*).

Las neuronas del núcleo solitario proyectan, ipsilateralmente, hacia el núcleo ambiguo, al núcleo dorsal del vago, a los centros de la formación reticular encargados de la función cardiovascular y respiratoria, a la columna intermediolateral de la médula espinal y a los núcleos pontinos parabraquiales medial y

lateral. Desde éste último, la información sensitiva visceral se releva hacia la amígdala, el hipotálamo y la corteza cerebral. El núcleo solitario se incluye, junto con el núcleo ambiguo y la formación reticular circundante, en el centro respiratorio medular (*médula oblongada o bulbo raquídeo*) de los fisiólogos. Desde estos niveles bulbares se emiten eferencias para la producción de respuestas reflejas rápidas (*Carpenter, 1994; Afifi y Bergman, 1999*). Dentro del centro respiratorio algunos autores refieren un área quimiosensible, bilateral y ubicada a menos de un centímetro de la superficie ventral del bulbo, que sería especialmente sensible a la información sensorial procedente del receptor del cuerpo carotídeo (*Snell, 1995*).

- **Fibras eferentes viscerales generales parasimpáticas [EVG-P].** Se organizan, como todas las eferencias del sistema nervioso autónomo, en cadenas bineuronales (*Afifi y Bergman, 1999; Carpenter, 1994*):

- ✓ Los somas de las primeras neuronas, motoras multipolares típicas, cuyos axones constituyen las fibras preganglionares mielínicas, proceden de los núcleos a los que proyecta el fascículo solitario (arriba citados), especialmente del núcleo ambiguo, de la formación reticular circundante y del núcleo dorsal del vago. Sus fibras preganglionares emergen desde la superficie lateral del bulbo y se integran en:

- El nervio del seno carotídeo, en el que discurren hasta alcanzar el cuerpo carotídeo. Son fibras va-

somotoras.

- Las ramas de los nervios glossofaríngeo y vago que forman el plexo carotídeo. Son fibras vasomotoras.
- ✓ Las fibras preganglionares, que alcanzan el cuerpo carotídeo, contactan con los somas de las segundas neuronas que se encuentran aislados o agrupados en microganglios que siguen el trayecto del nervio del seno carotídeo, o se sitúan en la superficie del cuerpo carotídeo o en sus tabiques conjuntivos (*Fidone y Sato, 1970*). Los axones de estas neuronas constituyen las fibras postganglionares, por lo general amielínicas.
- **Fibras simpáticas aferentes viscerales generales [AVG-S].** La forma en que discurren estas fibras es tan mal definida como la de sus homónimas del sistema parasimpático, a las que ya hemos aludido. Los filetes nerviosos discurren por el plexo carotídeo y alcanzan el centro vasomotor de la sustancia reticular bulbar. Este centro, aún mal definido, parece tener varias zonas: **1)** un área vasoconstrictora, de neuronas nordrenérgicas, en la zona anteroexterna de la parte craneal del bulbo; **2)** un área vasodilatadora, en la zona anteroexterna de la región caudal del bulbo, que proyecta fibras inhibitoras hacia el área vasoconstrictora determinando vasodilatación; y **3)** un área sensitiva, en el núcleo solitario, que recibe aferencias del IX y X par craneal y emite eferencias al centro vasoconstrictor, determinando un

control reflejo de la vascularización (*Snell, 1995*).

- **Fibras simpáticas eferentes viscerales generales postganglionares [EVG-S].** Las fibras preganglionares mielínicas tendrían sus somas a nivel de los centros bulbares implicados en el control vasomotor ya citados. Los somas de las fibras postganglionares amielínicas se localizan a nivel del ganglio cervical superior y alcanzan el plexo pericarotídeo a través de ramos nerviosos laringofaríngeos.

Tanto las fibras parasimpáticas eferentes procedentes del nervio del seno carotídeo (*Belmonte y Eyzaguirre, 1974*), como las parasimpáticas y simpáticas reguladas por las ramas que forman el plexo en torno al órgano, ejercen una actividad vasomotora, *-vasoconstrictoras las simpáticas y vasodilatadora las parasimpáticas-*. Son fibras nitrérgicas, *-óxido nítrico [NOS] dependientes-*, que a través de su acción sobre la musculatura lisa de las paredes vasculares, regulan el flujo sanguíneo del cuerpo carotídeo y, a través del mismo, su actividad funcional (*González y cols., 1997*).

Una vez en el interior del cuerpo carotídeo, los filetes nerviosos discurren por la cápsula y por los tabiques conjuntivos que delimitan los lóbulos del órgano y serán descritos dentro de la organización microscópica del paraganglio.

Histología de los cuerpos carotídeos

El tejido carotídeo puede organizarse en una estructura única, más o menos compacta, o formar varios nódulos de tamaño variable,

inmersos en abundante tejido conectivo. Los cuerpos carotídeos están adosados –*a veces parcialmente incluidos*- a la capa fibrosa externa de los vasos carotídeos. En ocasiones, los análisis microscópicos de muestras de necropsias permiten identificar, en las tunicas vasculares externas y en el tejido adiposo del seno carotídeo, “miniglómérulos” esféricos aberrantes, de estructura microscópica similar a la del cuerpo carotídeo, pero con un diámetro inferior a 600 micras (*Garfia, 1980*).

Tal y como describen los textos de histología y revisiones clásicas (*Biscoe, 1971; Bloom y Fawcet, 1997; Geneser, 2000*) y como hemos constatado en estudios histológicos previos que hemos efectuado (*Sarrat-Torres, 2005; Sarrat-Torres y col., 2006*), el cuerpo carotídeo está delimitado en la periferia por una cápsula de tejido conectivo fibroso denso, desde la que parten tabiques hacia el interior del órgano para compartimentarlo en lóbulos. Analizando en detalle podemos diferenciar:

Componentes celulares y extracelulares

- **Las células parenquimatosas**. Se identifican dos tipos principales de células intralobulares. Están presentes en todos los paraganglios parasimpáticos y no sólo en el cuerpo carotídeo (*Glenner y Grimley, 1974; Zac y Lawson, 1983*). Son claramente diferenciables mediante técnicas histológicas habituales, como la hematoxilina eosina; y presentan una ultraestructura particular. Distinguimos:

- ✓ **Las células tipo I (*glómicas, principales, neuroendocri-***

nas o “chief cells”). Son células epitelioides grandes, de sección poligonal, redondeada u oval. Presentan un núcleo redondeado, vesicular, con abundante heterocromatina dispersa. El citoplasma es abundante, eosinófilo pálido, de contornos mal definidos; emite escasas prolongaciones gruesas, *-procesos dendríticos-*, de longitud variable, que se proyectan a los espacios intercelulares vecinos, donde entran en contacto con otras células glómicas o con capilares circundantes. Al microscopio electrónico, presenta un retículo endoplásmico rugoso poco abundante que, en el cuerpo carotídeo humano, se asemeja a la organización de la sustancia neuronal de Nissl (*Böck y col., 1970*); mitocondrias redondeadas u ovals y numerosos ribosomas libres. El complejo del Golgi, yuxtannuclear, está bien desarrollado.

Pero el detalle más característico de estas células son los numerosos **gránulos densos** (*vesículas de centro denso*) citoplasmáticos, rodeados de membrana, de tamaño diminuto, entre 60 y 400 nanómetros de diámetro. Se caracterizan por tener un centro electrodensso, osmofílico, contorneado en la perifería por un halo claro (*Heath y col., 1989*). Son más abundantes en la vecindad del aparato de Golgi y de la membrana plasmática, con la que se identifican fusiones (*Hansen, 1977*). Estos gránulos secretorios neuroendocrinos presentan tamaños, formas y electrodensidades muy variables, como reflejo de los dis-

tintos tipos de secreción acumuladas y del estado funcional de las células. Almacenan y secretan distintos neurotransmisores (**Böck y Gorgas, 1976**). También han sido identificadas, pequeñas vesículas semejantes a las sinápticas (*sinápticas-like*), que se agrupan en racimos en las proximidades de la membrana plasmática (**Eränkö y col., 1980; Verna, 1979**). Se han diferenciado dos subtipos celulares en base al tamaño y número de vesículas (**Kay JM y Laidler P, 1977**):

- **Las células tipo IA (claras, pálidas o globosas).** Más abundantes, presentan un citoplasma vacuolado claro, de contorno regular difuso, con prolongaciones citoplasmáticas escasas y cortas. Los gránulos o vesículas densos son más pequeños y menos abundantes. El núcleo es grande y redondeado con la cromatina dispersa.
- **Las células tipo IB (oscuras).** Con un diámetro menor que la claras, presentan un citoplasma más intensamente eosinófilo, con prolongaciones más largas y finas. Los gránulos densos son más abundantes y pleomórficos, con el centro osmofílico más angular y un 30% más pequeños que los de las células tipo IA (**McDonald y Mitchell, 1975**). Es característica la imagen del núcleo, muy oscuro, y con la cromatina densamente empaquetada. **Heath y col. (1989)**, diferencian dos

tipos de células oscuras:

- * La ***variante oscura***, que responde a la definición anterior.
- * La ***variante pignótica***, en la que el núcleo, también denso, es más pequeño y compacto.

Estas son las células que desempeñan la función quimiorreceptora del cuerpo carotídeo, por tanto neuroendocrinas o neurosecretoras. Tienden a agruparse en racimos, nidos, cestos, o cordones de morfología característica, descritos inicialmente como “Zellballen” y “Zellsträngen” por *Khon (1898, 1903)*. Pueden identificarse a través de técnicas argénticas que ponen de manifiesto sus gránulos secretorios, por métodos de fluorescencia que demuestran las catecolaminas contenidas en los gránulos, o por reacciones inmunohistoquímicas frente a anticuerpos para marcadores neuroendocrinos. Uno de los marcadores más utilizados es la cromogranina (CGA), proteína ácida de función incierta, que constituye más de la mitad del peso de muchos gránulos secretores presentes en las células neuroendocrinas (*Lloyd y Wilson, 1983; O'Connor y col., 1983*). Dado que inmunomarca vesículas secretoras, la reacción puede fallar en los casos de desgranulación por baja actividad sintética, alto turn-over o baja capacidad de almacenaje de los gránulos (*Fis-*

cher-Colbrie y col., 1985).

- ✓ **Las células tipo II (sustentaculares, en vaina, envolventes, soporte, satélite).** Menos abundantes, son células alargadas, de configuración tridimensional compleja, debido a la proyección de largos procesos citoplasmáticos finos. Poseen un núcleo oval, intensamente basófilo, rico en heterocromatina densamente empaquetada. Las células son inmunorreactivas frente a la proteína S-100 (*Habeck y Kummer, 1993; Haimoto y col., 1987*). Ésta es una proteína ácida que enlaza calcio y marca células gliales como los astrocitos del sistema nervioso central, las células de Schwann, o las células satélites de los ganglios periféricos (*Cocchia y Michetti, 1981; Stefansson y col., 1982*). El citoplasma posee numerosos filamentos intermedios positivos a la reacción inmunohistoquímica con anticuerpos frente a la vimentina. Los procesos celulares envuelven agrupaciones de 2 a 6 células tipo I, y también a terminaciones nerviosas amielínicas, de manera semejante a como lo hacen las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. La reacción positiva frente a marcadores gliales, y ese comportamiento envolvente de otras células y de terminaciones nerviosas, ha determinado que se les atribuya un linaje glial (*glia-like*) derivado de la cresta neural (*Kameda, 1996*). De significación funcional desconocida, aún para la investigación más reciente (*Powell, 2007*), en los últimos años se ha resaltado su plasti-

cidad y la posibilidad de que se diferencien en distintos tipos celulares, comportándose como células madre (*Stem-cells*) de tejidos adultos. Así **Bamenda (2005)** considera que podrían transformarse en células tipo I, en situaciones de hipoxia. Esta circunstancia deja abierta la posibilidad de que, en un futuro próximo, puedan emplearse en la terapia antiparkinsoniana (**Linazasoro, 2003; Pardal y col., 2007**).

- **Capilares sanguíneos.** En el interior de los lóbulos se incluyen abundantes capilares, situados en la periferia de los nidos celulares. La mayor parte de ellos son capilares sinusoides tortuosos. Hay también numerosos capilares rectos y anastomosis arteriovenosas. Esta disposición da un aspecto glomerular a los lóbulos (**Heath y col., 1989**). Los lechos capilares representan un 25 a 30% de la superficie de sección transversal del cuerpo carotídeo (**Clarke y col., 1990**).
- **Estructuras neurales.** Ya desde los trabajos iniciales efectuados por **De Castro (1926)**, quedaron identificadas, de manera acertada, las estructuras del sistema nervioso periférico que se introducen en el espesor del cuerpo carotídeo. Éstas son:
 - ✓ **Células ganglionares.** Neuronas intrínsecas aisladas o agrupadas en pequeños microganglios autónomos. Se sitúan en la periferia del cuerpo carotídeo o en sus tabiques conjuntivos. Algunos autores han identificado neuronas aisladas o ganglios intramurales, a los que llegan fibras

eferentes procedentes del seno carotídeo, y de los nervios simpáticos del plexo pericarotídeo (*McDonald y Mitchell, 1975; Verna, 1979*).

✓ **Fibras nerviosas mielínicas y amielínicas.** En el interior del cuerpo carotídeo se han identificado tanto fibras mielínicas como amielínicas. Éstas corresponden a (*McDonald y Mitchell, 1975; Purves, 1970; Verna, 1979*):

- Axones quimioaférentes parasimpáticos que sinaptan con las células glómicas.
- Axones vasomotores parasimpáticos eferentes preganglionares que alcanzan los ganglios intramurales.
- Axones vasomotores parasimpáticos eferentes postganglionares que emergen desde los ganglios intramurales, y alcanzan los vasos sanguíneos.
- Axones vasomotores simpáticos postganglionares, procedentes del ganglio simpático cervical superior, que inervan a los capilares sanguíneos.
- Algunos autores han referido axones vasomotores preganglionares simpáticos que sinaptarían con ganglios simpáticos intramurales, similares a los clásicamente descritos en la médula adrenal (*Tischler, 1997*).

✓ **Células de Schwann.** Que aparecen, como es propio del

sistema nervioso periférico, envolviendo a las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas en todo su trayecto.

- ✓ **Células satélites.** Que rodean a los somas de las neuronas intramurales aisladas o agrupadas en microganglios.

- **Tejido conectivo.** Como en otros órganos, el cuerpo carotídeo incluye tejido conectivo de predominio fibrilar. Como ya hemos referido al comienzo del capítulo, se localiza fundamentalmente a nivel de la cápsula externa que rodea al órgano, y en los tabiques que, desde ella, se proyectan hacia el interior del parénquima. Dentro de los lóbulos carotídeos hay fibras de colágena muy escasas, y algunos fibroblastos (*Chen y col., 1976*). También se identifica tejido conectivo que rodea a las estructuras neurales intracarotídeas. Además de los fibroblastos, pueden encontrarse mastocitos (células cebadas), a veces abundantes, localizados tanto en los microganglios nerviosos próximos a los paraganglios, como en el interior de los mismos (*Kraus y Bezdicek, 1988; Zak y Lawson, 1983*).

- En determinados tejidos, especialmente en el tracto gastrointestinal, pero recientemente descritas también en una serie de órganos no digestivos, se identifican **células intersticiales de Cajal** (*Hinescu y col., 2008*). Éstas son células mesenquimales, semejantes a los fibroblastos que, a diferencia de éstos, expresan el receptor de la tiroquinasa conocido como Kit que sirve para identificarlas inmunohistoquímicamente. Son células que generan y propagan ondas eléctricas lentas y, en el intesti-

no, intermedian entre las neuronas autonómicas intramurales y las células musculares lisas, generando un sistema de marcapasos (**Raul, 2006**). También han sido identificadas en la pared muscular de vasos sanguíneos del sistema venoso portal del conejo, y en la arteria mesentérica de hamsters (**Harhun y col., 2005**). Su posible presencia en estructuras, como el cuerpo carotídeo, cuya fisiología está tan altamente condicionada por su lecho vascular, merece ser considerada.

Arquitectura

La cápsula y los septos conjuntivos del cuerpo carotídeo son la puerta de entrada, y los canales por los que discurren fibras nerviosas y vasos sanguíneos -*pequeñas arterias y venas, arteriolas y vénulas*- cuyas ramificaciones alcanzarán los lóbulos. Cada uno de los lóbulos, considerado individualmente, es el equivalente de cada uno de los paraganglios que asientan en niveles distintos del cuerpo carotídeo (**Chen y col., 1976; Tischler, 1997**).

La zona profunda de los lóbulos está ocupada por nidos apretados de células glómicas, rodeados por las células sustentaculares y sus prolongaciones. En la periferia de las células tipo II se adosa una membrana basal muy delgada. Las células tipo II envuelven casi por completo a las células tipo I y sólo dejan libre los espacios estrechos por los que las terminaciones nerviosas se introducen para sinaptar con las células glómicas.

En la parte externa del lóbulo se disponen las fibras nerviosas envueltas por las células de Schwann y los capilares sinusoidales. Un

fino y muy escaso entramado conjuntivo y fibroblastos aislados rodean a los elementos vasculares y nerviosos. Estas células, junto a los pericitos se interponen entre las del endotelio y las sustentaculares; lo que es característico de los paraganglios parasimpáticos y no sólo de los cuerpos carotídeos. Esta disposición ha determinado que algunos autores consideren que los productos secretados a nivel de estos paraganglios, actúan directamente sobre las terminaciones nerviosas, y no mediante su entrada en la circulación sanguínea (**Bock y col., 1970; Hervonen y Korkala, 1972; McDonald y Mitchell, 1975; Verna, 1979**).

Variaciones anatómicas, histológicas e histopatológicas

La forma en que se organizan los distintos elementos celulares y extracelulares que integran el cuerpo carotídeo, especialmente la arquitectura de los lóbulos, es de gran importancia clínica ya que es clave tanto para la determinación de las variaciones fisiológicas del órgano, como para el diagnóstico anatomopatológico de los procesos que cursan con hiperplasia y de las neoplasias, únicos cambios patológicos importantes que sufren los paraganglios (**Khan y col., 1988; Lack, 1994; Tischler, 1997**).

Distintos factores genotípicos, fenotípicos y de desarrollo, afectan a la morfología y estructura del cuerpo carotídeo. Uno de ellos es el género; algunos autores indican que las dimensiones del paraganglio son mayores en la mujer, y lo correlacionan con la mayor frecuencia (6:1) de tumores en el sexo femenino frente al masculino (**Parry y col., 1982**). Otros refieren, sin embargo, las mismas dimen-

siones para ambos sexos (*Pardo, 1997*). El peso del cuerpo carotídeo presenta gran variabilidad de unos individuos a otros, y parece correlacionarse con el **peso corporal** más que con la edad o cualquier otro condicionante. *Lack (1977)* propuso una ecuación para estimar este

<p><u>Peso de ambos cuerpos carotídeos</u> [miligramos]</p> <p>$0,29 \times \text{peso corporal [kilogramos]} + 3.0$</p>

parámetro. Conforme a ella, a pesar de que las desviaciones estándar entre los distintos grupos de

edad son altas, se ha determinado que, en adultos normoconstituidos es inferior a 30 miligramos (*Lack, 1978*).

Si bien los estudios realizados sobre la influencia de la edad en la organización tisular del cuerpo carotídeo no son numerosos, se han descrito variaciones en las dimensiones de los lóbulos, en la proporción entre los distintos tipos de células parenquimatosas o en el aumento del tejido conectivo (*Hurst y col., 1985*). En relación con el envejecimiento, también se han descrito proliferación de las células de Schwann y ramificaciones axonales perilobulares; aunque algunos autores lo asocian sólo al envejecimiento en pacientes hipertensos o enfisematosos (*Fitch y col., 1985*).

Un factor ambiental, **la altitud**, es quizás el mayor condicionante de los cambios estructurales del cuerpo carotídeo en situaciones no patológicas. La hipoxia crónica que sufren los individuos que habitan localidades situadas a grandes altitudes, determina cambios en las dimensiones y en la estructura histológica del órgano. Así lo reflejan estudios clásicos como los de *Arias-Stella y Varcacel (1976)*, en los que se comparan los paraganglios carotídeos de habitantes del Cerro

de Pasco en los Andes peruanos *-a 4330 metros de altitud-* y los de Lima *-a nivel del mar-*. Estas alteraciones también se producen en animales que han nacido y vivido en las mismas localidades, (**Edwards y col., 1971**) o en aquellos sometidos a las condiciones barométricas de las grandes alturas mediante cámaras hipobáricas (**Laidler y Kay, 1975; Moller y col., 1974**). Son cambios similares a los que se producen en procesos patológicos que cursan con hipoxia crónica, como la bronquitis, la EPOC, el enfisema o el síndrome de Pickwick (*hipoventilación alveolar primaria*), o algunas alteraciones cardíacas congénitas (**Kay y Laidler, 1977**). En todas estas circunstancias, los cambios macroscópicos del órgano, son el reflejo de las alteraciones de sus componentes tisulares:

- ✓ Aumento significativo en el diámetro y peso del cuerpo carotídeo, cuya coloración se vuelve intensamente marrón. El número de lóbulos se incrementa y se reduce el tejido conectivo interlobar.
- ✓ **Arias-Stella y Varcacel (1976)** plantean que en los cambios secundarios a la altitud se produce una reducción del tejido conectivo interlobar. Sin embargo, en las situaciones de hipoxia crónica provocada por patologías respiratorias, **Kay y Laidler (1977)**, detectaron que la proporción del compartimento conjuntivo permanecía constante.
- ✓ El cambio estructural más dramático es el aumento de la vascularización. Este incremento en la vascularización se registra en todos los tejidos corporales sometidos a la altura, como

mecanismo de compensación a la mayor demanda metabólica resultante de la hipoxia crónica. En el caso del cuerpo carotídeo la respuesta adaptativa de los capilares es única, ya que junto a la íntima se identifican células globulares que recuerdan a las células tipo I. También se incrementan las anastomosis arteriovenosas y el número de fenestraciones en el endotelio capilar.

- ✓ Aparición de depósitos de material hialino en relación con la luz de los vasos sanguíneos.
- ✓ Las mayores diferencias en los resultados de estas investigaciones, se refieren a las células tipo I. Si bien en todos los casos se registra un incremento en el compartimento tisular ocupado por las células glómicas, éste no siempre obedece a las mismas causas. Así, aunque por lo general parece debido a un aumento en el diámetro celular (*hipertrofia*); en algunos experimentos se detecta hiperplasia (*aumento del número de células*). Muchos autores lo atribuyen a diferencias interespecies.

A microscopía electrónica se ha visto que el citoplasma celular presenta grandes vesículas claras, algunas conteniendo un centro denso adherido a la membrana limitante. Esta figura corresponde a las modificaciones hipóxicas de los gránulos secretores. La fusión de estas vesículas determina grandes espacios citoplasmáticos claros, responsables de la apariencia vacuolada de las células tipo I en las secciones

histológicas.

El número y densidad de los gránulos secretores presentaba gran variabilidad entre los distintos estudios pero, en general parecen estar aumentados (*Moller y col., 1974*). En otros casos tanto la electrodensidad como el número de vesículas parecen reducirse (*Arias-Stella y Varcacel, 1976*). En ambas situaciones muestran una reducción y disposición excéntrica del centro denso, y un incremento del halo claro periférico. Estos gránulos se agrupan en la vecindad de las zonas de la membrana plasmática en las que se producen contactos sinápticos entre células tipo I, o entre ellas y las terminaciones nerviosas.

- ✓ Respeto al efecto de la hipoxia sobre las células tipo II, *Lack, (1977, 1978, 1985)*, refiere que en la hipoxia secundaria a procesos cardiacos congénitos se identifican proliferación de las células tipo I y, también, de las tipo II.

Además de los estudios efectuados mediante la microscopía óptica y electrónica, fluorescencia o inmunohistoquímica, la valoración de los cambios secundarios a la hipoxia que hemos descrito, se ha efectuado mediante análisis semicuantitativos de distintos parámetros morfométricos. Entre ellos: **1)** proporciones de volumen del órgano y sus distintos compartimentos, **2)** número de células, o **3)** diámetros celulares (*Kay y Laidler, 1977; Lack y col., 1985; McDonald y Mitchell, 1975; Smith y col., 1977*).

Las alteraciones de la estructura del cuerpo carotídeo más mar-

cadras son las que derivan de la patología tumoral. Los paragangliomas de los quimiorreceptores como en los casos del cuerpo carotídeo o los cuerpos aórticos se conocen también como **quemodectomas**. Los del cuerpo carotídeo, los yugulares y los vagales, son los paragangliomas más importantes de las regiones cefálica y cervical. Los que afectan al cuerpo carotídeo son los paragangliomas más frecuentes de los extraadrenales. Son de mayor frecuencia en individuos que habitan en zonas de gran altitud, en la mujer, y en un pequeño porcentaje pueden ser bilaterales o hereditarios. Generalmente benignos y de crecimiento muy lento, sus signos de malignidad no son histopatológicos sino metastáticos *-en ganglios linfáticos cervicales, pulmón y hueso-*. Se evidencian como una masa palpable a la altura del hioi-des, delante del esternocleidomastoideo y a través de la “imagen en lira” de las arteriografías. Sus manifestaciones clínicas son tardías, y derivan de la compresión de los nervios craneales XI a XII *-disfagia, disfonía, lateralización de la lengua... etc.-*. Sólo en los casos en los que son del tipo feocromocitoma *-tumor productor de catecolaminas-*, se producen manifestaciones clínicas condicionadas por estas aminas biógenas *-hipertensión fluctuante, enrojecimiento, palpitaciones, apnea del sueño... etc.-* (Gil-Carcedo y col., 2007; Luna-Ortiz y col., 2005; Pardo, 1997). Se han identificado también en otras especies, como el perro (Okajima y col., 2006).

Las alteraciones histopatológicas que estas neoplasias muestran son (Pardo, 1997):

- ✓ Aumento de las dimensiones del órgano que determina desplazamientos y deformaciones de la bifurcación carotídea y

oscurecimiento de su coloración.

- ✓ Carácter encapsulado, con incremento de la vascularización y, en los feocromocitomas, se añaden zonas hemorrágicas y necróticas intratumorales. En estos tumores productores de catecolaminas, aún en los benignos, es característica la invasión capsular y vascular.
- ✓ Presencia de nidos “zellbalen” constituidos por células de citoplasma abundante, con núcleo central y gránulos secretorios electrodensos, de 100 a 200 micramilímetros de diámetro que contienen hormonas peptídicas. En los feocromocitomas se identifica un pleomorfismo nuclear intenso, pero con pocas mitosis. Como demuestra la inmunohistoquímica mediante reacciones enolasa neuronal específica y cromogranina positivas, estas células presentan el inmunofenotipo característico de elementos neuroendocrinos.

Fisiología y fisiopatología de los cuerpos carotídeos

Fue el farmacólogo *Corneille Jean Françoise Heymans* quien en 1930 demostró, de manera irrefutable, el papel de quimiorreceptor ejercido por los cuerpos carotídeos; lo que le valió el Premio Nobel de Medicina en 1938 (*Fitzgerald y Lahiri, 1996*). Son, no obstante, los acertados trabajos de *Fernando de Castro*, publicados en *1926 y 1928*, los que constituyen la base para su consideración como receptores sensoriales de cambios en la química sanguínea (*Pick, 1959*). Se inicia con estos científicos la era moderna en la investigación sobre los quimiorreflejos.

Los cuerpos carotídeos y aórticos son receptores arteriales responsables de los incrementos rápidos de la presión ventilatoria y arterial, en respuesta a la hipoxia aguda. Ambas estructuras, se integran en arcos reflejos implicados en el control químico periférico de la respiración, y se unen a los quimiorreceptores centrales para, conjuntamente, controlar la actividad del centro respiratorio troncoencefálico. Tanto a nivel del paraganglio carotídeo, como de las estructuras neurales implicadas en el llamado “reflejo ventilatorio hipóxico”, se desarrollan una serie de acontecimientos moleculares complejos, aún no esclarecidos al completo. En las próximas líneas efectuamos una síntesis de los mismos, siguiendo la secuencia de la cadena refleja desde el estímulo sensorial hasta el órgano efector periférico que ajusta su actividad (*Guyton, 1994; Martín-Cuenca, 2006; Timmers y col., 2003*):

- **El estímulo sensorial.** Los cuerpos carotídeos son receptores sensibles a los cambios en la concentración arterial de oxígeno (PO_2 arterial) y, en menor medida, a las de dióxido de carbono (PCO_2 arterial) e hidrogeniones (pH arterial). Esta sensibilidad es menor para los cambios homeostáticos del sistema venoso. Una reducción en la PO_2 arterial (*hipoxia*), secundaria a la altitud o a la enfermedad, que disminuya la difusión de oxígeno a nivel alveolar, determina un aumento de la ventilación en pocos segundos, por aumento de la actividad de la musculatura respiratoria. A diferencia de los tejidos no- O_2 -sensibles, que necesitan una hipoxia severa para inducir los ajustes metabólicos y funcionales adaptativos, los cuerpos carotídeos aumentan su

actividad a PO_2 arterial bajas y moderadas (**Dinger y col., 2007**). La descarga sensorial es particularmente intensa en el intervalo 60 a 30 milímetros de mercurio (mm de Hg) de PO_2 arterial, en el que la saturación arterial de la hemoglobina con el oxígeno disminuye con rapidez (**Guyton, 1994**).

Los incrementos en las concentraciones arteriales de dióxido de carbono ($\uparrow PCO_2$ arterial) o de hidrogeniones ($\uparrow pH_{arterial}$), *-hipercapnia y acidosis respectivamente-*, también excitan a los receptores carotídeos pero con menor potencia *-siete veces menor-*, que a los quimiorreceptores centrales. No obstante, la estimulación de los receptores periféricos es mucho más rápida *-cinco veces más veloz-*, por lo que serían claves en aquellas situaciones que requieren una respuesta inmediata frente al aumento del dióxido de carbono (CO_2), como es el caso de las fases iniciales del ejercicio físico.

- **El receptor sensorial.** Todos los elementos integrados en el lóbulo carotídeo *-células tipo I, células tipo II y terminaciones nerviosas-*, han dado origen a distintas hipótesis que los consideraban el elemento primario de la transducción sensorial. También se ha especulado con la posibilidad de que las neuronas sensitivas del ganglio glossofaríngeo inferior ejercieran este papel (**Mitchell y col., 1972**). Hoy, el grueso de las experimentaciones, sugiere que son las células tipo I, las que inician el proceso sensorial.

Estas células se comportarían como un receptor secundario formado por células especializadas *-células sensoriales secunda-*

rias-, no neurales, pero que comunican información neural a las neuronas sensitivas, a través de sinapsis con sus terminaciones nerviosas periféricas. No producen potenciales de acción frente al estímulo, sino que liberan transmisores sinápticos, para modular la actividad de descarga de impulsos por parte de las fibras nerviosas aferentes.

El hecho de que no todas las células tipo I reciban inervación aferente y la gran variedad en los transmisores identificados en las vesículas secretoras, ha llevado a distintos autores a considerar que las células glómicas no constituyen una población homogénea, y que no todas responderían a la hipoxia. Así, serían las células glómicas inervadas las que iniciarían la transducción; mientras que las otras células tipo I, a través de contactos intercelulares *-uniones gap-*, regularían la actividad de las células glómicas transductoras.

La secuencia de acontecimientos que se producen, en cualquier receptor secundario una vez que las membranas especializadas de las células (*en este caso las células tipo I*) detectan la modalidad sensorial que les es específica (*en este caso la hipoxia*), transducen ciertas formas de energía del estímulo, en señales biológicas que alcanzarán el sistema nervioso central. La secuencia de acontecimientos de este proceso es:

- ✓ **Mecanismo de transducción sensorial.** Más controvertido que el elemento del cuerpo carotídeo que actúa como receptor, es el modo en que se produce la transducción sensorial, esto es, como la hipoxia determina la liberación del transmi-

sor por parte de las células glómicas. Para los receptores secundarios este proceso consta de cuatro pasos básicos:

- **Filtrado**, para aislar la modalidad sensorial del receptor que es muy selectivo. El estímulo altera la permeabilidad de la membrana celular del receptor y su conductancia iónica.
- **Detección** de la información filtrada. Ésta se produce de forma diferente para cada receptor.
- **Amplificación** de la señal detectada. Es la capacidad de producir una señal eléctrica que contiene una cantidad de energía mucho mayor que el propio estímulo. Algunos receptores inician una cascada enzimática que amplifica la señal. En el paso final, se abren o cierran los canales iónicos que varían el potencial de la membrana receptora, despolarizándola.
- **Codificación** de la información en potenciales de acción, para después enviarla al sistema nervioso central.

En el caso del cuerpo carotídeo hay dos grupos de hipótesis para intentar explicar como las células glómicas efectúan el mecanismo de transducción del estímulo hipóxico (*Dinger y col., 2007; Lahiri y col., 2001; Prabhakar, 2000*):

- Unas hipótesis proponen que una reducción en la actividad de una enzimas-hemo y/o una enzima-redox y, por tanto, de los productos que sintetizan, sería el sensor de oxígeno que iniciaría la cascada de transducción. Entre las distintas enzimas propuestas, mitocondriales y no mitocondriales, se encuentran: **1)** citocromos mitocondriales, **2)** óxido nítrico sintetasa (*NOS-1*) mitocondrial, **3)** *NOS-3*, **4)** NADPH oxidasa una hemo-proteína no mitocondrial que produce especies reactivas de oxígeno (*ROS*), y **5)** la flavoproteína NADPH citocromo c reductasa productora de monóxido de carbono (*CO*) y *ROS*.

En el caso de las enzimas mitocondriales, la reducción de la actividad enzimática y de sus productos de síntesis, conduciría a una despolarización en las mitocondrias de las células tipo I. En comparación con otras células neurales, las mitocondrias de estas células son mucho más sensibles a las reducciones en la PO_2 arterial, afectándose, incluso a cambios modestos de este parámetro.

En el caso de las enzimas productoras de *ROS*, una reducción de su actividad conduciría a alteraciones en los potenciales de membrana y en la liberación de los neurotransmisores.

- Las otras hipótesis plantean que el eje del mecanismo de transducción es una despolarización por hipoxia de las células tipo I. Ésta condicionaría una alteración en los mecanismos de apertura-cierre de los canales iónicos de K^+ y en el tránsito de estas iones.

Hay muchas variaciones interespecies en relación con el comportamiento, a menudo antagónico, de las enzimas y los canales iónicos en las células glómicas durante la hipoxia. Tal como propone **Prabhakar (2000)**, los dos grupos de teorías están interrelacionadas, no se excluyen mutuamente, y quizás, en un término medio entre ambas se encuentra el mecanismo fisiológico certero. Además, a la luz de los conocimientos actuales, no es posible determinar si en el fenómeno de transducción se implica un solo sensor, o múltiples sensores de O_2 .

- ✓ **Mecanismo de transmisión química**. Cualquiera que sean los mecanismos por los que se produce la transducción, al final de ella se obtiene un **potencial de receptor** que, en el caso de los receptores secundarios, ha de propagarse electrónicamente hasta otra zona de la membrana celular, en la que se producirá la sinapsis química con la neurona sensorial. La llegada del potencial del receptor a la sinapsis modula la **liberación de un neurotransmisor**, interaccionando con la membrana postsináptica y determinando un

potencial generador.

✓ Las células glómicas cumplen numerosos criterios que la avalan como elemento presináptico. El más importante de ellos es la capacidad de síntesis y almacenamiento de numerosos neurotransmisores. A pesar de su pequeño tamaño, el cuerpo carotídeo expresa tantas sustancias neuroquímicas como el tejido cerebral. Entre ellos (***Lahiri y col., 2007; Powel, 2007; Prabhakar, 2000***):

- **Aminas biógenas:** dopamina, acetilcolina, norepinefrina, 5 hidroxitriptamina.
- **Neuropéptidos:** encefalinas, sustancia P, péptido atrial natriurético, endotelina 1 (ET-1).
- **Purinas:** Adenosin-tri-fosfato (*ATP*) y adenosina.

Determinar cuál de estos neurotransmisores es el responsable de la excitación sensorial en respuesta a la hipoxia, es difícil, sobre todo debido a diferencias entre especies, y a que, cuando se aplican al cuerpo carotídeo transmisores exógenos, sus respuestas varían entre la inhibición y distintos grados de excitación. Son numerosas las hipótesis que, tal como propone ***Prabhakar (2000)***, vistas en conjunto, demuestran que la hipoxia libera múltiples transmisores a nivel del cuerpo carotídeo. Como ejemplos de esta variabilidad:

- La **dopamina**, el más abundante y estudiado de los neurotransmisores del cuerpo carotídeo, cuya función

no está del todo esclarecida. Numerosos estudios fisiológicos y farmacológicos le ha atribuido un papel primario inhibitor; pese a lo cual es un neurotransmisor excitatorio en el cuerpo carotídeo. Presente en las células tipo I y en las terminaciones nerviosas, se le ha considerado un mecanismo de autorregulación que limita la despolarización de las células glómicas durante la estimulación del quimiorreceptor.

- La **acetilcolina**, es conocida como neurotransmisor excitatorio, con un papel importante en el incremento de la sensibilidad al O₂ en la hipoxia crónica. No obstante, su mecanismo de acción se oscurece debido a que, distintas evidencias experimentales, han sugerido que otro neurotransmisor liberado con ella, el ATP, podría ser determinante en su comportamiento.
- El **ATP**, es el neurotransmisor co-liberado con la acetilcolina en las células glómicas, que indicamos en el párrafo precedente. *He y col. (2006)* han demostrado, recientemente, que el ATP contribuye de manera importante al aumento de la sensibilidad al oxígeno que sufre el cuerpo carotídeo tras la hipoxia crónica. Se han planteado dos posibles mecanismos de actuación: **1)** como neurotransmisor excitatorio o **2)** como intensificador de la conexión eléctrica, *-vía uniones gap-*, entre las células tipo I y las terminaciones nerviosas aferentes, de manera similar a lo que ocurre en las

neuronas del sistema nervioso central (*Eyzaguirre, 2005*).

Cualquiera que sea el transmisor almacenado y secretado desde los gránulos densos, para producir la descarga sensorial, es casi aceptado, que sea debido a un incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} , lo que determina la liberación del neurotransmisor.

Como ocurre en todos los niveles y actividades funcionales del organismo, todos los cambios celulares que ocurren durante el fenómeno de la quimiorrecepción en el cuerpo carotídeo, son el resultado de cambios a nivel de la expresión genética. De los numerosos factores de transcripción sensibles al oxígeno, muy pocos se han estudiado a nivel del paraganglio carotídeo. No obstante, se ha constatado el aumento de CREB, AP-1, p53 y, especialmente, de HIF-1 α (*Hypoxic inducible factor 1 α*) que se expresa de manera abundante en la hipoxia crónica.

- **La vía nerviosa aferente.** El potencial generador producido a nivel de la sinapsis, viaja a través de la neurona sensorial en cuyos axones se producen *potenciales de acción* que alcanzarán el centro respiratorio troncoencefálico. El sustrato anatómico de este viaje sensorial, sigue la secuencia centripeta: **1)** nervio del seno carotídeo **2)** ganglio glossofaríngeo inferior, **3)** segmento del nervio glossofaríngeo, entre el ganglio petroso del bulbo raquídeo, y **4)** el fascículo solitario que accede al centro respiratorio troncoencefálico.

- **El centro respiratorio**. Desde un punto de vista fisiológico, el centro respiratorio está constituido por grupos neuronales muy dispersos, distribuidos bilateralmente en el bulbo raquídeo (*médula oblongada*) y en la protuberancia. Se divide en tres agrupaciones principales (*Guyton, 1994*):

- ✓ **Grupo respiratorio dorsal** que se extiende por casi toda la longitud del bulbo. Coincide, casi por completo, con el ***núcleo del tracto solitario***; aunque algunas de sus neuronas también se ubican en la ***sustancia reticular bulbar*** adyacente. A su nivel se produce principalmente la inspiración, a través de descargas repetitivas de potenciales de acción inspiratorios en respuesta a las señales periféricas. Se considera que es el núcleo responsable del ritmo básico de la respiración. Las señales inspiratorias que emite se dirigen principalmente al diafragma.

Como ya hemos indicado en el apartado inervación de la descripción anatómica, es a este núcleo al que llega, vía glossofaríngeo, la información sobre la PO_2 arterial procedente de los quimiorreceptores carotídeos.

- ✓ **Grupo respiratorio ventral**, localizado en la porción ventrolateral del bulbo, unos cinco milímetros por delante y por fuera del grupo respiratorio dorsal. Se corresponde con los ***núcleos ambiguo (rostral)*** y ***retroambiguo (ventral)***. A su nivel se producen potenciales de acción inspi-

ratorios o espiratorios, dependiendo de las poblaciones neuronales estimuladas.

Durante la respiración reposada habitual, las neuronas de este centro casi no muestran actividad. Este hecho es acorde con el planteamiento de que la espiración se produce a expensas del retroceso elástico de los pulmones, y de la caja torácica.

Cuando a través de conexiones con el centro respiratorio dorsal llegan señales de ventilación pulmonar elevada, el área ventral incrementa su actividad y contribuye al impulso respiratorio, inspirador o espirador. Se ha visto que estas neuronas son especialmente importantes para proporcionar a la musculatura abdominal, señales espiratorias fuertes durante la espiración.

En el caso de los quimiorreceptores carotídeos, la información que transmiten alcanzaría este núcleo a través de las conexiones entre los núcleos solitario y ambiguo.

- ✓ **Centro neumotáxico**, localizado dorsalmente en la parte superior de la protuberancia, se corresponde con los **núcleos parabraquiales pontinos -medial y lateral-**. Es determinante en el control de la frecuencia y del patrón respiratorio. Aunque su función principal es limitar la inspiración, secundariamente aumenta la frecuencia respiratoria ya que, al limitar la inspiración se acorta la es-

piración y, por tanto, todo el ciclo respiratorio.

Además de las tres agrupaciones principales de las neuronas que constituyen el centro respiratorio, en su regulación parece implicarse el área quimiosensitiva bulbar; es especialmente sensible a la modificación de la PCO_2 arterial. Conexiones entre este área y el centro respiratorio estimularían la actividad del último, para hacer frente a las alteraciones en la homeostasis sanguínea a las que, directamente, son poco sensibles, suponiendo ser un área especialmente sensible a la información procedente de los cuerpos carotídeos (*Snell, 1995*).

Tanto las neuronas de los distintos núcleos del centro respiratorio, como las del área quimiosensible, están sometidas al control último de centros superiores del sistema nervioso central, habiéndose identificado conexiones con la amígdala, el hipotálamo (*Afifi y Bergman, 1999*) y corteza cerebral (*Timmers y col., 2003*).

- **La vía nerviosa eferente.** Una vez que la información sensorial ha alcanzado los núcleos troncoencefálicos, desde ellos se inician las vías neurales centrífugas, que trasladarán las órdenes motoras correspondientes a la musculatura respiratoria. Todo ello para, en el caso del **reflejo ventilatorio hipóxico**, incrementar la ventilación. En estas vías binaurales, constituidas por motoneuronas típicas, podríamos trazar los siguientes circuitos:

✓ *Desde el grupo respiratorio dorsal (núcleo solitario): 1)*

Proyecciones al núcleo ambiguo (*primera neurona*); **2**) asta anterior de la médula espinal (*segunda neurona*); **3**) raíces anteriores de los nervios espinales cervicales C₃, C₄, C₅; **4**) nervio frénico; y **5**) músculo diafragma (\uparrow *inspiración*).

- ✓ **Desde el grupo respiratorio ventral (núcleo ambiguo y núcleo retroambiguo):** **1**) Proyecciones desde el núcleo solitario, **2**) neuronas inspiratorias del núcleo ambiguo (*primera neurona*); **3**) asta anterior de la médula espinal (*segunda neurona*); **4**) raíces anteriores de los nervios espinales intercostales (T₁ a T₁₂), **5**) nervios intercostales; y **6**) musculatura intercostal inspiradora (\uparrow *inspiración*).

Aunque el papel fisiológico fundamental de los cuerpos carotídeos se centra en el sistema respiratorio, también pueden participar en el control de la presión arterial, integrándose en un reflejo quimiorreceptor similar y estrechamente asociado con el ejercido por los barorreceptores. En el caso del reflejo mediado por los cuerpos aórticos, la falta de O₂, sustituye al estiramiento de la pared arterial como estímulo. Con abundante inervación motora *-aférente y eferente-*, y ricamente vascularizados, descensos de la presión arterial por debajo de un nivel crítico *-80 mm de Hg-*, condicionan una menor disponibilidad del O₂ y un exceso de CO₂ e hidrogeniones que no son eliminados por la ralentización del flujo sanguíneo. Este estímulo inicia el arco reflejo que excita al centro vasomotor, para incrementar la pre-

sión arterial. Obviamente, el control ejercido por este reflejo sobre la presión arterial no es potente, pero se vuelve importantes en presiones muy bajas, evitando que continúe el descenso (**Guyton, 1994**).

Desde el punto de vista fisiopatológico, tal y como hemos referido en las páginas precedentes, los cuerpos carotídeos se ven afectados, estructural y funcionalmente, por los procesos de adaptación que efectúan para aumentar su sensibilidad al oxígeno, en las situaciones ambientales que cursan con hipoxia crónica (**Kay y Laidler, 1977**). Del mismo modo procesos respiratorios y cardiacos que conducen a hipoxia crónica o a episodios hipóxicos intermitentes, afectan a estos receptores (**Prabhakar y col, 2002**). A su vez, la pérdida de la función de los quimiorreceptores carotídeos -*extirpación de tumores, iatrogenia etc*-, que en adultos sanos no producen alteraciones ventilatorias, puede conducir a alteraciones severas en determinadas circunstancias, como los prematuros inmaduros, en los que podría contribuir al síndrome de muerte súbita (**Cherniak, 2004**). Finalmente, la actividad funcional de los paraganglios carotídeos puede agravar los síndromes coronarios o la hipertensión.

OBJETIVOS

Hace bien poco hemos tenido ocasión de contrastar nuestros hallazgos preliminares referidos al cuerpo carotídeo (*Sarrat Torres, 2005; Sarrat Torres y col., 2007*), con colegas de otras latitudes en sus unidades de investigación. En ellas encontramos un rango de entusiasmo en aspectos de investigación y asistencial poco comunes. El intercambio de ideas, referidas a aspectos básicos y aplicativos de este pequeño pero complejo órgano endocrino, ha supuesto un estímulo añadido que ha sido determinante para, apoyados en la extensa revisión bibliográfica sintetizada en el capítulo precedente, profundizar en el estudio de la arquitectura del cuerpo carotídeo en diferentes etapas de la vida. Para ello nos hemos trazado los siguientes objetivos:

- ✓ Determinar las variaciones en la constitución y distribución de los elementos celulares neuroendocrinos y sustentaculares, integrantes del parénquima del cuerpo carotídeo humano, en las distintas etapas de la vida postnatal.

- ✓ Identificar los componentes neurales presentes en el cuerpo carotídeo humano, su distribución, relaciones, y variaciones anatómicas en diferentes grupos de edad.
- ✓ Estudiar las variaciones anatómicas, condicionadas por la edad, del lecho vascular presente en el tejido del cuerpo carotídeo humano.
- ✓ Seguir en distintos periodos de la vida postnatal las modificaciones del tejido conectivo que circunda y compartimenta el parénquima del cuerpo carotídeo humano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Datos clínicos

Se han estudiado los cuerpos carotídeos de 25 individuos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 20 y los 86 años de edad, procedentes de autopsias médico-legales. Para todos ellos se descartó que hubieran residido en localidades situadas a grandes altitudes y que existieran antecedentes de patología respiratoria o cardiovascular.

Obtención de la muestra

Para cada uno de los casos, se extrajo la bifurcación de la arteria carótida primitiva, incluyendo el segmento distal de este vaso y las regiones proximales de las arterias carótida interna y externa. Para ello se efectuaron las siguientes maniobras:

- ✓ Se colocó la cabeza del cadáver en hiperextensión, se efectuó una incisión entre la depresión retro-ángulo-maxilar y la articulación esternoclavicular y se practicaron dos desbridamientos: uno supraclavicular, hasta el borde posterior del músculo esternoclei-

domastoideo, y otro carótido-submentoniano.

- ✓ Tras seccionar la piel, el tejido subcutáneo y el músculo platisma del cuello, se separó el músculo esternocleidomastoideo y se localizó la vena yugular interna, en zona superior de la región abordada. Se extrajo el tejido adiposo y abrió la vaina común del paquete vásculo-nervioso del cuello.
- ✓ Se liberó cuidadosamente la arteria carótida primitiva hasta alcanzar su bifurcación. Finalmente, se ligaron y extrajeron los segmentos de los tres vasos sanguíneos.

A lo largo del protocolo conducente al estudio de la región abordada, pasaron por nuestras manos regiones anatómicas tan clásicas como el triángulo de Farabeuf, al que limitan la vena yugular interna, el tronco tirolinguofacial y el nervio hipogloso, dejando para el suelo del istmo la bifurcación carotídea y las estructuras glómicas.

Procesado de la muestra

Las muestras obtenidas se lavaron con suero fisiológico frío, y se fijaron con formalina tamponada al 10%. Las piezas se deshidrataron en concentraciones progresivamente crecientes de etanol (50%, 70%, 96%, 100%), etanol-xileno al 50%, y xileno puro. Tras ello, se incluyeron en parafina de 50° grados centígrados (C°) de punto de fusión. Con un microtomo Leitz se obtuvieron secciones seriadas de 5 µm. de espesor, que se depositaron en cristales portaobjetos cubiertos con poli-L-lisina. Previo a la tinción, todas las secciones fueron desparafinadas en xileno y rehidratadas en concentraciones decrecientes de etanol (100°, 96°, 70°) y agua destilada; a excepción de los cortes destinados a la tinción de Klü-

ver-Barrera, cuya rehidratación se detuvo en alcohol a 96°.

Tinciones histológicas convencionales

Secciones seriadas fueron sometidas a las siguientes tinciones histológicas destinadas a valorar los compartimentos celulares y extracelulares del cuerpo carotídeo:

- ✓ ***Hematoxilina-eosina de Harris [HE]***. Coloración: núcleos celulares en azul (*basofilia*), citoplasma celular y tejido intersticial en rosa o rojizo (*eosinofilia*).
- ✓ ***Tricrómico de Martins***. Coloración: núcleos en azul oscuros, tejido conjuntivo en azul claro, citoplasmas, cromatina y vasos sanguíneos en rojo.
- ✓ ***Tricrómico de Masson***. Coloración: núcleos en azul oscuros, tejido conjuntivo en azul claro, citoplasmas, cromatina y vasos sanguíneos en rojo.
- ✓ ***Pas***. Coloración: glucoproteínas de la matriz extracelular en rosa o rojizo claro.
- ✓ ***Klüver-Barrera***. Coloración: grumos de Nissl de citoplasma neuronal en violeta, nucleolo neuronal en azul intenso, nervios y células de Schwann en azul.

Inmunohistoquímica

Secciones seriadas deshidratadas fueron sometidas a reacciones inmunohistoquímicas frente a los siguientes anticuerpos primarios:

- ✓ ***Policlonal de conejo anti-cromogranina A humana (A0430; Da-***

- ko*[®]). **Dilución** 1:50. **Marcaje:** citoplasmático. Se expresa en las células tipo I del glomus carotídeo (*Kimura y col., 1988*).
- ✓ **Policlonal de conejo anti-proteína S100 de vaca** (Z0311; *Dako*[®]). **Dilución** 1:20. **Marcaje:** citoplasmático de patrón granular. Se expresa en las células de tipo glial como las células tipo II del cuerpo carotídeo; también en las células de Schwann que acompañan a los axones mielínicos y amielínicos (*Moore, 1985*).
- ✓ **Monoclonal de ratón anti-enolasa neuronal específica humana** (*Mouse; N1557; Dako*[®]). **Dilución** 1:25. **Marcaje:** citoplasmático. Se expresa en las células neuroendocrinas, en las neuronas de los ganglios nerviosos y en las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas (*Hamamoto y col., 1985*).
- ✓ **Monoclonal de ratón anti-Calretinina humana** (N1613; *Dako*[®]). **Dilución** 1:25. **Marcaje:** citoplasmático. Se expresa en células nerviosas (*Osborn y col., 2002; Rogers, 1987*).
- ✓ **Monoclonal de ratón anti-CD31-human para células endoteliales** (M0823; *Dako*[®]). **Dilución** 1:20. **Marcaje:** tinción de membrana y citoplasmática débil. Se expresa en endotelios continuos de arterias, arteriolas, vénulas, venas y capilares no sinusoidales. No marcando fibroblastos ni células CD34 positivas (*Parums y col., 1990*).
- ✓ **Monoclonal de ratón anti-CD34 humano** (M7165; *Dako*[®]). **Dilución** 1:40. **Marcaje:** tinción de membranosas. Se expresa en células endoteliales de capilares, en fibroblastos y en las células in-

tersticiales de Cajal (*Sirkar y col., 1999; Junquera y col., 2007*).

- ✓ ***Policlonal de conejo anti-oncoproteína humana-C-Kit*** [CD117]. (*A4502; Dako®*). **Dilución** 1:50. **Marcaje:** membrana y/o citoplasmático. Se expresan en los mastocitos y en las células intersticiales de Cajal (*Rommert y col., 1998*).
- ✓ ***Monoclonal de ratón anti-colágeno IV humano*** (*M0785; Dako®*). **Dilución** 1:25. Se expresa en las membranas basales que rodean a las redes vasculares; también en las láminas basales que envuelven a las células de Schwann de las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas (*Carey y col., 1983*).

Todas las reacciones inmunohistoquímicas fueron realizadas, de manera automatizada, mediante el Autostainer Link Immunohistochemistry Staining System (Dako®). La inmunorreactividad se detectó mediante un kit de reactivos (*Autostainer visualization System Peroxidase/DAB Rabbit/Mouse; Dako®*) basado en el método inmunohistoquímico de la peroxidasa-antiperoxidas. Los pasos básicos de este sistema son:

- ✓ Inhibición de la peroxidasa endógena mediante la solución bloqueante de la peroxidasa (*Peroxidase-bloking solution; 52023; Dako®*).
- ✓ Incubación con anticuerpos primarios, a temperatura ambiente, 15 minutos. Para efectuar el control negativo, en varias secciones, se suprimió la incubación con el anticuerpo primario, que fue sustituido por una inmunoglobulina G inespecífica.
- ✓ Incubación con anticuerpos secundarios, 20 minutos, a tempe-

ratura ambiente, mediante inmunoglobulina de cabra anti-conejo/ratón conjugada con peroxidasa (*HRPR-Rabbit/Mouse (K5007; Dako®)*).

- ✓ La actividad peroxidasa fue revelada mediante la tinción con el cromógeno 3,3 diaminobenzidina, al 0,05% y 0,003% H₂O₂, durante 10 minutos, a temperatura ambiente (*DAB+Crhromogen x50 Buffer substrat; K007; Dako®*).

Tras efectuar el contraste nuclear con hematoxilina de Harris, las secciones fueron deshidratadas y montadas con la resina sintética (*DPX*). Finalmente, las preparaciones fueron estudiadas con un microscopio de luz bicabezal Olympus® BH-2 y fotografiadas con un equipo Olympus® PM-CBSP.

RESULTADOS

El cuerpo carotídeo, a la observación macroscópica, era una estructura pequeña, con una altura media de 6 mm. y anchura de 3,5 mm., que se identificaba como un relieve apenas perceptible, adherido a la pared posterior de la bifurcación carotídea, en un plano intermedio entre los segmentos iniciales de las ramas carótida externa e interna (*figura 1, **). Analizado bajo los aumentos de una lupa (*figura 2 a*), se podían identificar dos polos, superior e inferior, a través de los que el pequeño órgano se fijaba a su entorno. El polo superior (**↕**) se mostraba como un abultamiento irregular. Previo a su disección se perdía en el espesor del tejido fibroso pericarotídeo, y las venas que emergían de su interior y los filetes nerviosos del plexo pericarotídeo, lo fijaban firmemente. En el polo inferior (**↗**) destacaba el relieve del ligamento de Mayer (**L**), bandaleta fibrosa rectangular, con una longitud media de 5 mm., y trayecto oblicuo descendente, caudal a la rama carótida externa, y adherido a la pared posterior de la arteria carótida primitiva. Desde los bordes laterales, dos relieve irregulares estaban determinados por sendas cintas fibro-

sas que contribuían a la fijación del paraganglio a la pared posterior de las dos ramas carótidas (→,←). Hacia el ligamento ascendían varias ramas arteriales glómicas tortuosas que, tras recorrer la superficie posterior de la bifurcación, bajo la carótida interna, alcanzaban el ligamento de Mayer y, a su través, se introducían en el polo inferior del cuerpo carotídeo (*figura 2 b, →*).

Vistos en sección histológica transversal, los cuerpos carotídeos, procedentes de necropsias de individuos entre los 20 y 86 años (n=25), mostraban diferentes localizaciones en todas ellas, próximas a la vecindad de la región carotídea: **a)** dieciocho se situaban en el espesor del tejido fibroso que rodeaba el nacimiento de las arterias carótidas externa e interna; bien en un plano ligeramente posterior, bien en un plano intermedio entre ambos vasos (*figuras 3 a y b*); **b)** dos en la cara posterior de la arteria carótida externa (*figura 4 a*); **c)** uno a nivel de la arteria tiroidea superior, rama de la carótida externa muy próxima a la bifurcación carotídea (*figura 4 b*); **d)** tres distantes de los vasos, inmersos en el tejido conectivo o en el tejido adiposo vecino (*figura 5 a y b*); y **e)** en uno de los casos, tras una inspección minuciosa, no se encontró el órgano. La microscopía óptica también puso de manifiesto que el cuerpo carotídeo entraba en relación con las paredes vasculares de dos diferentes maneras: **a)** situándose inmediatamente superficial a la túnica externa arterial, sin interrumpir su continuidad (*figuras 3 b y 4 b*); y **b)** invadiendo el tejido conjuntivo adventicial, de manera que la cápsula del órgano y la pared arterial, se confundían y parecían compartir la vascularización procedente de pequeñas arteriolas, que quedaban encerradas entre ambas estructuras (*figura 4 a, ↯*). Respecto al tejido circundante, el paraganglio en al-

gunos casos estaba contorneado por tejido conjuntivo altamente vascularizado y, en otros, por tejido adiposo (*figura 5 a y b*).

Adentrándonos en su arquitectura (*figura 6 a*), el cuerpo carotídeo mostraba su organización histológica más definida entre las segunda y cuarta décadas de vida, debido a que una cápsula de tejido conjuntivo denso contorneaba su periferia. Su espesor variaba notablemente a lo largo del perímetro del órgano y, en distintos puntos, se confundía con el tejido conjuntivo pericarotídeo, pudiendo faltar (**↗**). Desde la cápsula partían tabiques tangenciales irregulares, que compartimentaban el parénquima carotídeo en un número variable de lóbulos. Prolongaciones conectivas finas parecían proyectarse desde los tabiques para, dentro de cada uno de los lóbulos, contornear a los diferentes nidos celulares que los integraban (*figuras 6 b y 7 c*). En secciones teñidas con métodos tricrómicos, y observadas a grandes aumentos (*figura 7*), se apreciaba que el tejido conjuntivo denso aportaba muy poco al espesor de los tabiques -*cápsula (a)*, *tabiques interlobulares (b)*, e *intralobulares (c)*-. Por el contrario, eran numerosos nervios rodeados por los núcleos de las células de Schwann (**b**, **↔**), neuronas aisladas o agrupadas en ganglios nerviosos (**a, b**) y abundantes vasos sanguíneos (**a-c**), los que determinaban las dimensiones de los tres tipos de tabiques.

La tinción de las glucoproteínas de la matriz extracelular del tejido conectivo, mediante la reacción histoquímica con ácido peryódico de Schiff [PAS], permitió diferenciar el componente conjuntivo de los restantes elementos integrados en la cápsula y tabiques carotídeos. Al igual que ocurría con las fibras de colágena, el también denominado compo-

nente amorfo PAS positivo de la matriz extracelular, adoptaba una distribución lineal, formando hebras delgadas, que discurrían por la cápsula y los tabiques interlobulares, y contorneaban los nidos celulares (**figura 8 a**). Como se observa en la **figura 8 (b)**, que corresponde a una sección seriada contigua a la anterior, y contrastada con tricrómico de Martins, las fibras de colágena discurrían por los mismos trayectos que las gluco-proteínas, si bien el color azul que las revelaba era compartido por las células de Schwann y las paredes vasculares, sin posibilidad de diferenciarlas con esta coloración. A mayor magnificación (**figura 9**), el PAS (**a y c**) permitió identificar unos espacios amplios, no teñidos, delimitados por tejido conectivo denso, que eran responsables de la mayor parte del grosor de la cápsula y los tabiques del cuerpo carotídeo y que, como demostraban las secciones comparativas coloreadas con tricrómico de Martins (**b y d**), estaban ocupadas por vasos sanguíneos y elementos neurales.

Las láminas y membranas basales son también elementos extracelulares relevantes del tejido conectivo. El comportamiento de éstas en el cuerpo carotídeo pudo seguirse mediante la reacción inmunohistoquímica frente a anticuerpos anti-colágeno IV, proteína fibrilar característica de estas estructuras. Entre la segunda y cuarta décadas de vida, la presencia de colágeno IV se limitaba a delgadísimas fibras, apenas perceptibles, que contorneaban a los elementos neurales y vasos sanguíneos presentes en la cápsula y en los tabiques carotídeos. Dentro de los lóbulos también podían identificarse filamentos colágenos muy delgados rodeando a algunos nidos celulares y capilares sanguíneos (**figura 10 a y b**).

Inmersos en el tejido conectivo del cuerpo carotídeo se observaban algunos elementos celulares, en general escasos y dispersos. Los más abundantes eran los fibroblastos que se localizaban en la cápsula y en los tabiques interlobulares, y también en el tejido conectivo en torno a los nidos celulares, en mayor número en procesos como el envejecimiento (**figura 11 a y b**). Mostraban núcleos ovales con cromatina granular escasa, que adoptaba la forma de un punteado irregular, sobre un fondo claro (**a, ⚡**). Con las técnicas histológicas generales era difícil distinguirlos de los núcleos de las células de Schwann, junto a las que discurrían; no obstante, éstos eran algo más pequeños y más densos (**a, ⤴**). Mediante la reacción inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD34, a la que los fibroblastos eran positivos, se ponía de manifiesto su citoplasma celular y sus prolongaciones (**b, ⚡**). Ésto sirvió para diferenciarlos de las células de Schwann inmunonegativas frente a estos anticuerpos (**b, ⤴**).

Además de fibroblastos, en el cuerpo carotídeo podían identificarse pocos mastocitos aislados. Se localizaban en la matriz extracelular en estrecha proximidad con los capilares sanguíneos (**figura 11 c**). Esta disposición planteaba su diferenciación con las neuronas dispersas en los tabiques carotídeos, también situadas en la vecindad de los vasos. Dos tinciones clásicas, el tricómico de Martins y el Klüver Barrera, bastaron para tipificarlos. Con las dos técnicas, los mastocitos presentaban un núcleo oscuro y un citoplasma eosinófilo intenso, con gránulos densamente empaquetados (**figura 11 c y detalle**); mientras que las neuronas, con el Martins mostraban un núcleo claro con nucleolo marcado y citoplasma homogéneo, (**figura 11 d**) que sólo revelaba sus grumos de Nissl con el Klüver Barrera. El mayor grosor y separación entre estos gránulos, los

diferenciaba de la granulación más fina de los mastocitos (*figura 11 d, detalle*).

Al efectuar el estudio de la distribución vascular mediante el inmunomarcaje con la proteína CD34 (*figura 12*), además de las células endoteliales y los fibroblastos, reaccionaron positivamente unas células, de aspecto piriforme o irregularmente poligonal y ramificadas, que recordaban a las células intersticiales de Cajal (➔). Se localizaban en la periferia de los nidos celulares, y sus prolongaciones parecían contornear la superficie de los cordones celulares, por fuera de las células tipo II, y terminar en los capilares sanguíneos (➤). Cuando efectuamos la reacción inmunohistoquímica con anticuerpos anti c-Kit (CD117), en el material estudiado, se obtuvo marcaje positivo en un número muy escaso de células (*figura 12 c, detalle*). Si bien el patrón de distribución citoplasmática del anticuerpo parecía dibujar una célula poligonal, similar a la que mostrábamos en la **figura 12**, no pudimos confirmar que se trataba de una célula intersticial de Cajal, ya que el anticuerpo también reaccionaba con los mastocitos. No obstante, estos últimos, presentaban generalmente una morfología esférica u oval (*figura 11 c*).

A través de la cápsula y tabiques conectivos del cuerpo carotídeo, corría una compleja red de vasos sanguíneos, que se identificaban con facilidad mediante las tinciones tricrómicas. Cuando se conseguía una sección en el plano medio (*figura 13*), era posible identificar la entrada de las ramas de las arterias glómicas, a través del polo inferior del órgano (*a ↗*). Éstas confluían en la zona central del paraganglio formando una intrincada red capilar, cuyas paredes apenas se identificaban, salvo

por la presencia de nervios que quedaban atrapados entre dos vasos (**b**, ►). Como muestra la **figura 14 (a)**, pequeñas arterias, arteriolas (◄) y capilares tortuosos (*), recorrían la cápsula y tabiques interlobulares. Entre los nidos celulares, discurría una red capilar profusa, en estrecha proximidad con las células. Mediante la inmunorreacción con CD31, marcador específico de células endoteliales de arterias, arteriolas y capilares no sinusoidales, se pudo ratificar la presencia de estos tres tipos de vasos, tanto en el interior de los lóbulos como en los tabiques (**figura 14 b**). Los anticuerpos anti-CD34, que reaccionaban con el endotelio capilar *-sinusoidal y no sinusoidal-* de tipo glomeruloide característico del cuerpo carotídeo, ratificaban su distribución (**figura 14 c**). La visión panorámica de la **figura 15 (a)** teñida con anticuerpos anti-CD34, *-que corresponde a una sección seriada contigua a la que mostramos en la figura 13 a [tricrómico de Martins]-*, pone de manifiesto la abundante red capilar que ocupaba todos los niveles del cuerpo carotídeo, en las edades medias de de la vida. Pese a ser un anticuerpo que marca fundamentalmente los capilares, es de notar que, en estos órganos, también reaccionaba con el endotelio de las arterias musculares de pequeño calibre y arteriolas, resultando un marcador idóneo para la valoración conjunta de la vascularización del paraganglio (**figura 15 b**, ►).

Además de por el copioso lecho vascular, el cuerpo carotídeo llamaba la atención por su abundante inervación. Como muestra la imagen panorámica de la sección de la **figura 16 (a)**, contrastada con anticuerpos anti-S100, que marcan las células de Schwann, en la cápsula que rodeaba al paraganglio se identificaban estructura neurales, más numerosas en el polo inferior, (⚡) a través del que accedían a la zona central del órgano

acompañando a los vasos sanguíneos. Los espacios interlobulares estaban también profusamente innervados (*figura 16 b*). Inmersas en el tejido conectivo que rodeaba al paraganglio, especialmente entre los lóbulos, podrían identificarse numerosas neuronas aisladas que mostraban sus grumos de Nissl, característicos mediante la tinción de Klüver Barrera (*Figura 17 a y detalle*). La reacción inmunohistoquímica frente a la calretinina ratificó el carácter neuronal de estas células (*figura 17 b*). Si bien este anticuerpo también marcaba a los mastocitos, la presencia de las células satélite acompañando a las neuronas, diferenciaba ambos tipos celulares (*figuras 17 a y b, detalles*). Tinciones generales como el tricrómico de Martins e inmunomarcaje positivo con anticuerpos anti enolasa neural específica, refrendaban el carácter neuronal de estas células (*Figuras 17 c y d, respectivamente*).

Numerosas neuronas se agrupaban en ganglios nerviosos que parecían responder a dos tipos: **a**) parasimpáticos (*figura 18 a*), que mostraban su organización histológica característica, con neuronas (↓) inmersas en una matriz en la que se incluían numerosas células satélite, y la ausencia de cápsula conjuntiva en la superficie del ganglio; **b**) También estaban presentes, tanto en la cápsula como en los tabiques interlobulares ganglios simpáticos constituidos por varias neuronas de gran tamaño, rodeadas por sus células satélite y encerradas en una cápsula de tejido conjuntivo (*figura 18 b*). A menudo, tanto mediante técnicas clásicas como inmunohistoquímicas (*figura 19 a-c*), fue posible identificar la salida de las fibras nerviosas postganglionares desde uno de los extremos del ganglio (↓) y sus ramificaciones (**b**, ←). Los nervios postganglionares (*figura 20*), tanto procedentes de ganglios intramurales, como los que

accedían al órgano desde niveles extracarotídeos, alcanzaban la superficie de los lóbulos (**a**), para introducirse en ellos y ramificarse profusamente (**b**). Como se muestra en la **figura 20 (c)**, las terminaciones nerviosas (▼), alcanzaban la superficie de las células tipo II (S-100 positivas) que rodeaban a las células tipo I (S-100 inmunonegativas).

Dentro de cada uno de los lóbulos (**figura 21**), las células que caracterizaban al parénquima del cuerpo carotídeo se agrupaban en pequeños islotes, nidos, o cordones ramificados, visibles mediante histología convencional, (**a**) y a través de las reacciones inmunohistoquímicas frente a los anticuerpos anti-cromogranina (**b**) y anti-S100 (**c**) que marcaban, respectivamente, a las células tipo I (**a**, ►) y II (**b**, ➔). Como muestra la **figura 22 (a)**, las células glómicas podían adoptar tres distintas apariencias: **a**) células claras con un citoplasma eosinófilo pálido, de bordes mal definidos y, a menudo, ligeramente vacuolado; el núcleo era grande, redondeado y con heterocromatina escasa y dispersa (*); **b**) células de citoplasma eosinófilo claro, pero con núcleo grande y oscuro debido a la densidad de su cromatina (►); **c**) células de citoplasma eosinófilo más intenso y núcleo oscuro pequeño, con heterocromatina muy densa y por lo general desplazada hacia uno de los polos celulares (◄). Las primeras parecían corresponderse al tipo IA de la literatura, y las dos últimas al tipo IB. Como muestra la **figura 22 (b)**, tanto las claras (◄) como las oscuras (▼) eran inmunopositivas frente a la cromogranina A, que daba un aspecto marrón oscuro al citoplasma celular. Con frecuencia el citoplasma mostraba un aspecto vacuolado, por defectos en el inmunomarcaje (✓). Estas células no mostraban reacción frente a la proteína S100 (**Figura 22d, ***).

Un segundo tipo celular, que respondía a la descripción de las células tipo II, estaba presente en los cordones celulares. A las tinciones generales, estas células mostraban una morfología elongada, fusiforme, con un núcleo aplanado de cromatina densa (**figura 22 c, ⚡**). Negativas frente a los anticuerpos anti cromogranina A, se caracterizaban por ser intensamente inmunopositivas a la proteína S100 (**figura 22 d**). Mediante esta reacción podía observarse como las prolongaciones citoplasmáticas de estas células, envolvían a las células tipo I, de manera individual (**⚡**), o agrupadas (**◀**). La presencia de cada uno de los tipos de células en los lóbulos de un cuerpo carotídeo era variable. Vistos en conjuntos, para un órgano determinado, hasta la cuarta década de la vida, parecía predominar la variante clara de las células glómicas, sobre los restantes tipos celulares.

Los lóbulos de los cuerpos carotídeos, presentaban una organización histológica muy similar a la de los paraganglios de otros niveles. Así, como muestra la **figura 23 (a y c)**, ambas estructuras estaban rodeadas de una cápsula conjuntiva, que emitía tabiques que contorneaban los nidos celulares. En ambos órganos, los cordones celulares estaban constituidos por células similares, entorno a las cuales se organizaban las fibras nerviosas y capilares sanguíneos inmersos en la matriz conjuntiva (**b y d**). Al igual que ocurría en el cuerpo carotídeo, las células del paraganglio renal podían ser de dos tipos: **a)** positivas a la reacción inmunohistoquímica frente a la cromogranina A, al igual que las células glómicas tipo I, y **b)** células que contorneaban a las anteriores y mostraban un inmunomarcaje intenso frente a la proteína S100 (**figura 24 a-d**).

Los cuerpos carotídeos mostraban intensas variaciones estructurales, condicionadas por diferentes procesos patológicos. En lo que se refiere a los nidos celulares, era la patología tumoral la más llamativa. Como muestra la **figura 25**, que corresponde a un tumor glómico, los cordones celulares aumentaban su celularidad proporcionando al tejido un aspecto denso e intensamente eosinófilo, con atipia celular (**a**). Las alteraciones afectaban especialmente a las células tipo I, como lo demuestra el incremento de la reacción frente a la cromogranina A (**b**); no pareciendo afectarse las células sustentaculares, proteína S100 positivas, que se mantenían en la periferia de los nidos celulares envolviendo a las células neuroendocrinas (**c**).

Desde un punto de vista netamente fisiológico, conforme a nuestro estudio, el proceso de envejecimiento conducía a importantes variaciones en la constitución del cuerpo carotídeo, afectando tanto a componentes celulares como extracelulares. Así, como se observaba en las secciones de la **figura 26**, contrastadas con tricrómico de Martins, el tejido conjuntivo parecía incrementarse globalmente en el paraganglio carotídeo (**a**). A mayor detalle, se apreciaba que tanto la cápsula (**b**), como los tabiques interlobulares (**b, c**) y el espacio intersticial de los lóbulos (**c**), aumentaban mucho su espesor. Valorando el material PAS positivo se confirmó, esta apreciación ya que, como muestra la **figura 27**, desde la mitad de la quinta década de vida (**a**), se producía un incremento notable de las glucoproteínas a nivel del esqueleto conjuntivo del órgano, y éste iba en aumento con la edad (**b**), en comparación con etapas anteriores (**figuras 8a y 9 a y c**). Era especialmente llamativo el depósito de sustancia amorfa PAS positiva en el interior de los lóbulos que, a partir de la séptima

década de vida, se desestructuraban, sustituyendo los cordones celulares por tejido conectivo (*figura 28*).

Superada la sexta década, las membranas basales en torno a los vasos sanguíneos, las cubiertas conectivas periféricas a las células de Schwann y los ganglios nerviosos, se engrosaban debido a un aumento del colágeno IV que se depositaba, exclusivamente, en el interior de los lóbulos carotídeos y no en la cápsula ni tabiques del paraganglio (*figura 29*). Los mayores aumentos del microscopio (*figura 30a*), permitieron confirmar que eran numerosos filetes nerviosos, rodeados por los núcleos de las células de Swann (*como el que se señala, v*) y vasos sanguíneos (*), los que quedaban delimitados por las cubiertas colágenas. Llamaba la atención, la organización que adquirían las fibras colágenas en torno a los nidos celulares, que contenían las células glómicas y estaban delimitados por las células sustentaculares. Tal y como muestra la *figura 30 (b, > <)*, el colágeno IV formaba láminas concéntricas en torno a los cestos celulares, a modo de capas de cebolla. Las notables variaciones que experimentaba el tejido conectivo del cuerpo carotídeo en las distintas etapas de la vida, quedaban patentes al efectuar la comparación entre las *figuras 8 a 11*, *-representativas de individuos con edades entre la segunda y cuarta décadas-*, y las *figuras 26 a 30*, *-reflejo de los cambios estructurales de la segunda mitad de la vida*.

Conforme avanzaba la edad, paralelamente al incremento del tejido conjuntivo, el lecho vascular del cuerpo carotídeo se veía intensamente reducido; lo que quedaba patente al contrastar las imágenes de dos casos demostrativos de los patrones vasculares del órgano, antes y después de

la sexta década de vida (*figura 31 a y c, b y d, respectivamente*). La técnica inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD34, confirmaba la drástica disminución de la irrigación entre los veinte y los ochenta años de vida; que afectaba tanto a los vasos sanguíneos de la cápsula y tabiques interlobulares, como a los capilares del interior del parénquima de los lóbulos (*figura 32 a y b*).

El envejecimiento conducía también a cambios profundos en la inervación del cuerpo carotídeo. Así, en los individuos de menor edad, los filetes nerviosos que accedían al interior de los lóbulos carotídeos, describían un trayecto sinuoso, entrecruzándose y tejiendo una intrincada red entre los nidos celulares. Mostraban un inmunomarcaje compacto e intenso, tanto frente a la proteína S100 como a la enolasa neuronal específica (*figura 33 a y b, respectivamente*). En las últimas décadas, especialmente por encima de los 70 años, los nervios adoptaban una distribución diferente, formando capas concéntricas en torno a un centro intensamente enolasa-positivo, en el que no parecían diferenciarse elementos celulares. Llamaba poderosamente la atención, el aspecto punteado del inmunomarcaje en estas capas nerviosas (*figura 33 c*). Esta misma organización circular concéntrica, la mostraba el colágeno IV en los individuos de más edad (*figura 30 b*); lo que ponía de manifiesto que esta proteína estaba marcando las láminas conectivas que envolvían a las células de Schwann, y no se depositaba en la matriz intercelular de los tabiques conjuntivos. También los nervios que se situaban fuera de los lóbulos, sufrían alteraciones que se evidenciaban en el inmunomarcaje. Así, en las primeras décadas estudiadas, los nervios mostraban una reacción inmunohistoquímica compacta e intensa sin soluciones de continuidad,

tanto frente a los anticuerpos anti-enolsa como a la proteína S110 (*figura 34 a*). Después de la sexta década, el inmunomarcaje mostraba una apariencia fragmentada, de intensidad variable; de manera que podía llegar a adoptar el mismo patrón punteado que observábamos en la inervación intralobular, a través de la reacción frente a anticuerpos anti-enolsasa (*figura 34 b y c*).

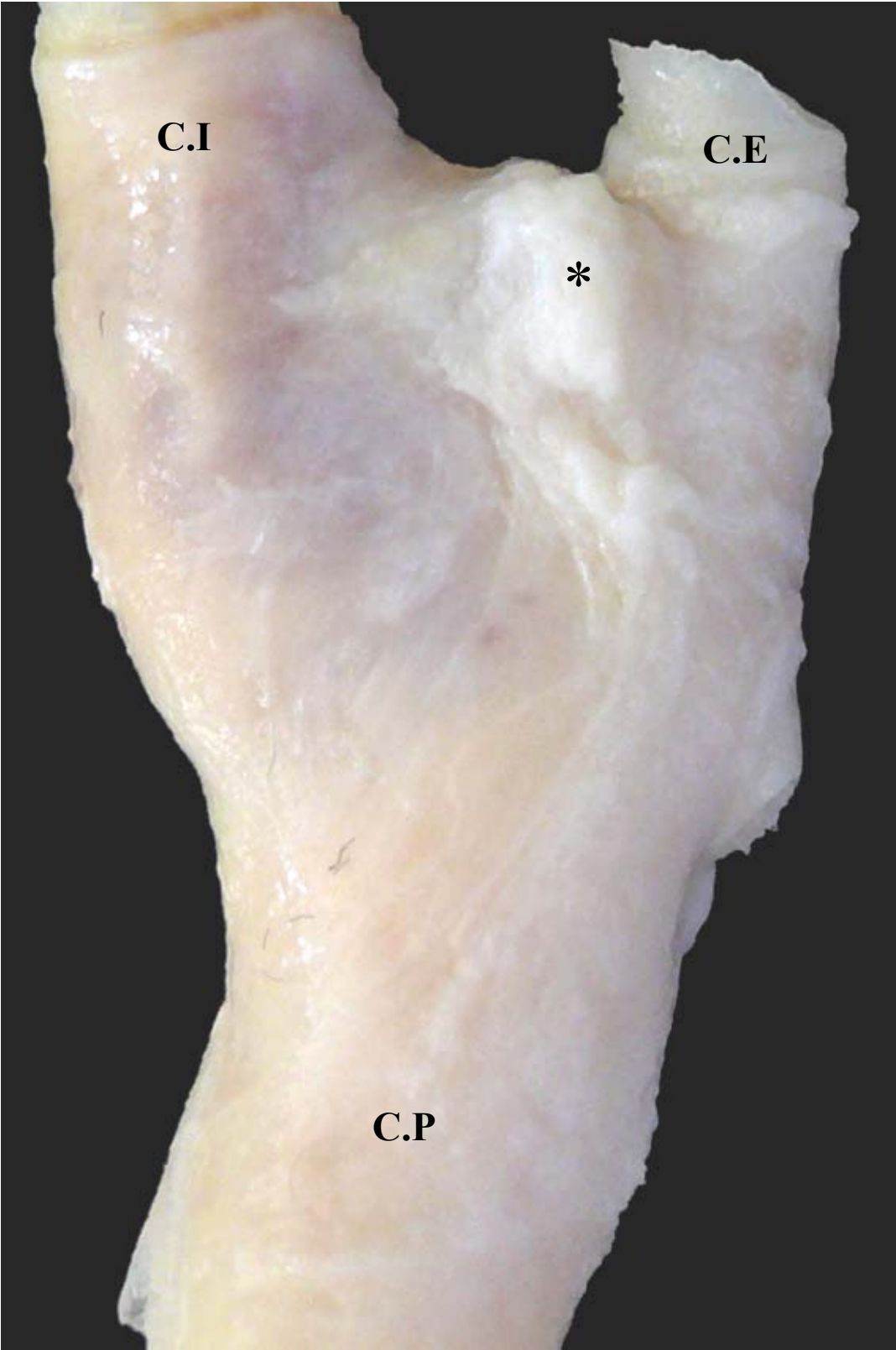
El parénquima celular, en las primeras décadas mostraba una intensa inmunorreacción frente a la cromogranina A, poniendo de manifiesto las numerosas células tipo I que integraban los nidos intralobulares, tal como se identificaba en la visión de un cuerpo carotídeo completo, de varios lóbulos y de un cordón celular ilustrados en la *figura 35 (a-c)*. A medida que aumentaba la edad, más intensamente por encima de la sexta década, las células neuroendocrinas sufrían una reducción drástica, que se manifestaba por cuerpos carotídeos con una inmunorreacción cromogranina A positiva menos intensa y más dispersa (*figura 35 d*). Ésto último parecía deberse, no sólo a la disminución de la celularidad en el conjunto de los lóbulos y en los cestos celulares (*figura 35 e y f, respectivamente*), sino también a la mayor distancia entre los lóbulos por el incremento del tejido conectivo entre ellos, tal como ya hemos indicado en los apartados precedentes. Para todos los grupos de edad, las células sustentaculares, se mantenían envolviendo a los nidos de células glómicas, de manera independiente de su número y de las células que estos contenían. Identificadas con la reacción inmunohistoquímica frente a la proteína S100 (*figura 36*), al igual que las células de Schwann que envolvían a los nervios, se comportaban del mismo modo que ellas, formando capas concéntricas en torno a los nidos celulares remanentes, (▼)

y contribuían a formar la imagen en “capa de cebollas” ya mostrada en la **figura 34**.

Las numerosas variaciones experimentadas por los distintos componentes celulares y extracelulares del cuerpo carotídeo, conforme avanzaba la edad, conducían a una notable transformación en la arquitectura conjunta del pequeño paraganglio neuroendocrino. Así, como muestra la **figura 37**, pasaba de ser un órgano único, compacto y bien delimitado del entorno fibroso que lo rodeaba, por la presencia de su cápsula (**a**), a un conjunto de islotes celulares aislados y distantes entre sí, inmersos en el espesor del tejido conjuntivo circundante (**b**), en la vecindad de los troncos nerviosos que lo inervaban. En síntesis, en un periodo de aproximadamente cuatro décadas, el cuerpo carotídeo asemejaba su constitución histológica a la que muestran los paraganglios ubicados en otros niveles del organismo.

ICONOGRAFÍA

FIGURA 1 Visión posterior de una bifurcación arterial carotídea en la que se aprecia el relieve del cuerpo carotídeo (*), aplicando su pared dorsal, entre los orígenes aparentes de las arterias carótidas externa e interna. Magnificación x3.

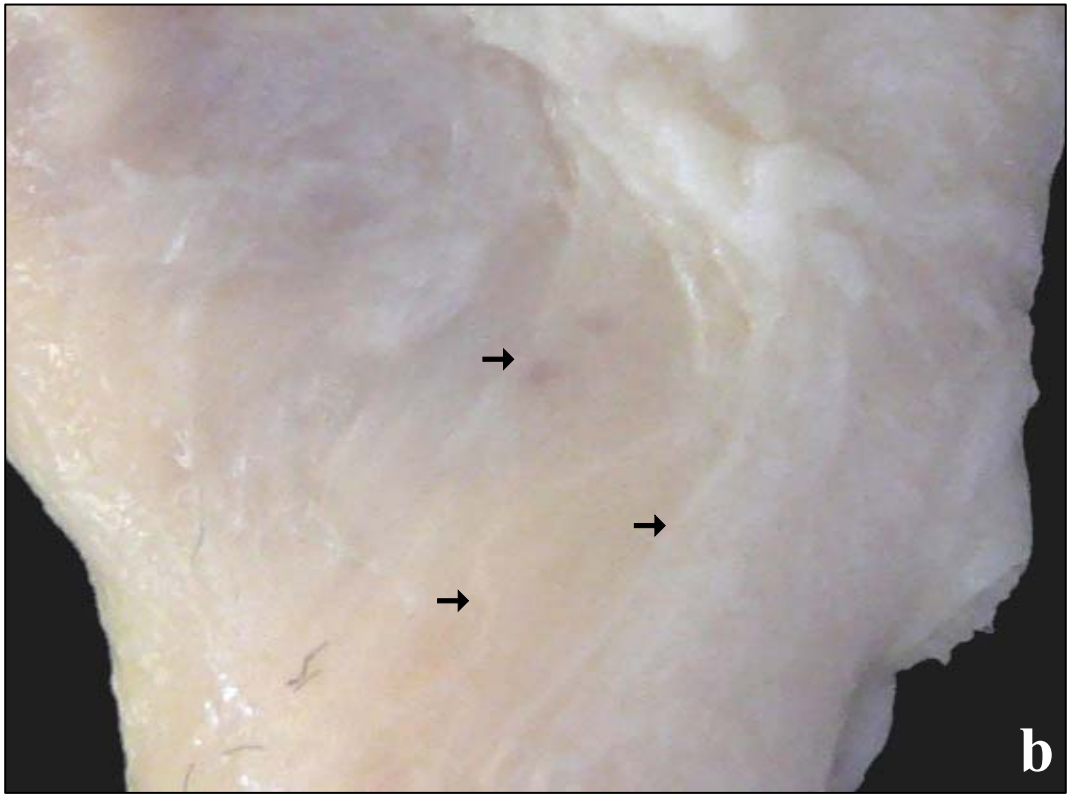
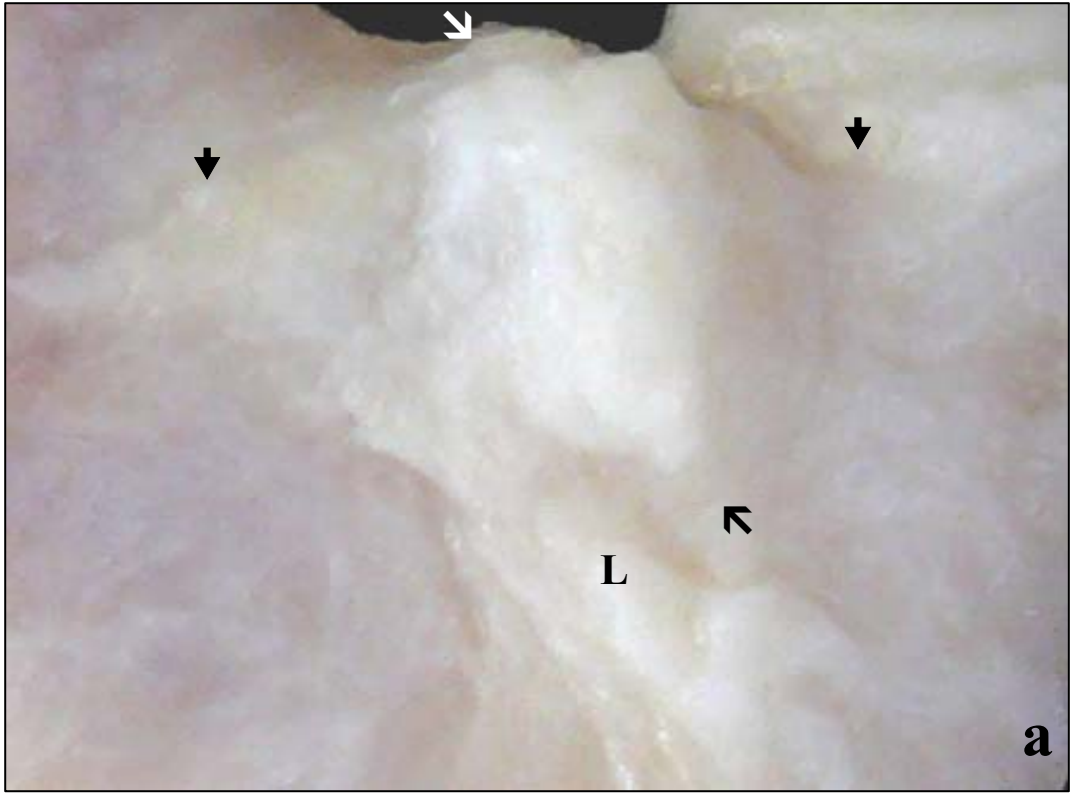


C.I

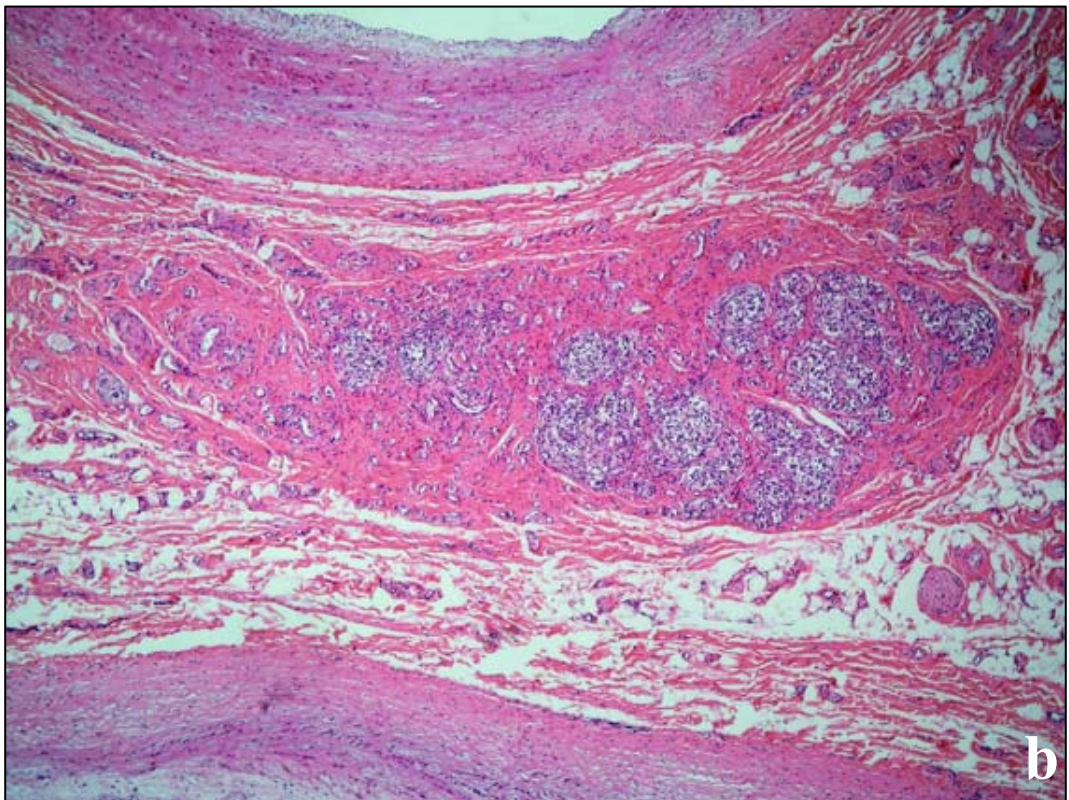
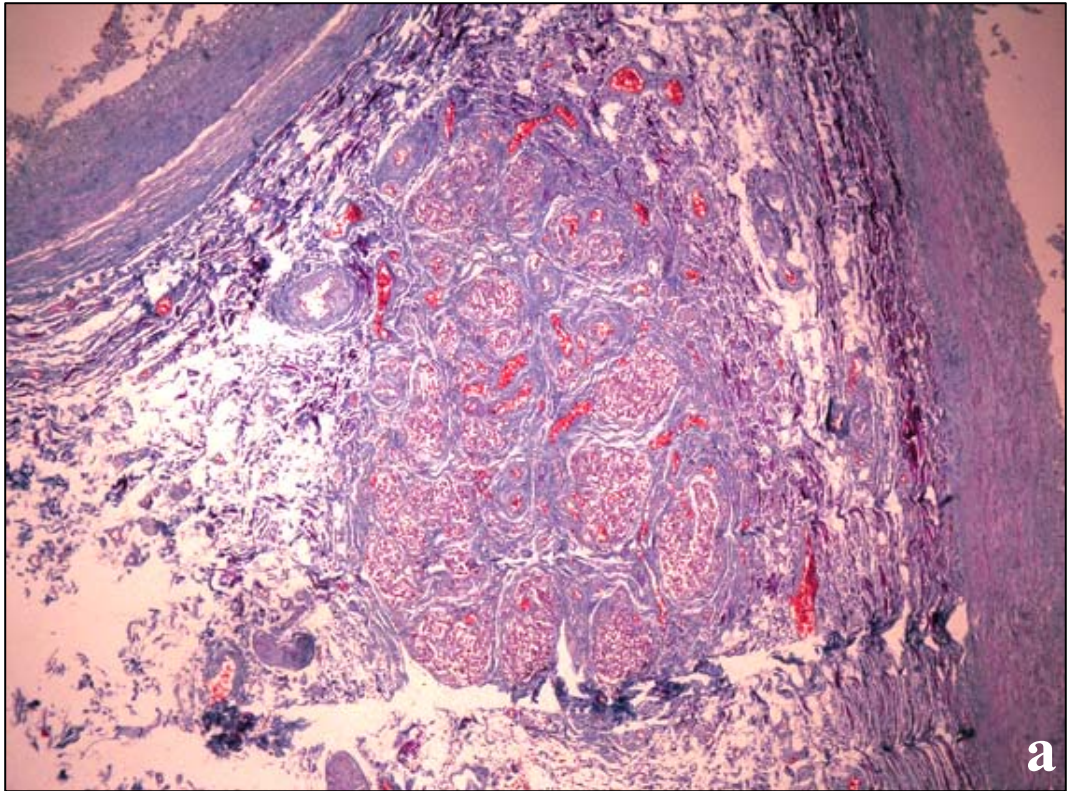
C.E

C.P

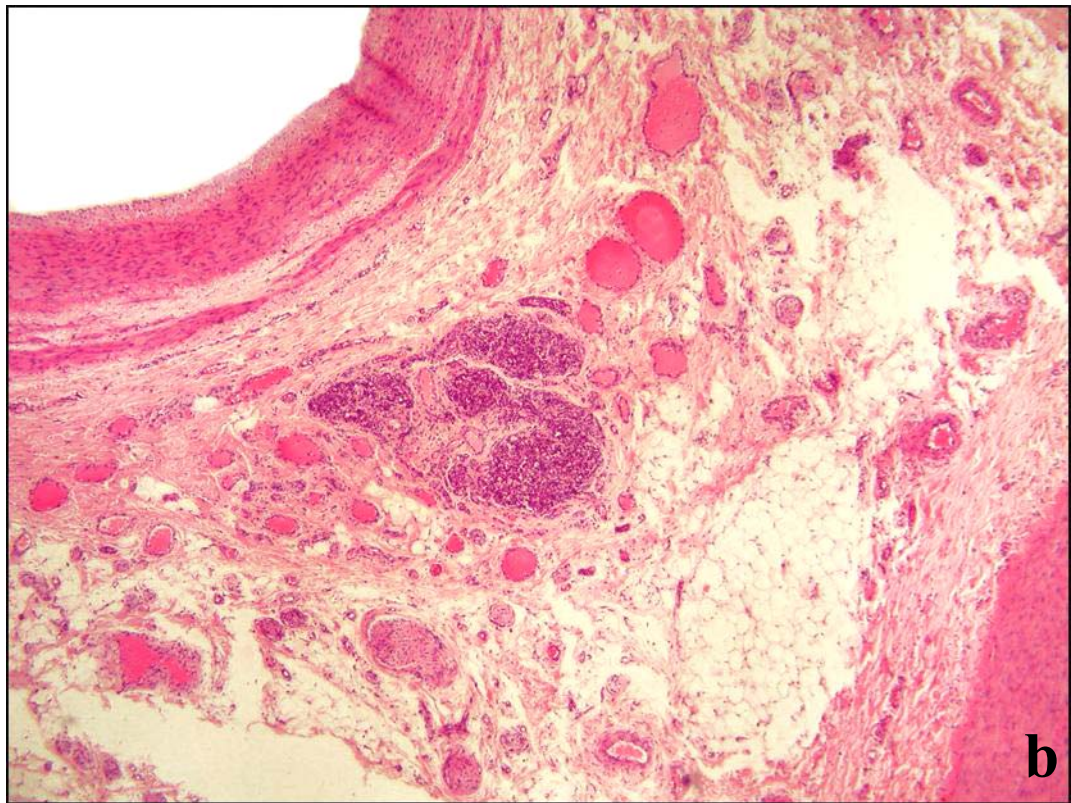
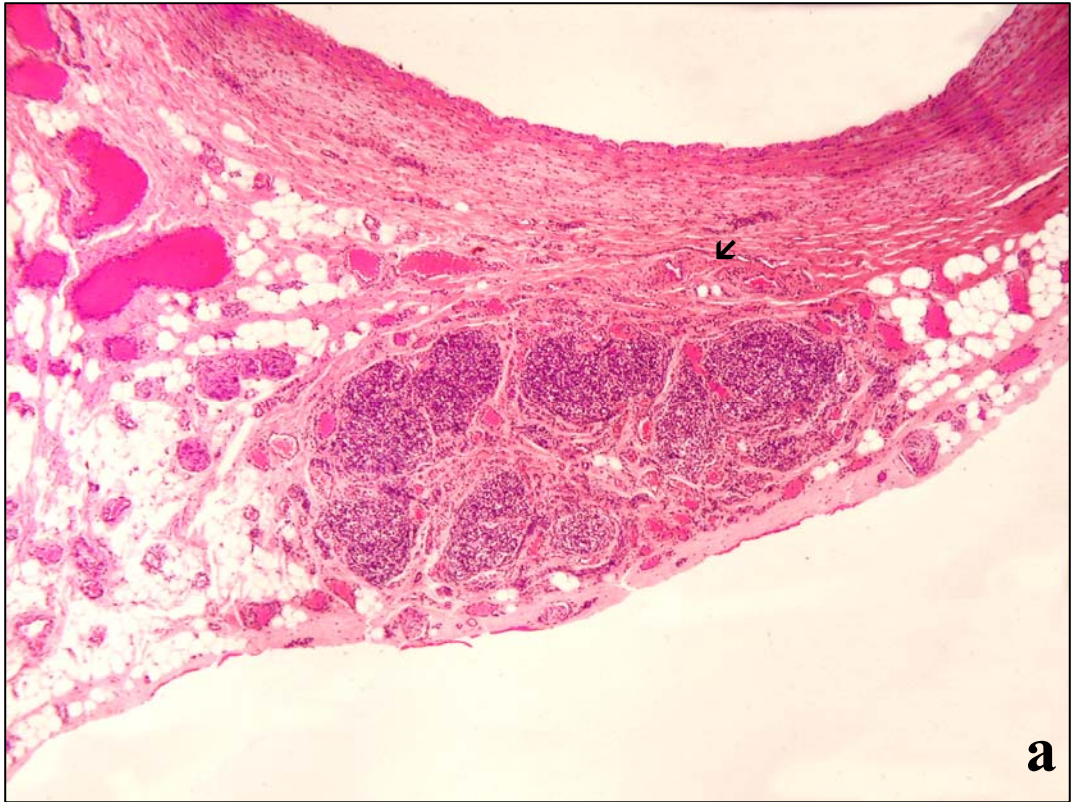
- FIGURA 2** **(A)** Imagen ampliada del cuerpo carotídeo de la figura 1, en el que se identifican los polos superior (**↗**) e inferior (**↘**). Nótese los relieves determinados por el ligamento de Mayer, (**L**) y las fijaciones fibrosas laterales. Magnificación x4.
- (B)** Detalle del recorrido ascendente de las arterias (**→**) glómicas, que alcanzan el polo inferior del cuerpo carotídeo a través del ligamento de Mayer. Magnificación x4.



- FIGURA 3** **(A)** Cuerpo carotídeo inmerso en el tejido fibroso situado detrás de las paredes posteriores *de* las arterias carótidas externa e interna. *Varón, 30 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x40.
- (B)** Disposición intearterial de un cuerpo carotídeo incluido en el tejido conjuntivo craneal a la división de la arteria carótida primitiva. *Varón, 32 años. Hematoxilina eosina.* Magnificación x40.



- FIGURA 4** **(A)** Cuerpo carotídeo contactando con la adventicia de la pared posterior de la arteria carótida externa. Nótese como la cápsula y los tabiques conjuntivos parecen surgir desde la túnica externa del vaso; así como la presencia entre ambos de varias arteriolas (⚡). Destaca la abundancia de tejido adiposo contorneando al órgano. *Mujer, 36 años. Hematoxilina eosina. Magnificación x40.*
- (B)** Cuerpo carotídeo situado en la vecindad del segmento inicial de la arteria tiroidea superior. *Varón, 61 años. Hematoxilina eosina. Magnificación x 40.*



- FIGURA 5** **(A)** Cuerpo carotídeo alejado de los vasos carotídeos, e inmerso en el espesor del tejido conjuntivo perivascular altamente vascularizado. *Mujer, 54 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x100.
- (B)** Abundante tejido adiposo rodea a un cuerpo carotídeo que se sitúa distante de los vasos carotídeos. *Va-
rón, 82 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x100.

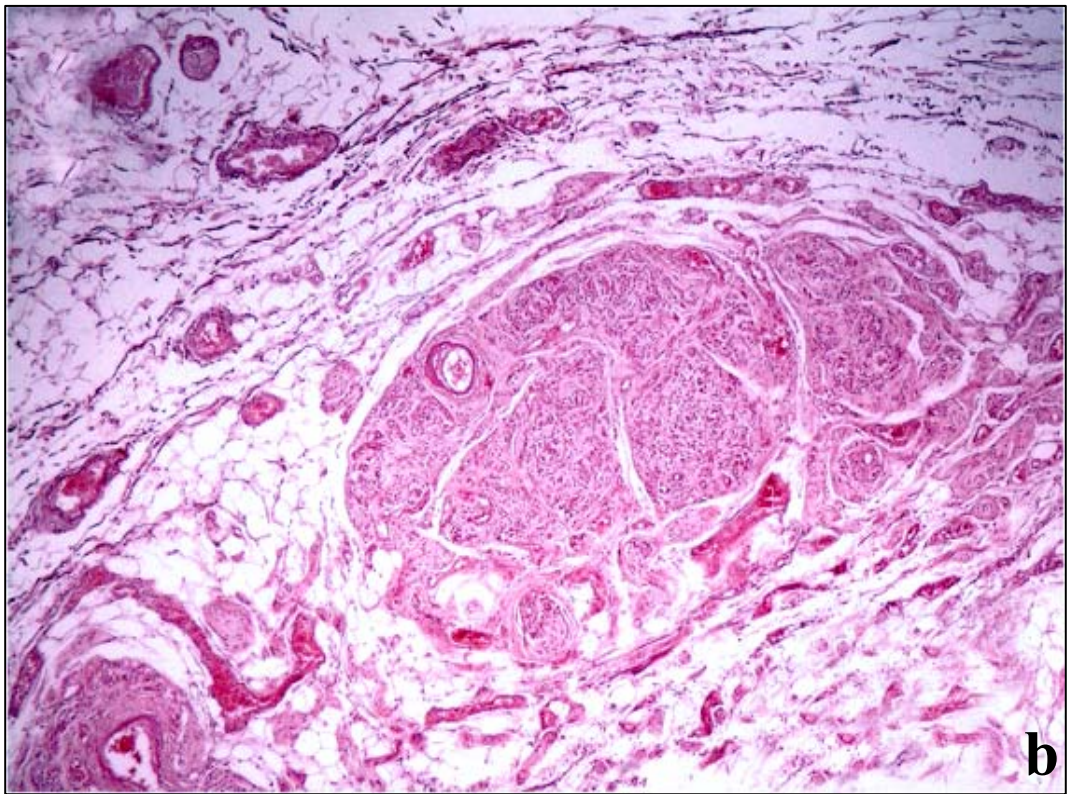
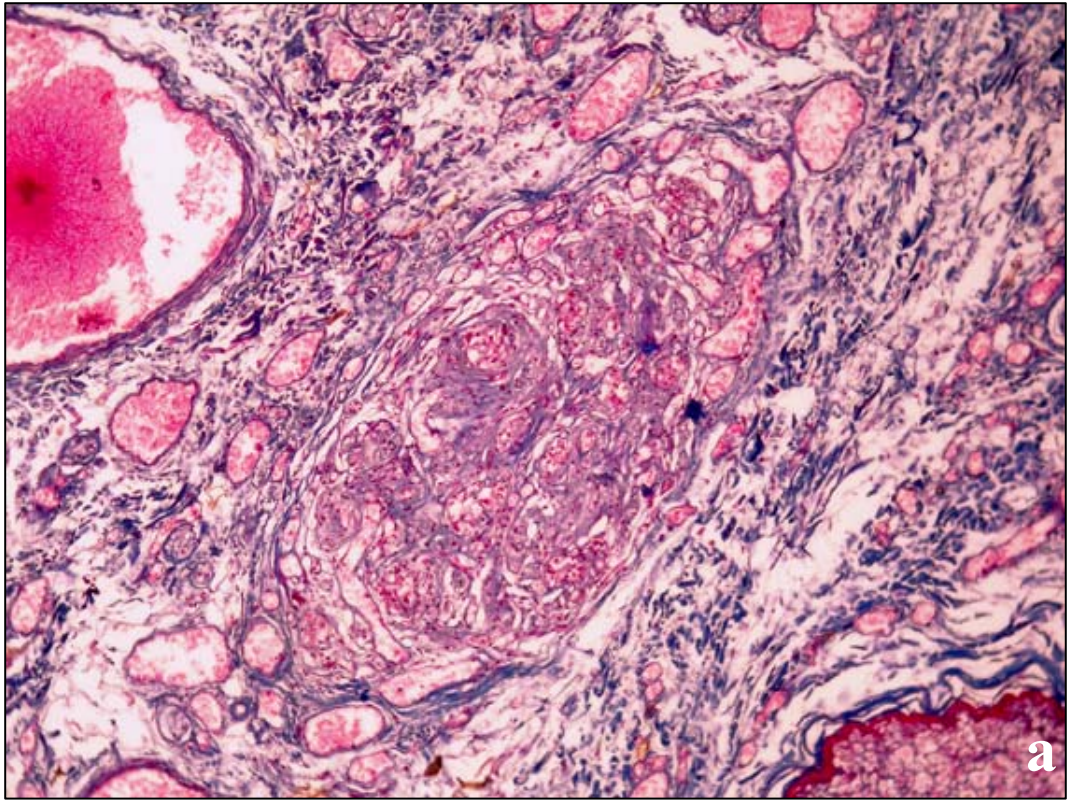
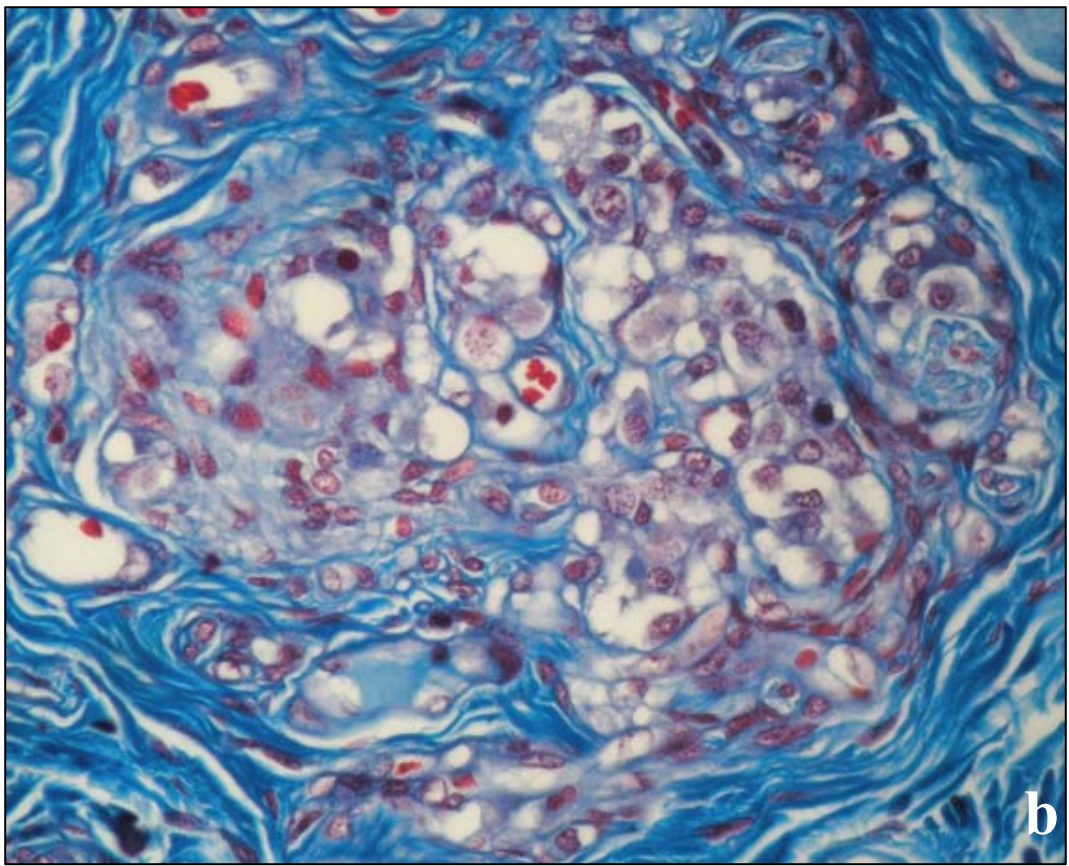
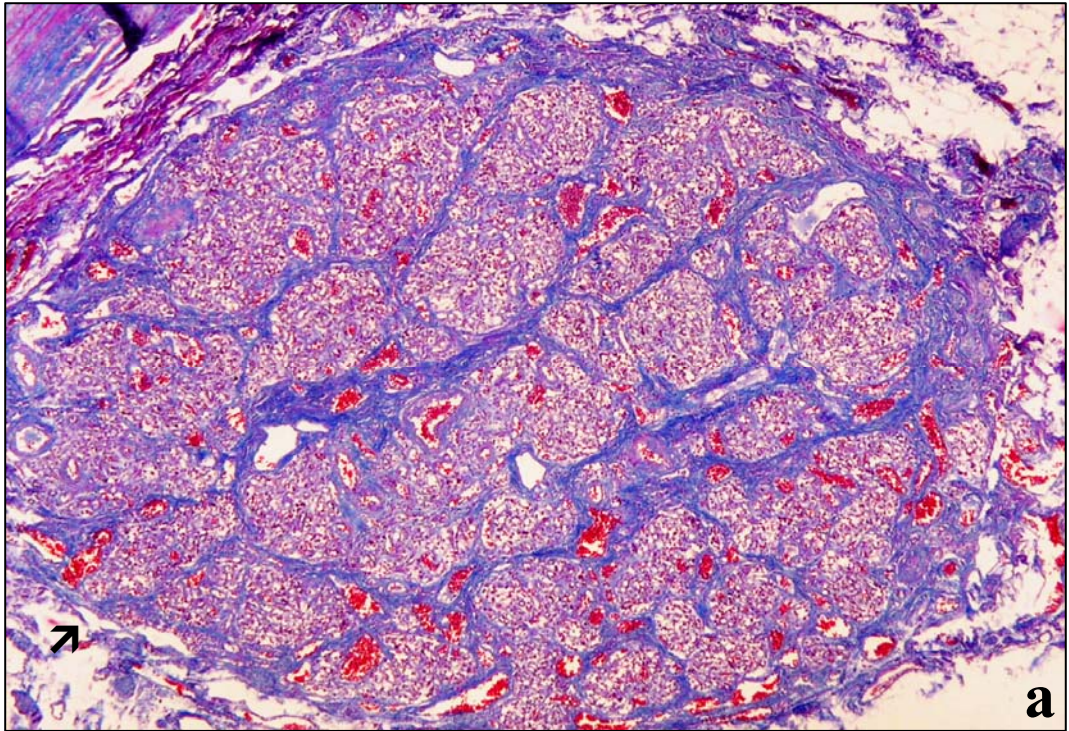
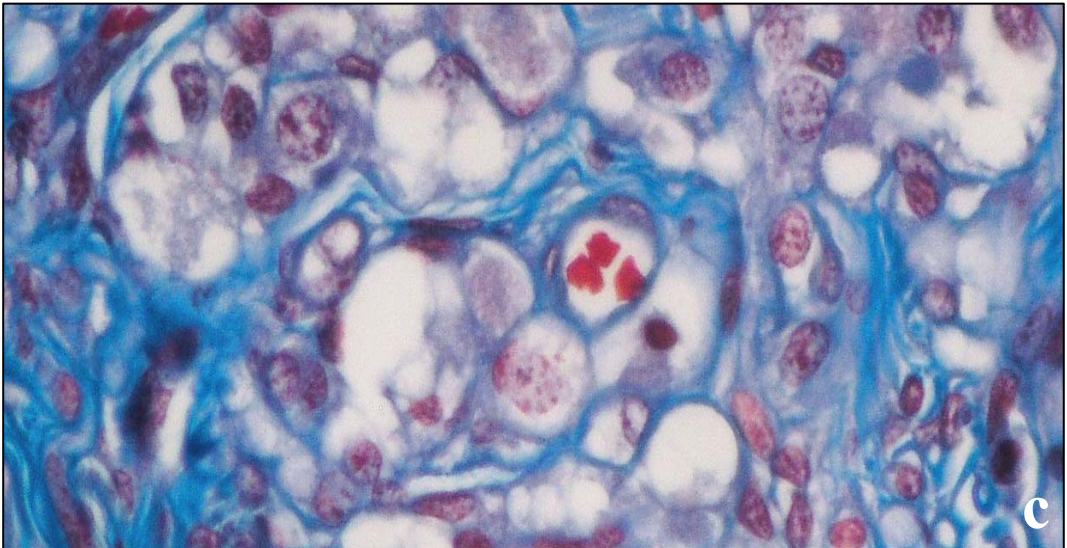
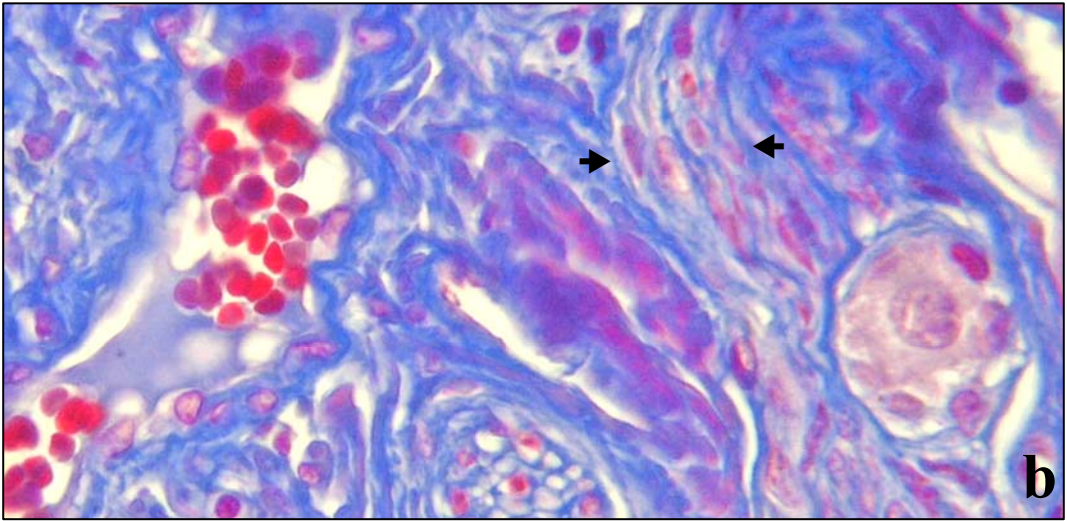
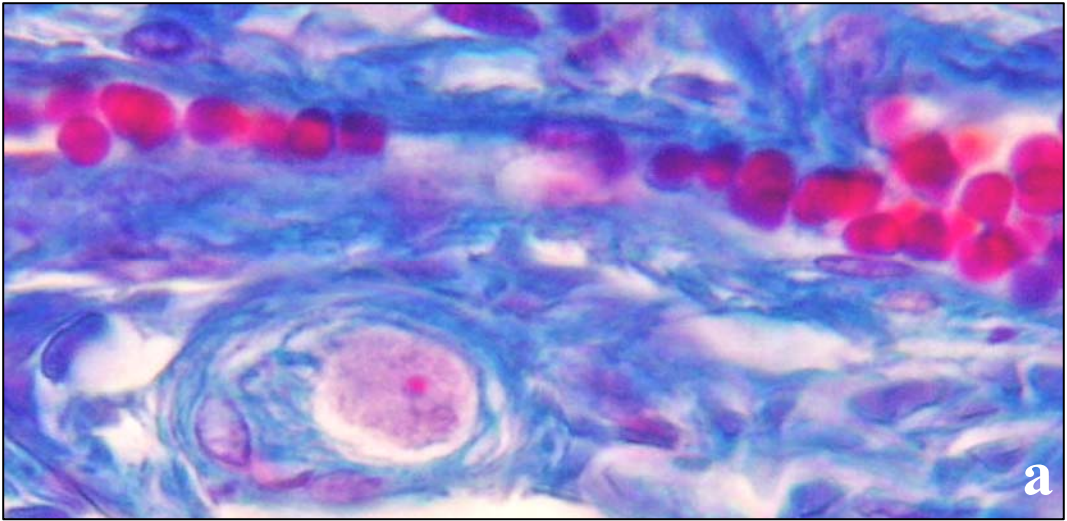


FIGURA 6 (A) Cuerpo carotídeo en el que destacan la cápsula conjuntiva, y los tabiques tangenciales que parten de ella para separar en lóbulos el parénquima del órgano. *Varrón, 26 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x100.

(B) Nidos celulares contorneados por finos tabiques de tejido conjuntivo que parecen proyectarse desde los tabiques interlobulares. *Mujer, 80 años. Tricrómico de Masson.* Magnificación x 400.



- FIGURA 7** (A y B) Detalles, respectivamente, de la cápsula pericarotídea y un tabique interlobular en los que se identifican fibras nerviosas rodeadas por células de Schwann (→←), neuronas ganglionares rodeadas por su cápsula conjuntiva, y por vasos sanguíneos. *Mujer, 80 años. Tricrómico de Masson.* Magnificación x1000.
- (C) Detalles, de un lóbulo carotídeo, en el que destacan los delgados tabiques conjuntivos que contornean a los nidos celulares, terminaciones nerviosas, y capilares sanguíneos. *Mujer, 80 años. Tricrómico de Masson.* Magnificación x1000.



- FIGURA 8** **(A)** Detalle de un lóbulo carotídeo en el que se identifica el material PAS positivo contorneando espacios lineales vacíos, dentro del tabique lobular, y en torno a los nidos celulares. Nótese a la izquierda de la imagen, como la cápsula adopta la misma disposición. *Varón, 41 años. PAS.* Magnificación x200.
- (B)** Sección seriada contigua a la imagen precedente, en la que se identifica el trayecto del tejido conectivo, coloreado en azul, en la misma disposición que la sustancia extracelular amorfa PAS positiva de la figura A. *Varón, 41 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x200.

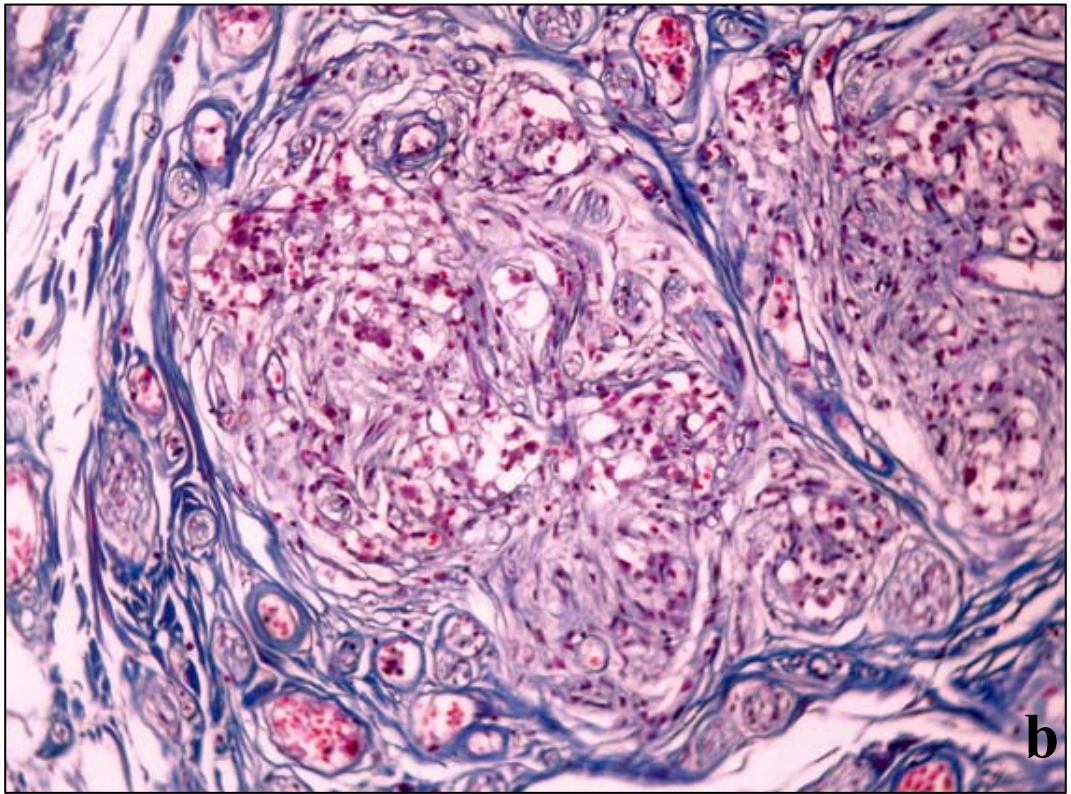
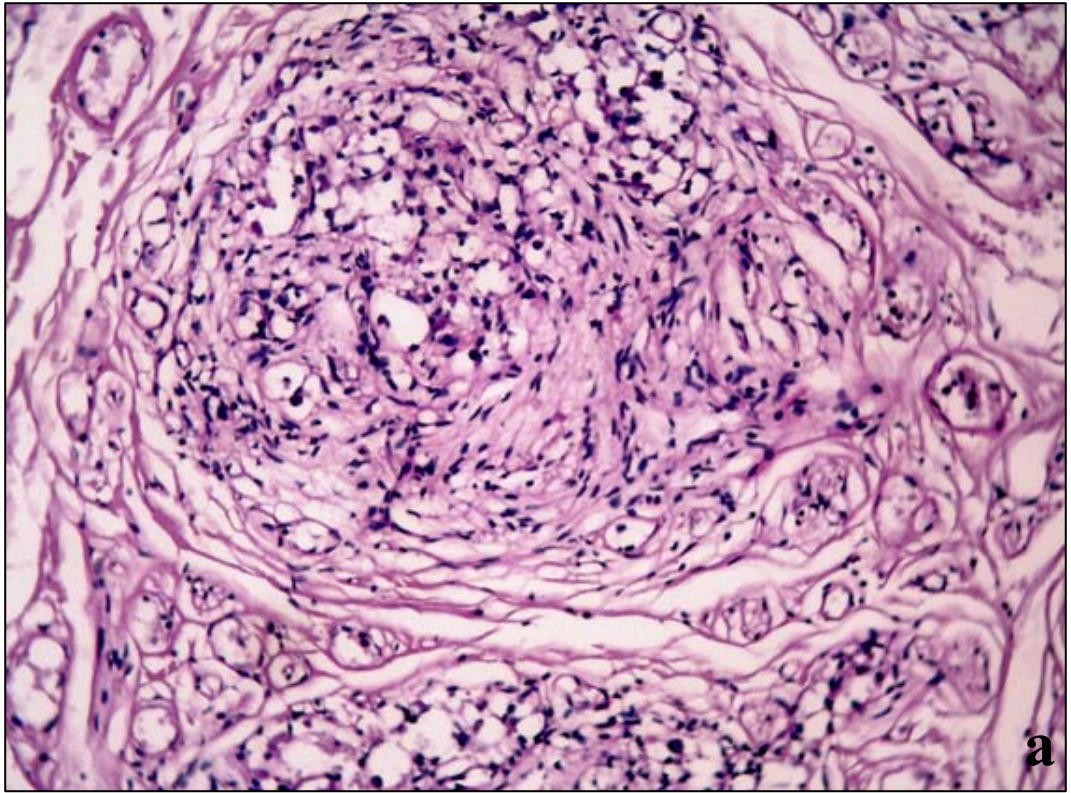


FIGURA 9 (A y B) Detalle de la cápsula externa del cuerpo carotídeo en la que se observan espacios no teñidos delimitados, respectivamente, por las glucoproteínas PAS positivas (A) y las fibras de colágena (B) integrantes del tejido conjuntivo capsular. *Varón, 41 años. PAS (A); Tricrómico de Martins (B).* Magnificación x1000.

(C y D) Ampliaciones de un tabique interlobular del cuerpo carotídeo en las que se observan espacios no teñidos delimitados, respectivamente, por las glucoproteínas PAS positivas (A) y las fibras de colágena (B). Nótese como ambos componentes conectivos, amorfos y fibrilares, contornean también a los nidos celulares. *Varón, 41 años. PAS (A); Tricrómico de Martins (B).* Magnificación x 1000.

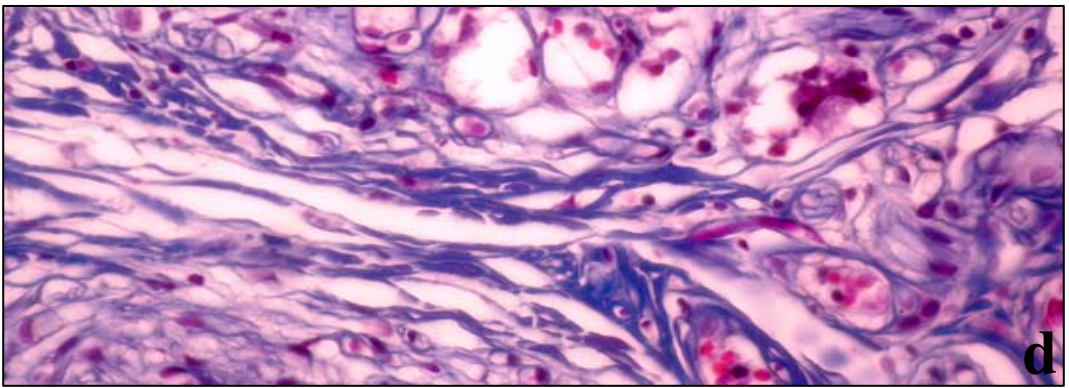
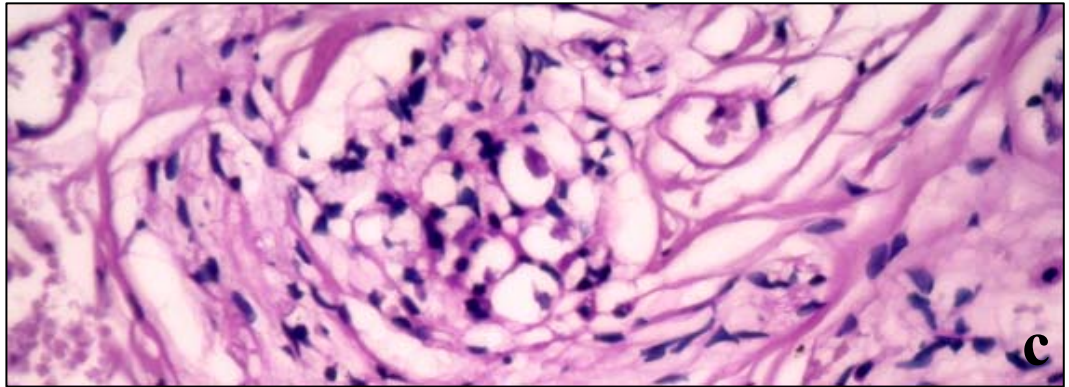
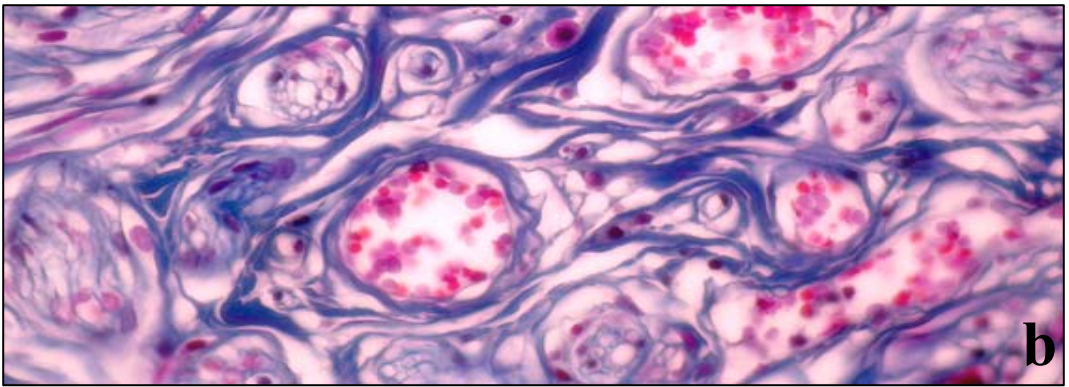
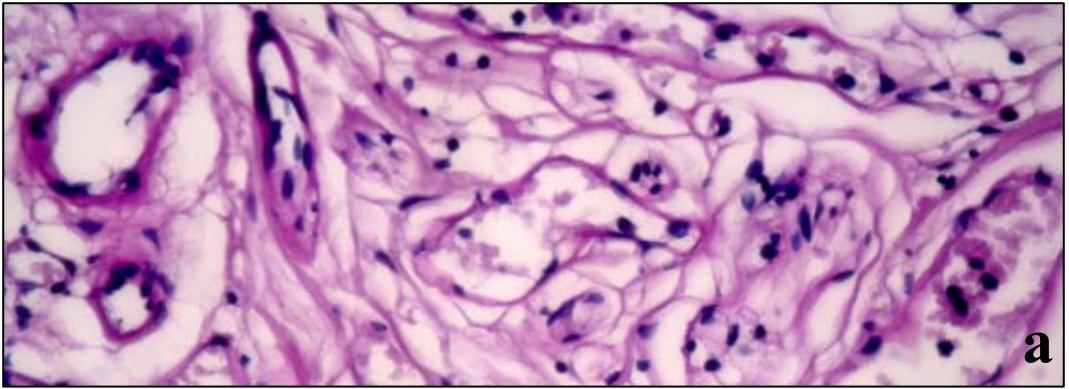
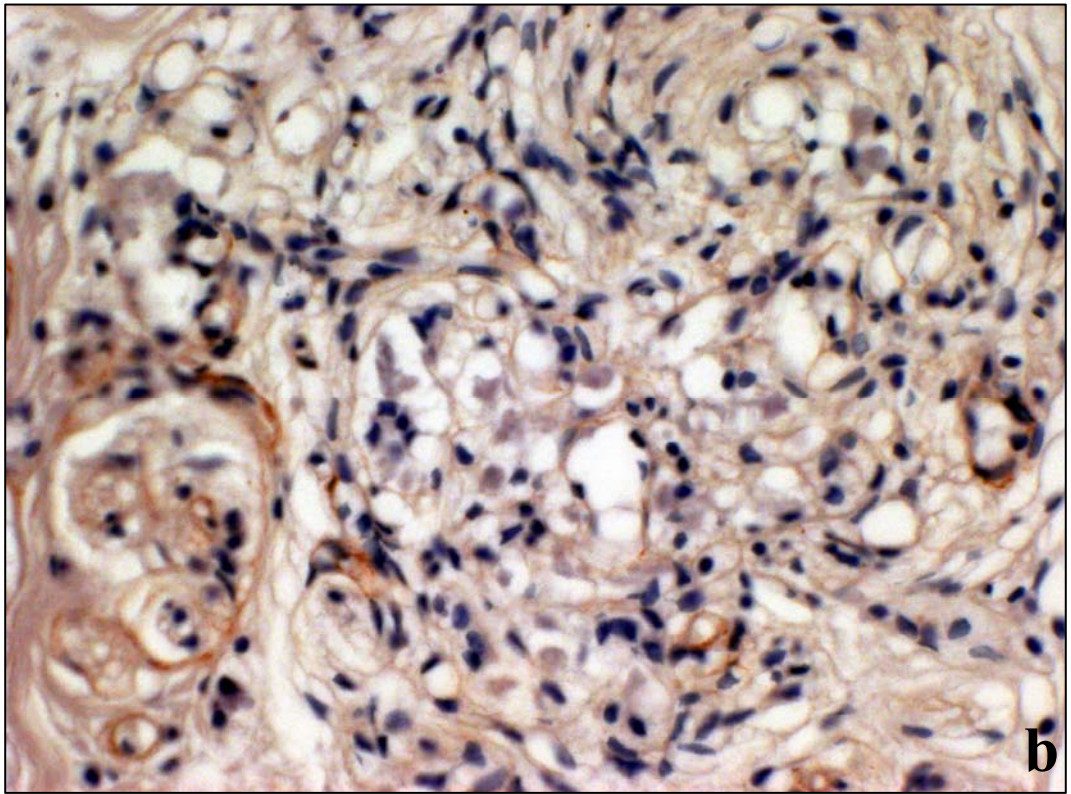
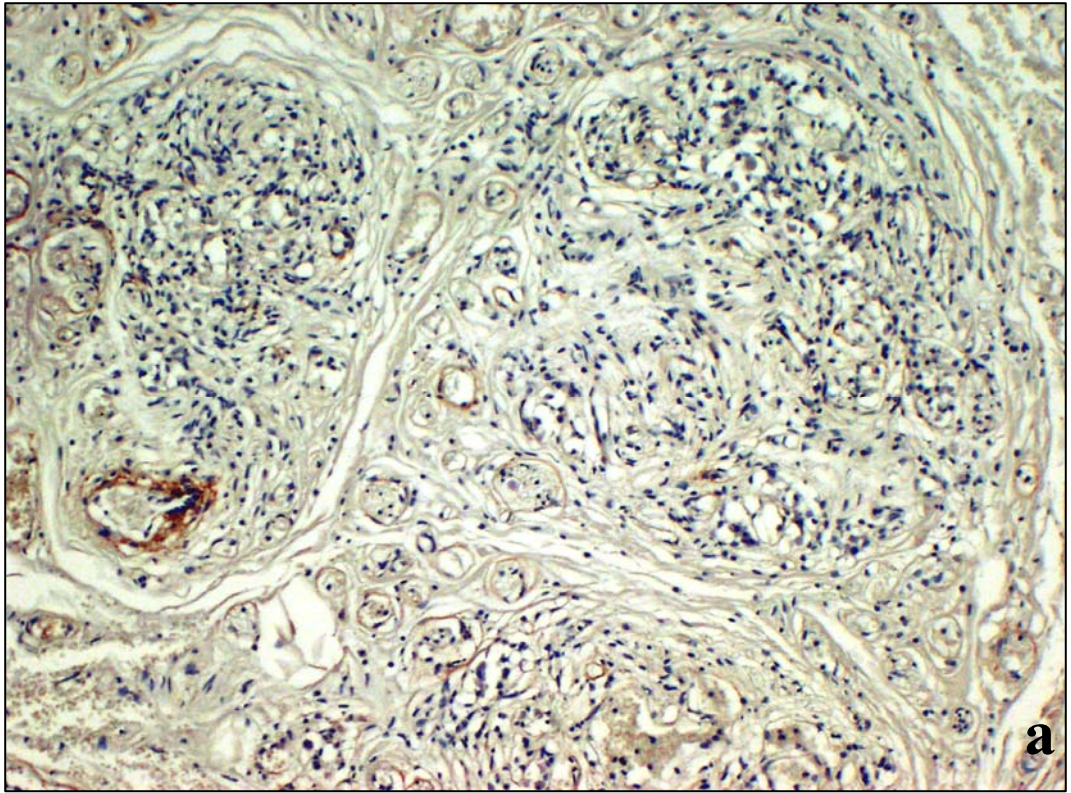


FIGURA 10 (A) Débil reacción frente a los anticuerpos anti-colágeno IV, tanto en la cápsula, como en los tabiques intracarotídeos. Nótese la mayor positividad en la adventicia de algunos vasos sanguíneos, y entorno a algunas terminaciones nerviosas. *Varón, 41 años. Anticuerpos anti-colágeno IV*. Magnificación x100.

(B) Escasa presencia del colágeno IV en las membranas basales que rodean a los nidos celulares de un lóbulo carotídeo. *Varón, 41 años. Anticuerpos anti-colágeno IV*. Magnificación x 400.



- FIGURA 11** (A) Fibroblastos presentes en el tejido conjuntivo que rodea a los nidos celulares de un lóbulo carotídeo. Nótese la diferencia entre sus núcleos (↙) y los de las células de Schwann (➤). *Mujer, 33 años. Hematoxilina eosina.* Magnificación x1000.
- (B) Fibroblasto positivo a la inmunoreacción frente a la proteína CD34 mostrando sus prolongaciones que emergen desde el cuerpo celular (↘). Nótese la reacción negativa de las células de Schwann (➤). *Varón, 41 años. Anticuerpos anti-CD34.* Magnificación x1000.
- (C) Mastocito mostrando un citoplasma granular grueso y un núcleo denso, al ser teñidos con Martins y Klüver Barrera (detalle). *Mujer, 82 años. Tricrómico de Martins. Klüver Barrera (detalle).* Magnificación x1000.
- (D) Neuronas ganglionares típicas teñidas con tricrómico de Martins y mostrando los gránulos de Nissl (detalle). *Varón, 80 años. Tricrómico de Martins. Klüver Barrera (detalle).* Magnificación x400.

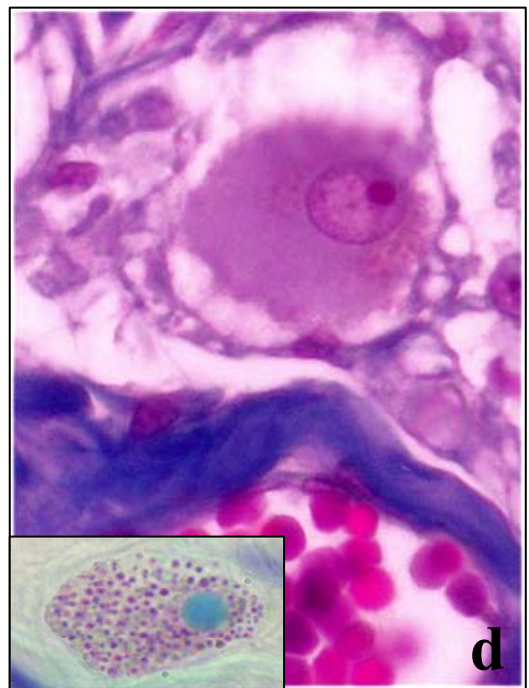
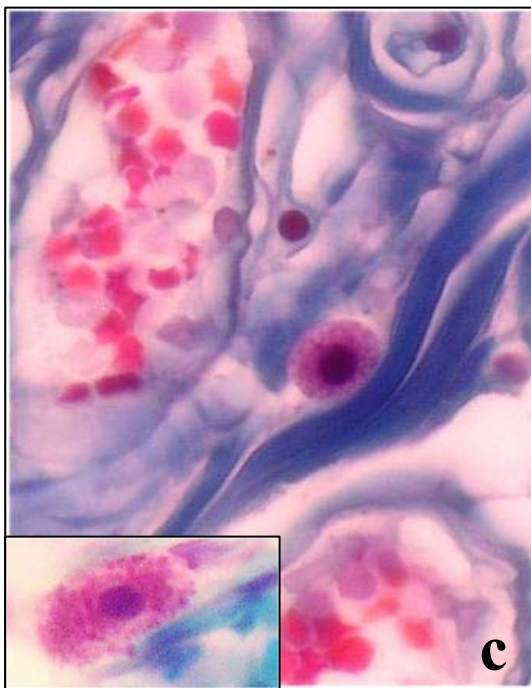
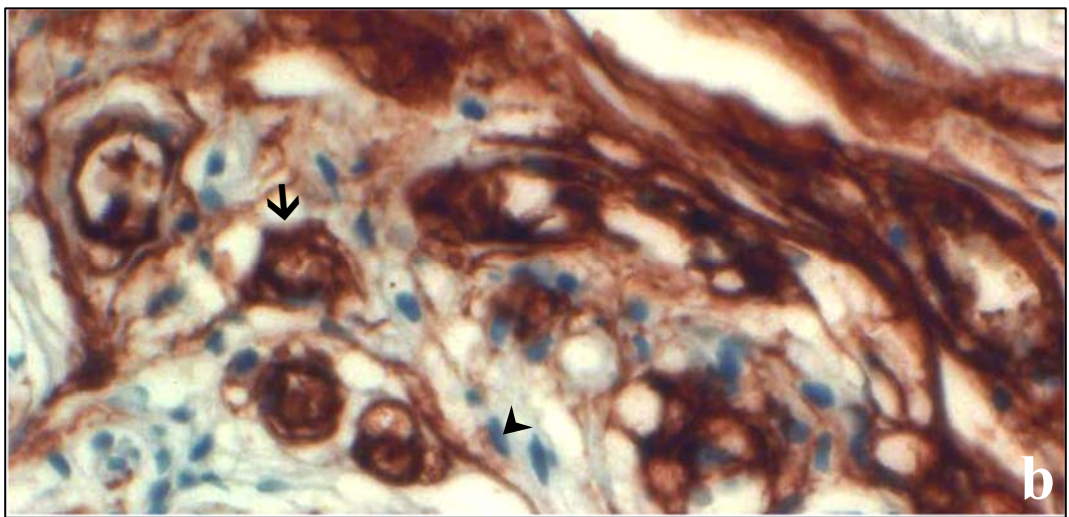
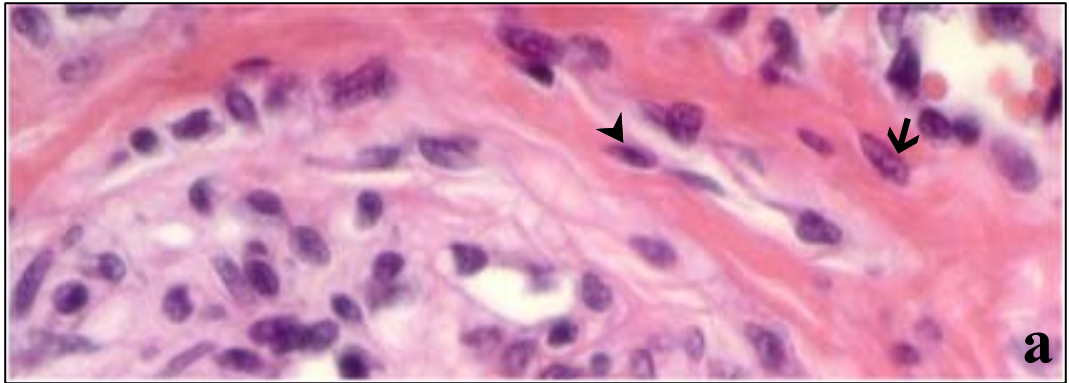


FIGURA 12 (A) Lóbulo carotídeo en el que se identifican numerosas células endoteliales, y fibroblastos positivos frente a la proteína CD34.

(B) Imagen ampliada de un nido celular del lóbulo anterior, contorneado por somas y ramificaciones celulares delgadas, que parecen terminar en los capilares lobulares (▶).

(C) Ampliación de una célula de aspecto piriforme, que recuerda a las células intersticiales de Cajal, en la periferia del nido celular de la imagen anterior (➔). Detalle de una célula c-Kit positiva, que recuerda a la morfología del soma de la célula intersticial de Cajal.

Varón, 41 años. Anticuerpos anti-CD34. Anticuerpos anti c-kit (detalle). Magnificación x200, x400 y x1000, respectivamente.

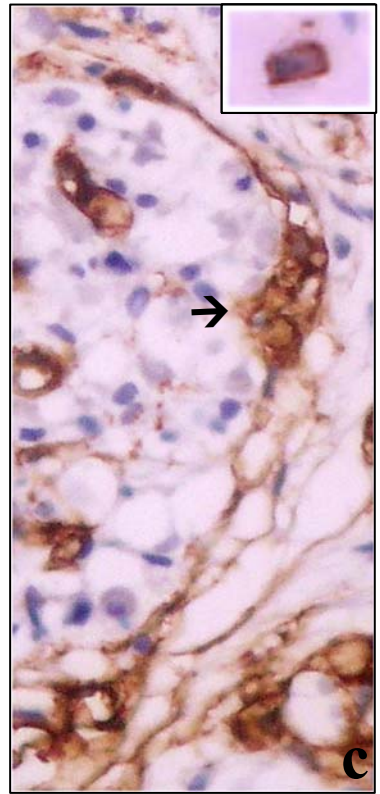
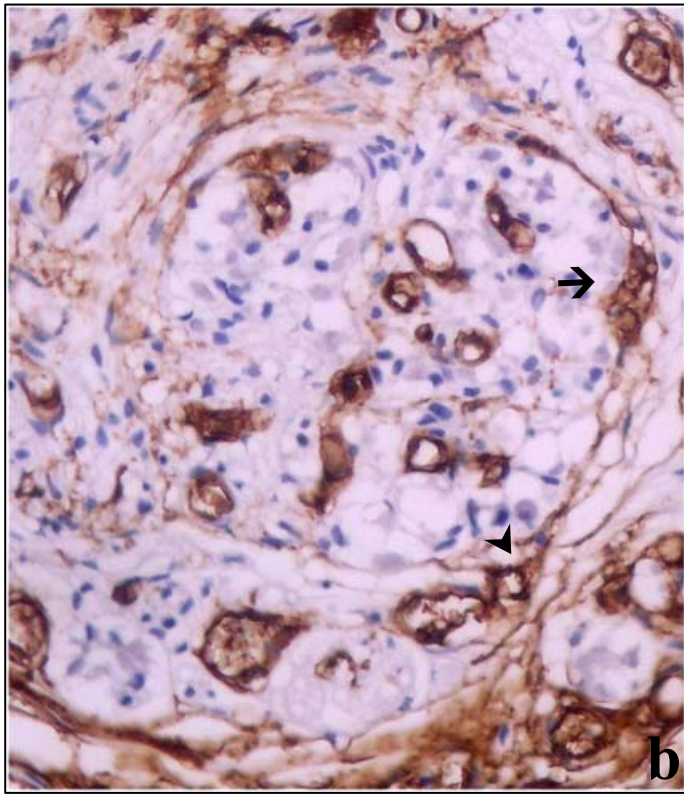
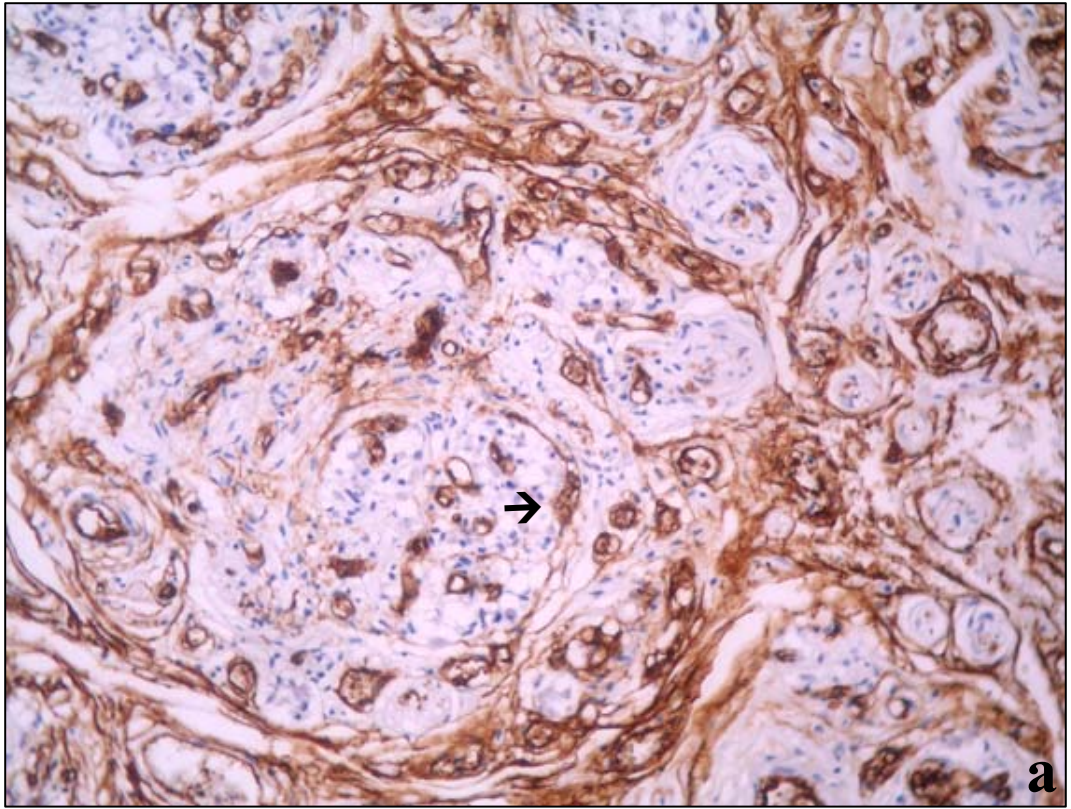
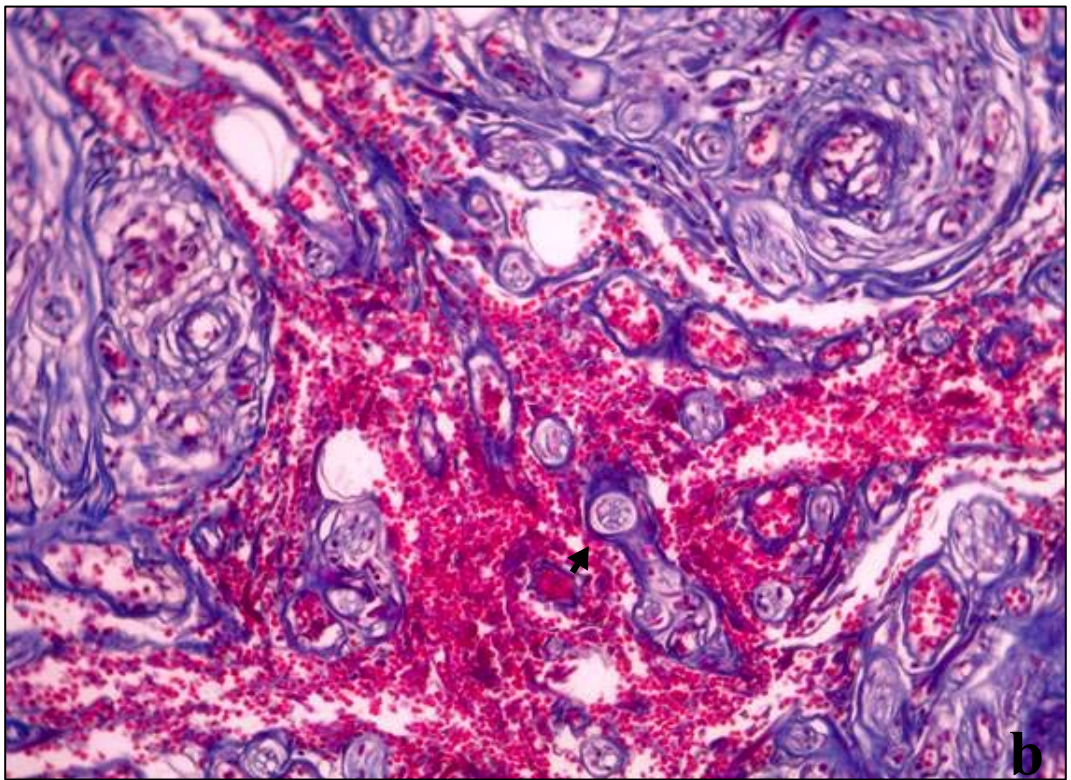
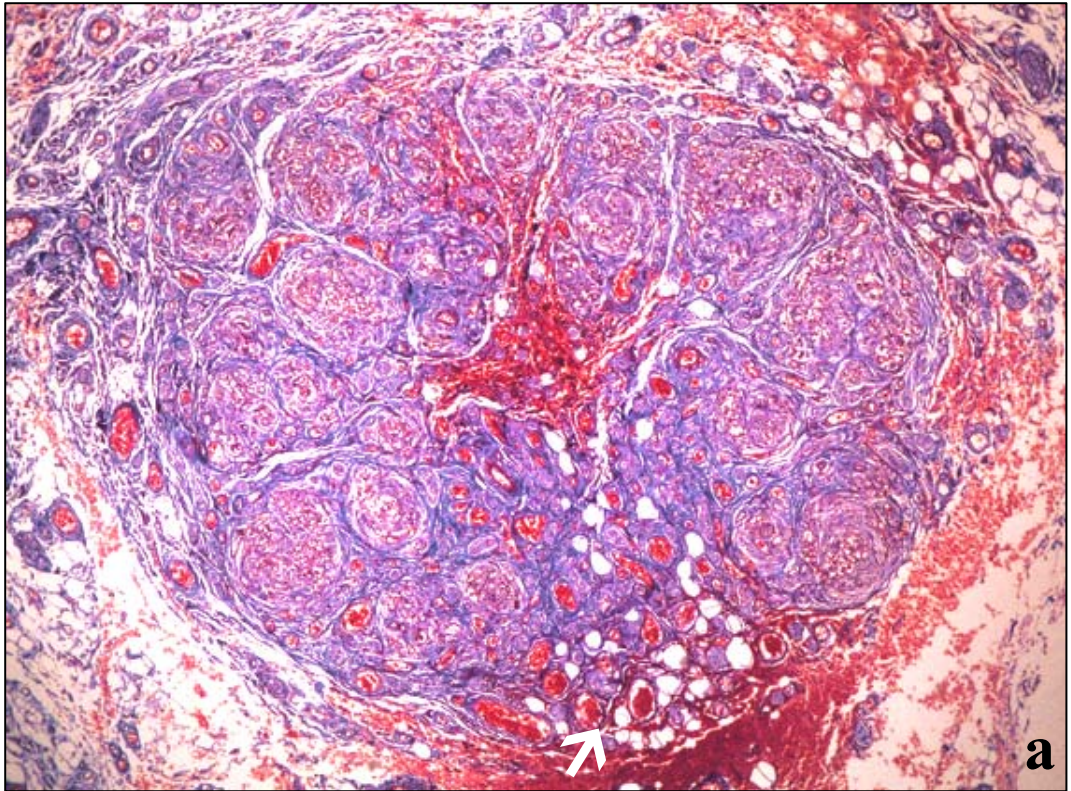
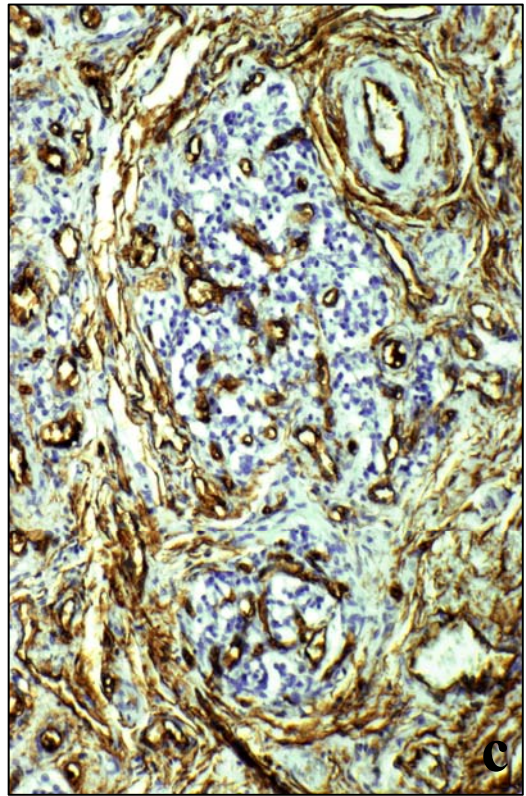
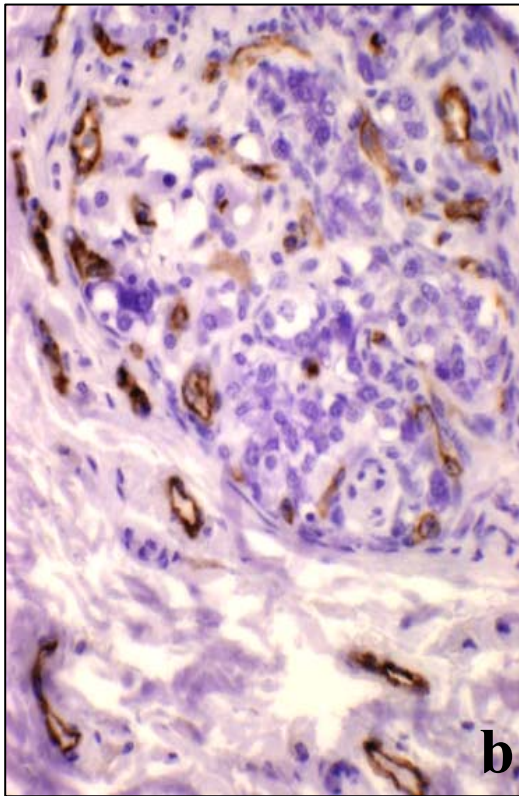
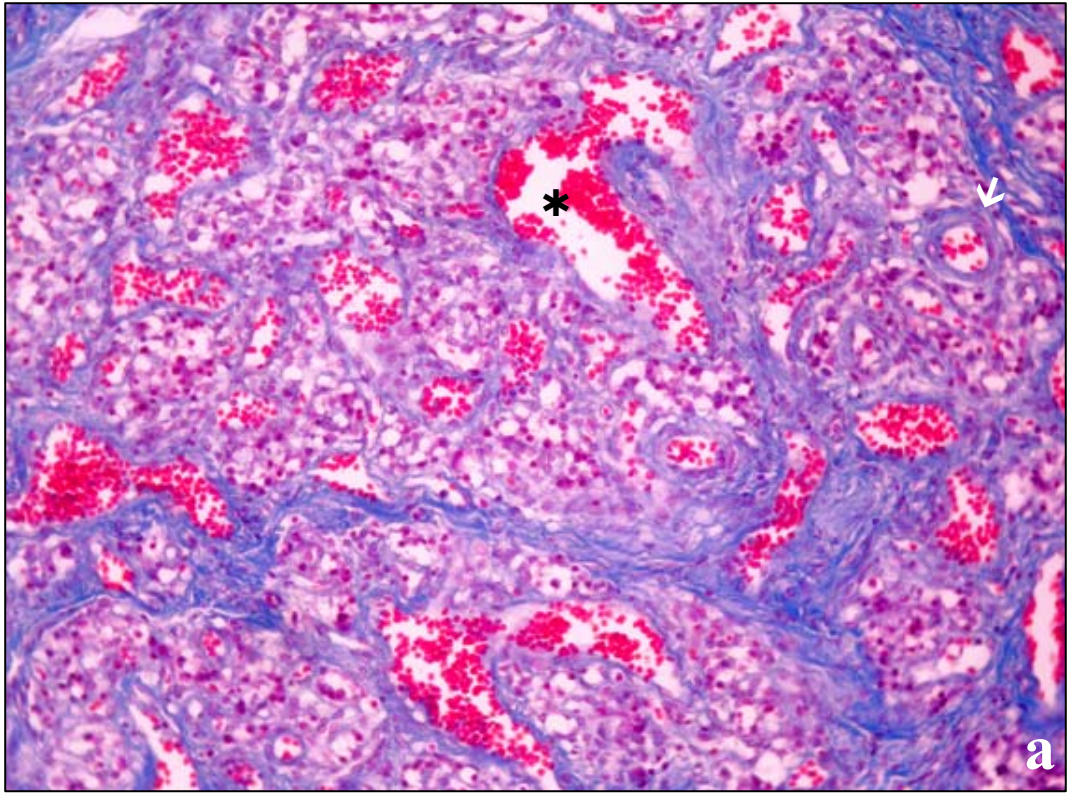


FIGURA 13 (A) Entrada de las ramas arteriales glómicas, a través del polo inferior del cuerpo carotídeo (↗). Nótese la intensa irrigación tanto peri como intracarotídea. *Varón, 41 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x40.

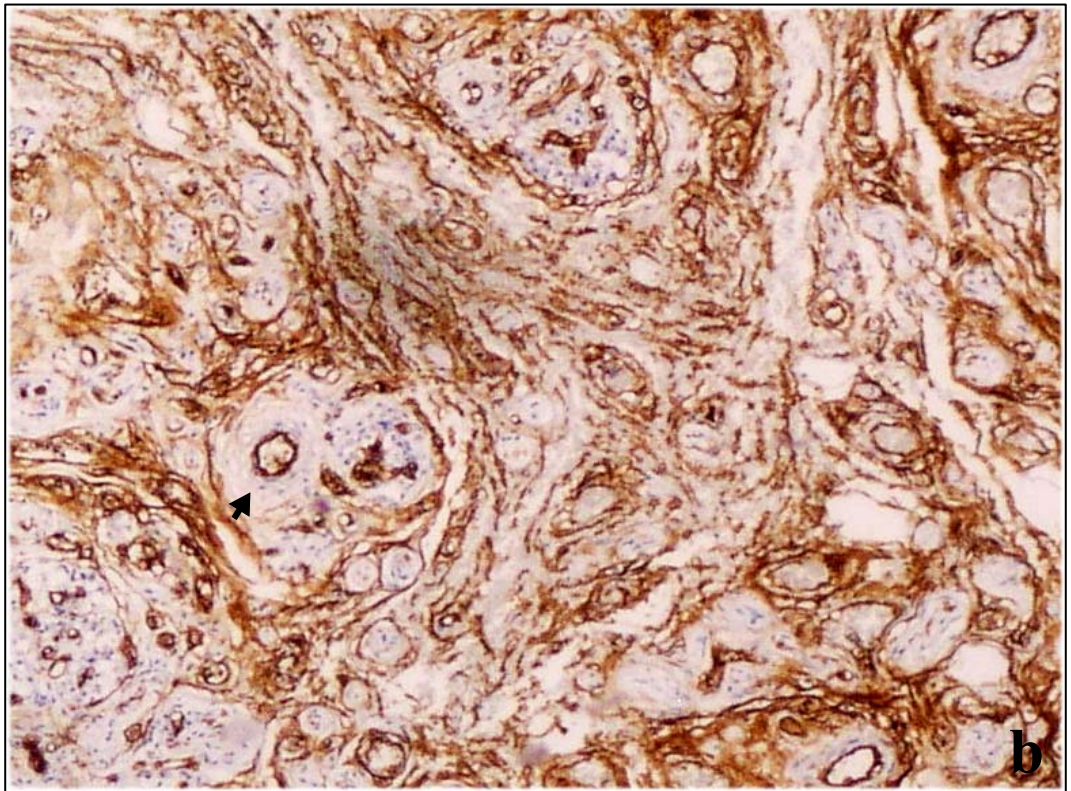
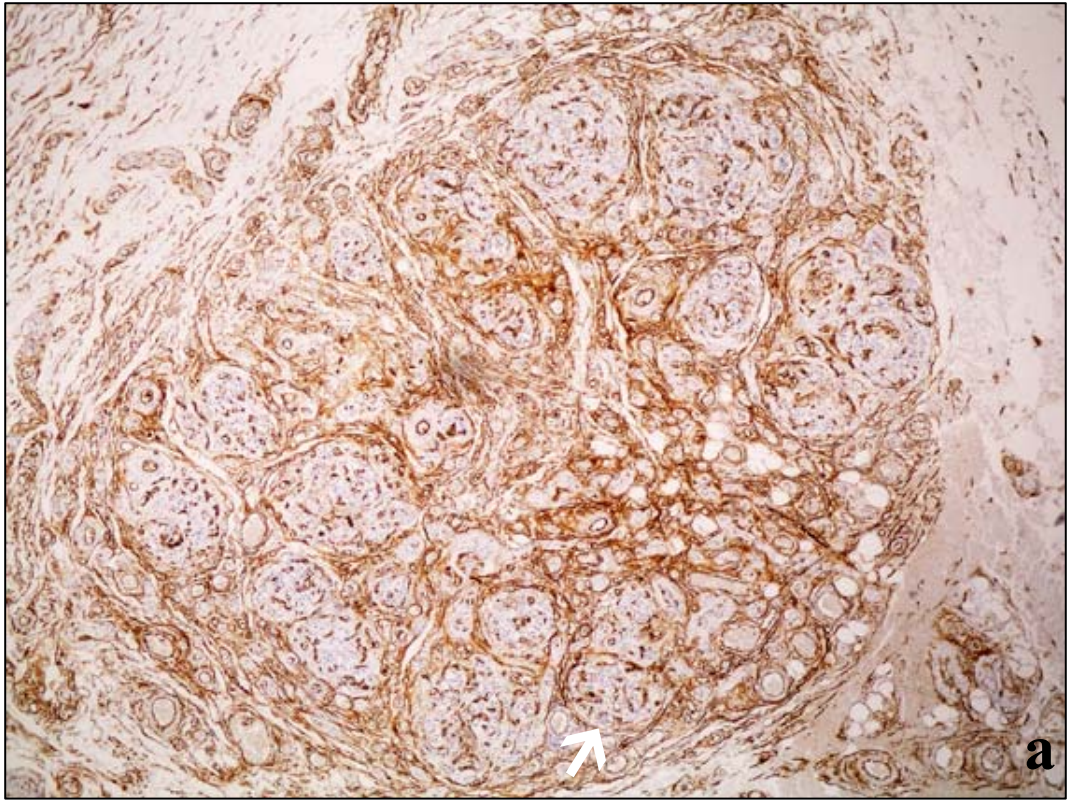
(B) Detalle de la zona central del cuerpo carotídeo anterior, en el que se observa, la gran laguna vascular formada por numerosos capilares en el centro del órgano. Nótese la presencia de numerosos nervios entre los capilares (→). *Varón, 41 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x400.



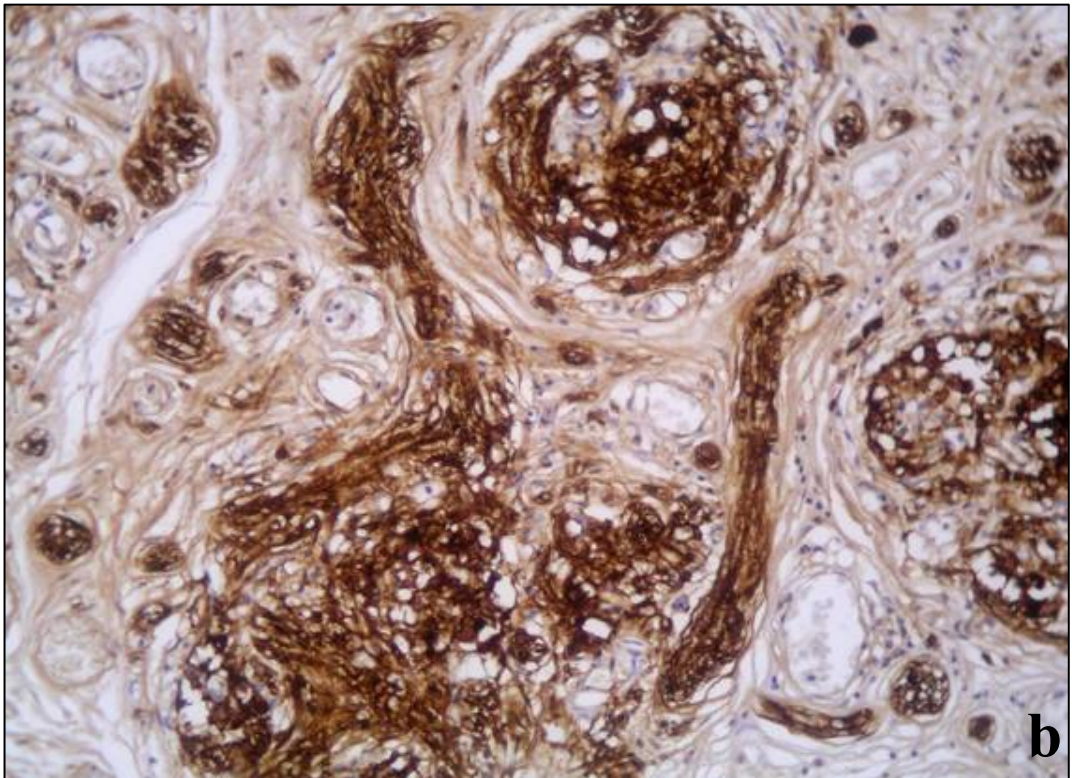
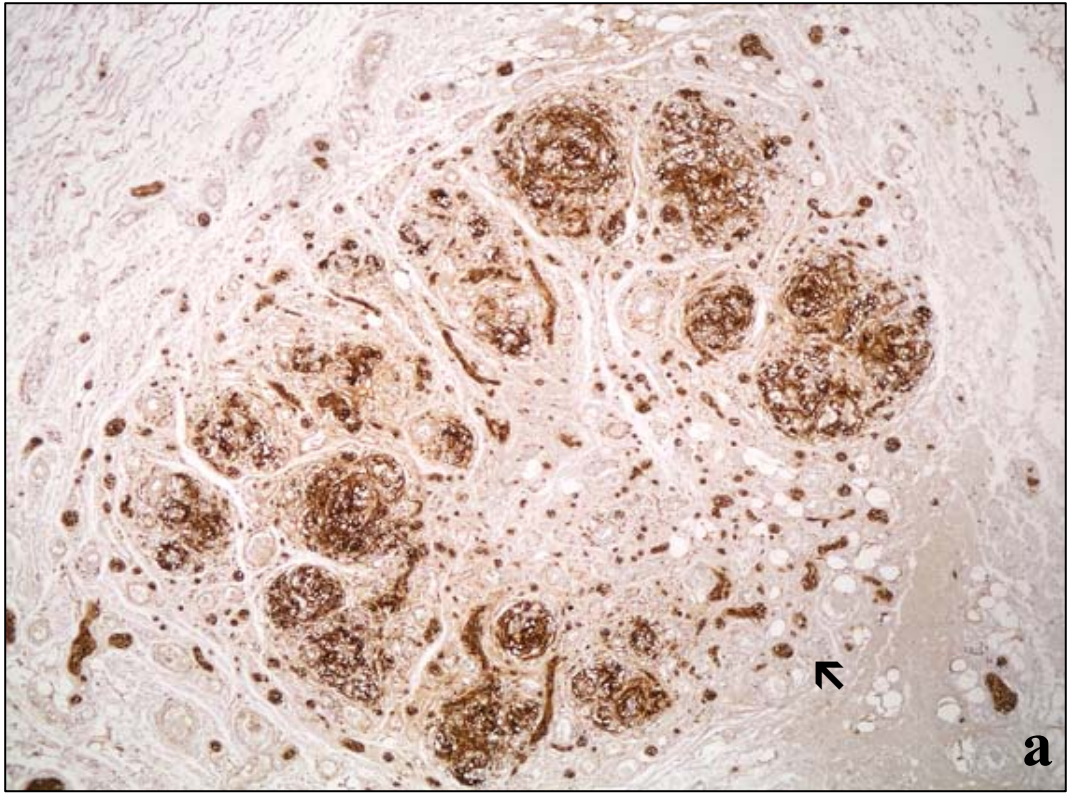
- FIGURA 14** (A) Arteriolas (↙) y capilares (*) en los tabiques conjuntivos del paraganglio carotídeo. Intensa red capilar en el interior de los lóbulos, entre los nidos celulares. *Varón, 26 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x200.
- (B) Numerosos capilares positivos frente al marcador endotelial CD31. Nótese la reacción positiva en arteriolas y pequeñas arterias. *Varón, 53 años. Anticuerpos anti-CD31.* Magnificación x200.
- (C) Abundante red capilar con endotelios positivos frente a la proteína CD34. *Varón, 20 años. Anticuerpos anti-CD34.* Magnificación x200.



- FIGURA 15** (A) Visión panorámica de un cuerpo carotídeo en el que identifica la profusa red vascular, fundamentalmente capilar, CD34 positiva del cuerpo carotídeo. *Varón, 41 años. Anticuerpos anti-CD34.* Magnificación x40.
- (B) Detalle de la confluencia de la red capilar carotídea en la zona central del órgano. Nótese que la reacción CD34 también es positiva en los endotelios de pequeñas arterias y arteriolas (➔). *Varón, 41 años. Anticuerpos anti-CD34.* Magnificación x200.



- FIGURA 16** (A) Visión Panorámica que muestra la abundancia de estructuras neurales S-100 positivas, situadas en la periferia del cuerpo carotídeo. Nótese el mayor número de elementos nerviosos a nivel del polo inferior del órgano (⚡). *Varón, 41 años. Anticuerpos anti-S100.* Magnificación x40.
- (B) Detalle de los tabiques interlobulares ocupados por fibras nerviosas gruesas. *Varón, 41 años. Anticuerpos anti-CD34.* Magnificación x200.



- FIGURA 17** (A) Múltiples neuronas aisladas se distribuyen por la cápsula y tabiques lobulares del cuerpo carotídeo. Detalle de una neurona acompañada de dos células satélite. *Mujer, 80 años. Klüver Barrera.* Magnificación x200.
- (B) Neuronas aisladas diseminadas en el espesor del tejido conjuntivo carotídeo. Imagen ampliada en la que se identifica una célula positiva, acompañada de sus satélites. *Mujer, 70 años. Anticuerpos anti-calretinina.* Magnificación x200.
- (C) Detalle de una neurona de tipo ganglionar acompañada de numerosas células satélite, y rodeada por una cápsula de tejido conectivo. *Varón, 26 años. Tricrómico de Martins.* Magnificación x1000.
- (D) Detalle de una neurona aislada contrastada enolasa positiva. *Varón, 26 años. Anticuerpos anti-enolasa.* Magnificación x1000.

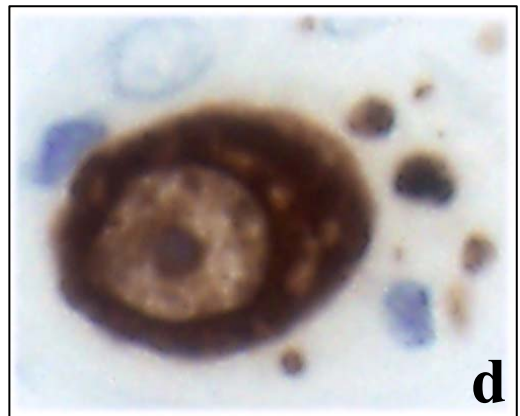
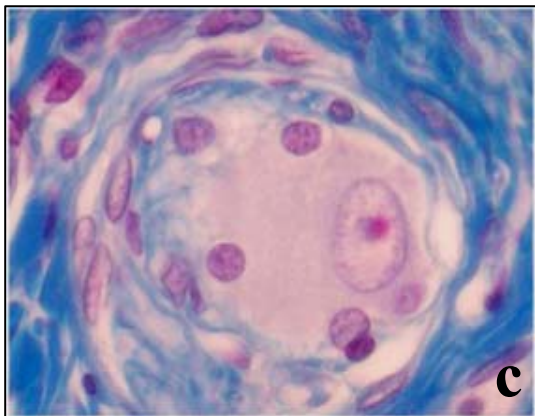
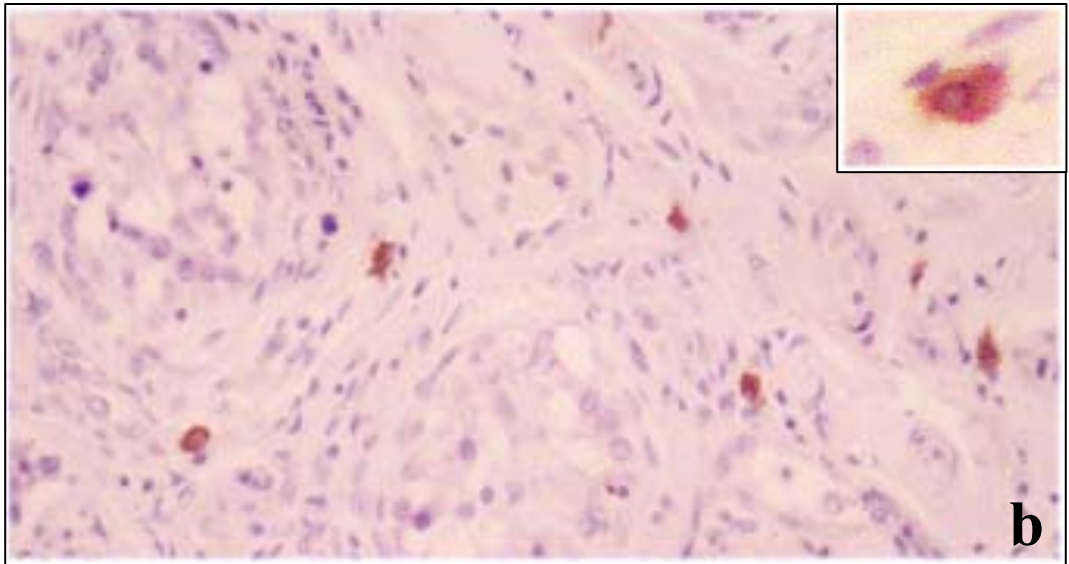
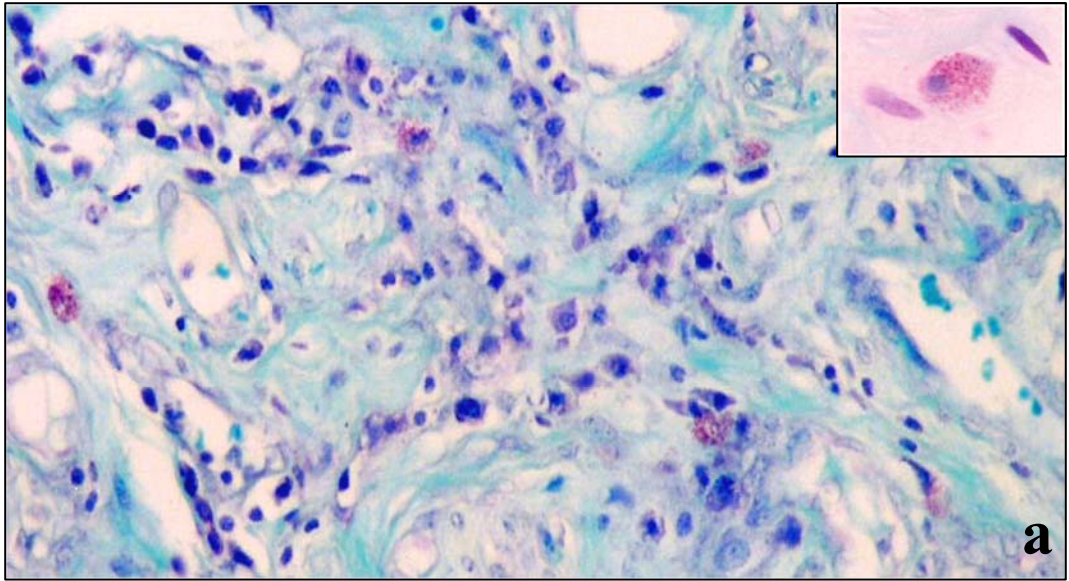
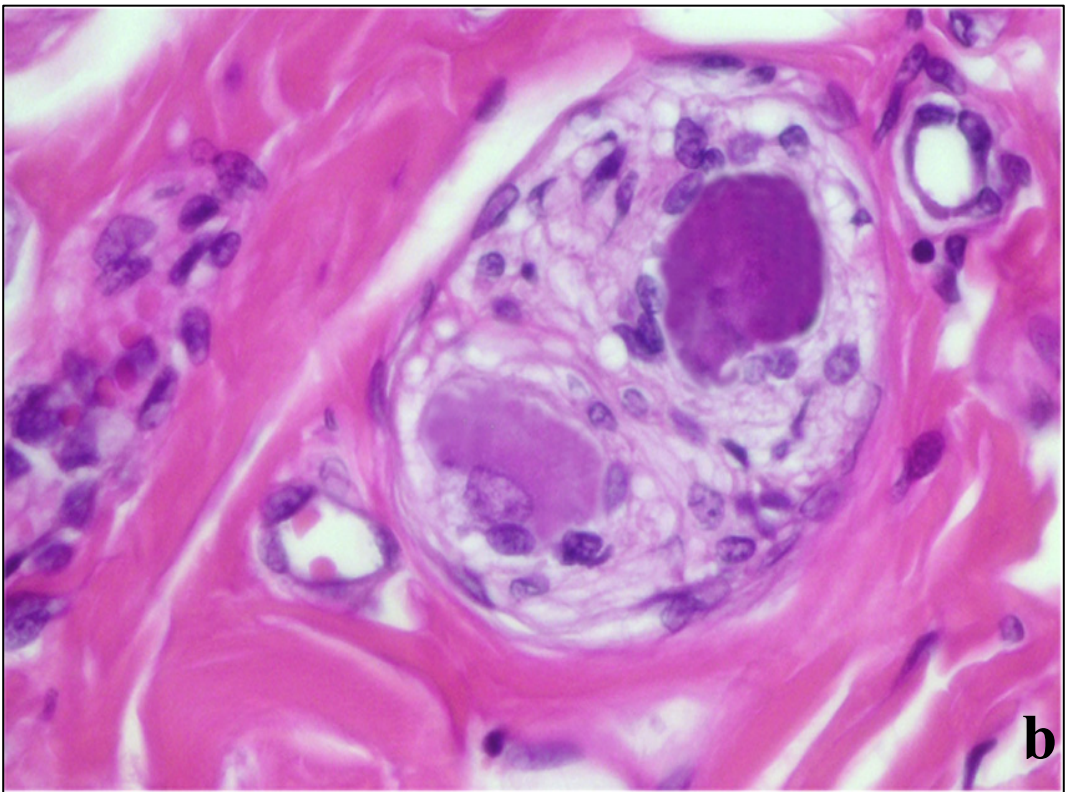
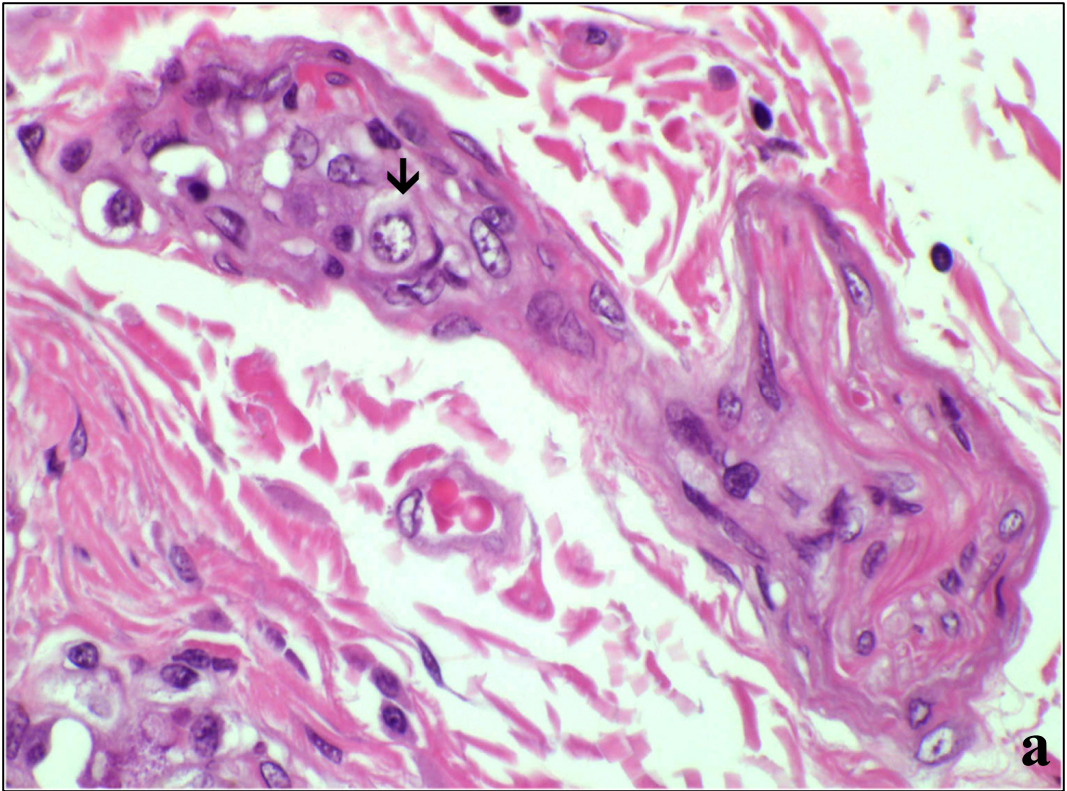
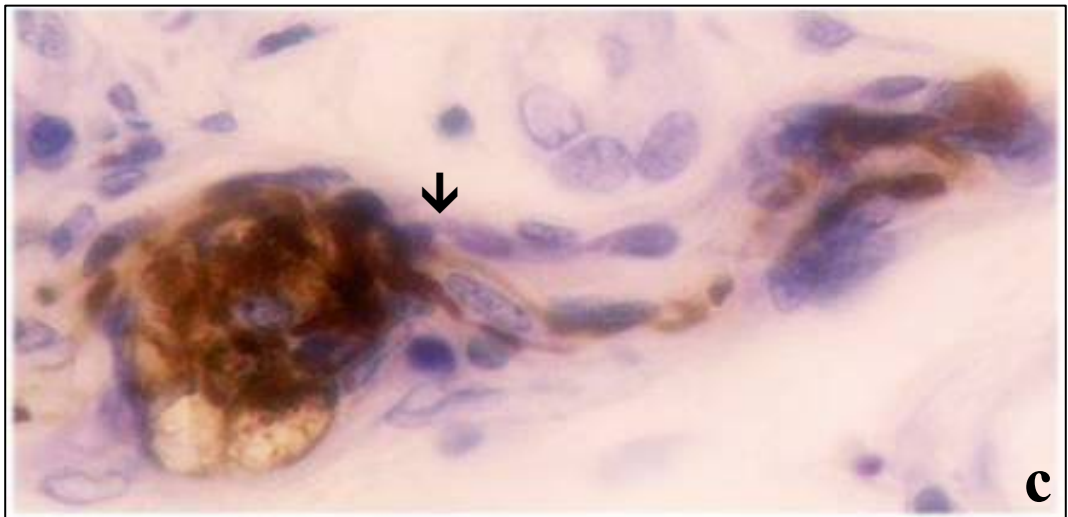
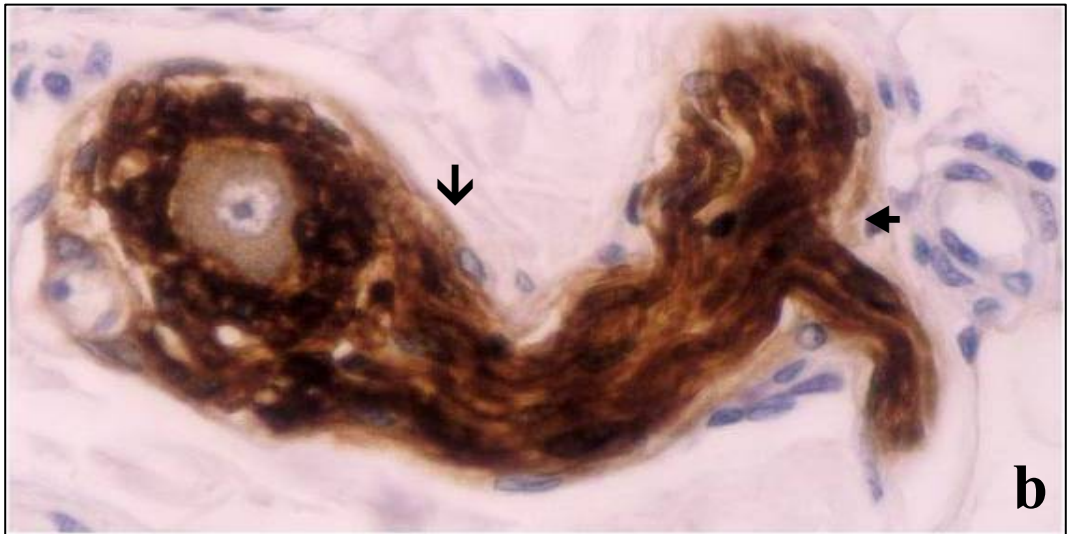
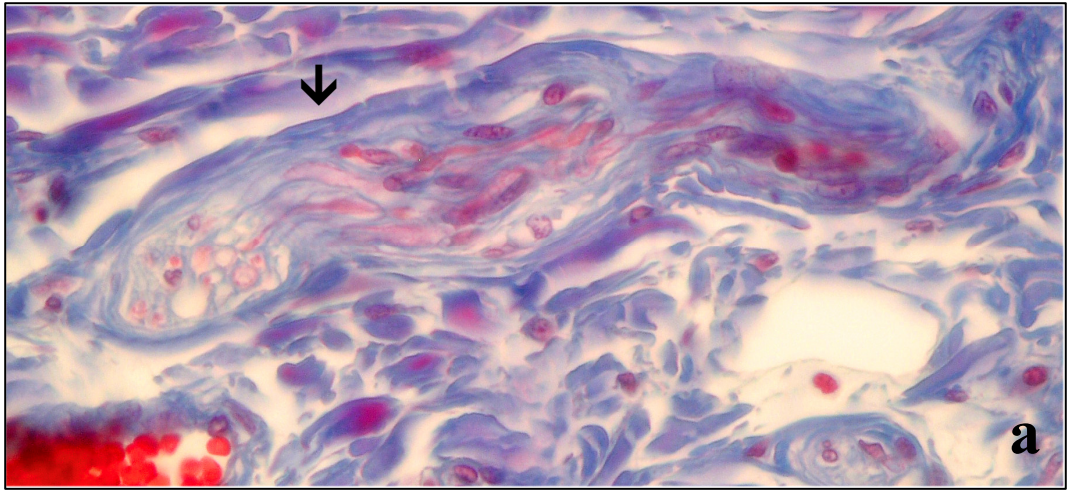


FIGURA 18 (A) Ganglio parasimpático situado en la cápsula del cuerpo carotídeo. Nótese la presencia de neuronas (↓) acompañadas de sus células satélite. Nótese la ausencia de cápsula conjuntiva en la periferia del ganglio. *Mujer, 80 años. Hematoxilina eosina. Magnificación x400.*

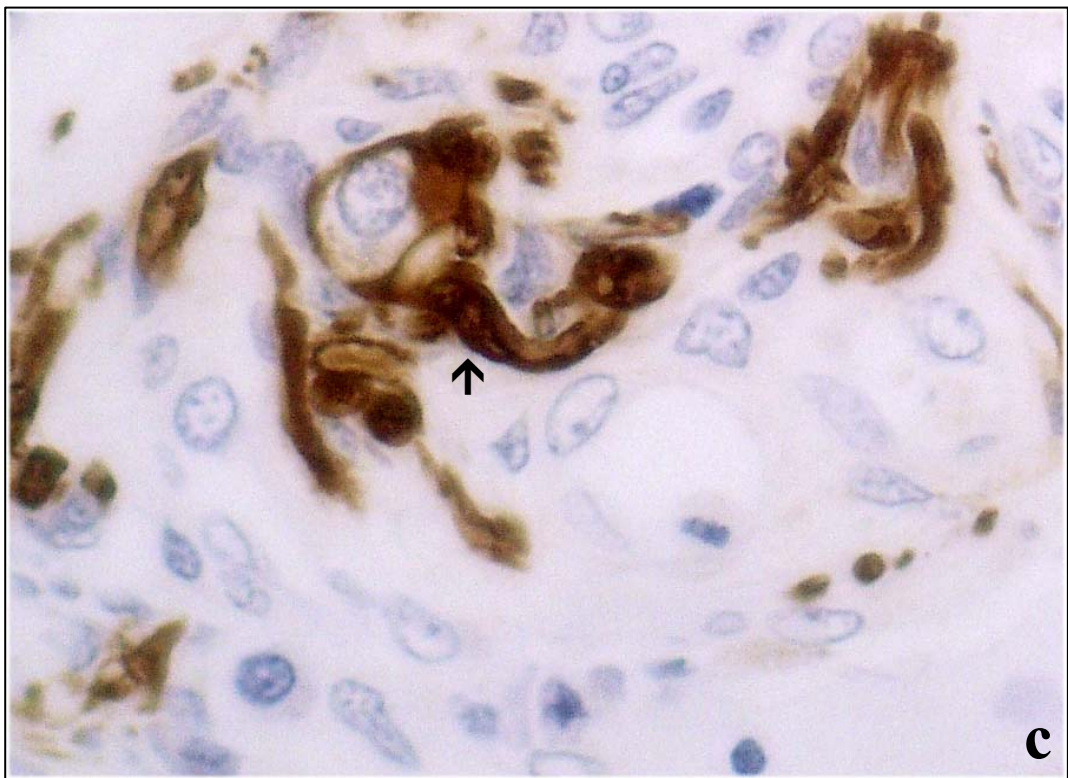
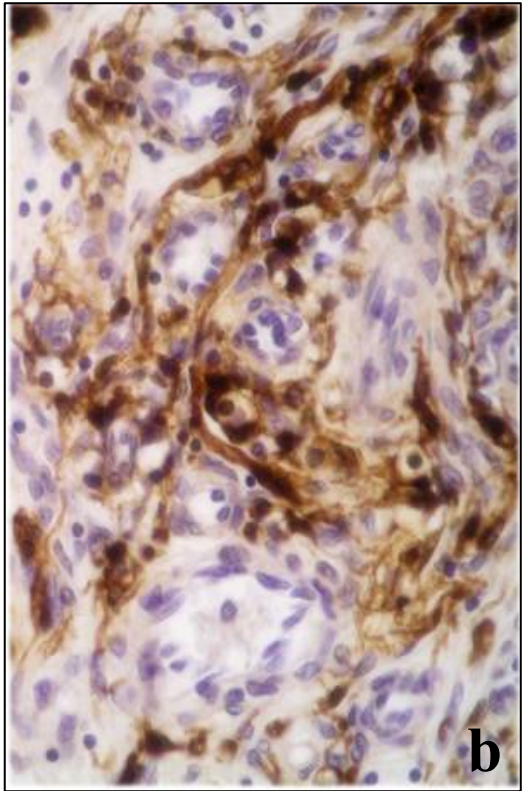
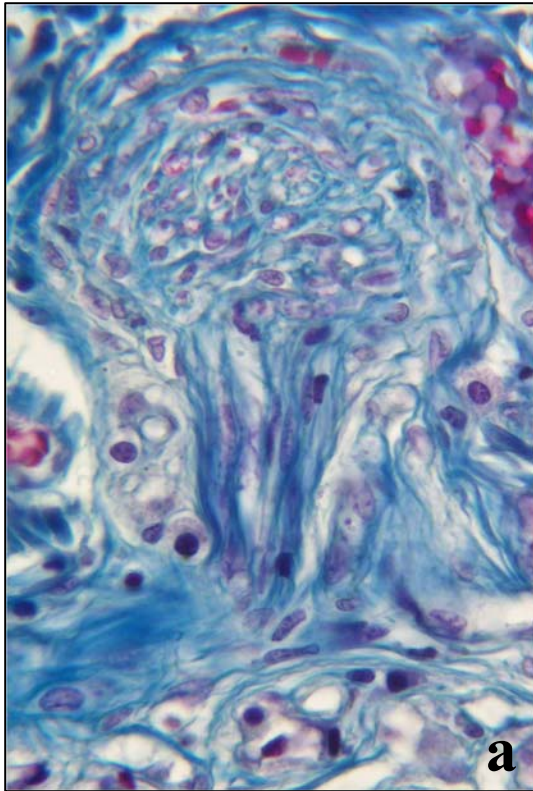
(B) Ganglio simpático situado en un tabique interlobular del cuerpo carotídeo. Nótese la presencia de numerosas células satélite, y la cubierta conectiva periférica característica de estos ganglios. *Varón, 32 años. Hematoxilina eosina. Magnificación x400.*



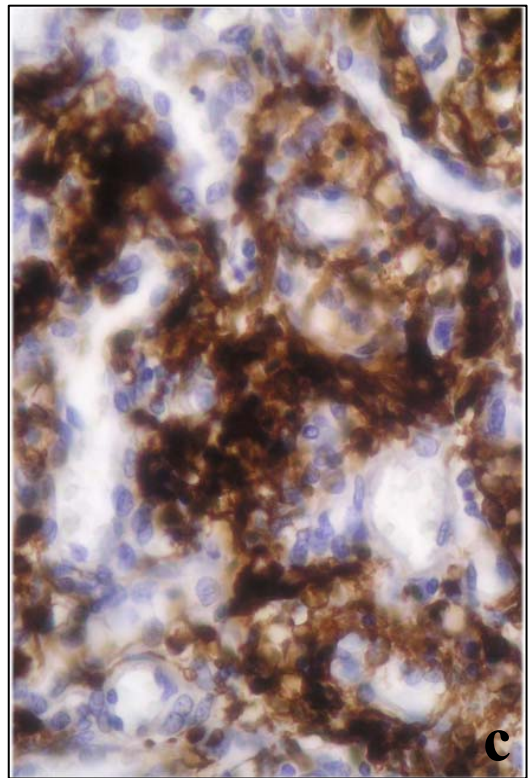
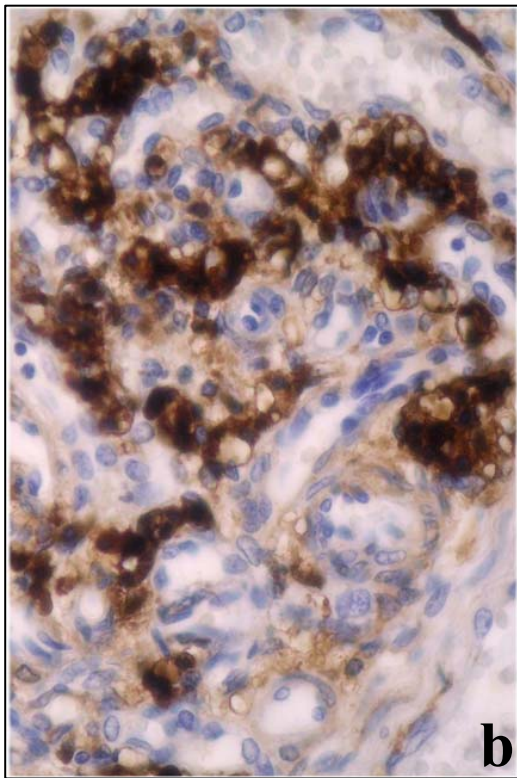
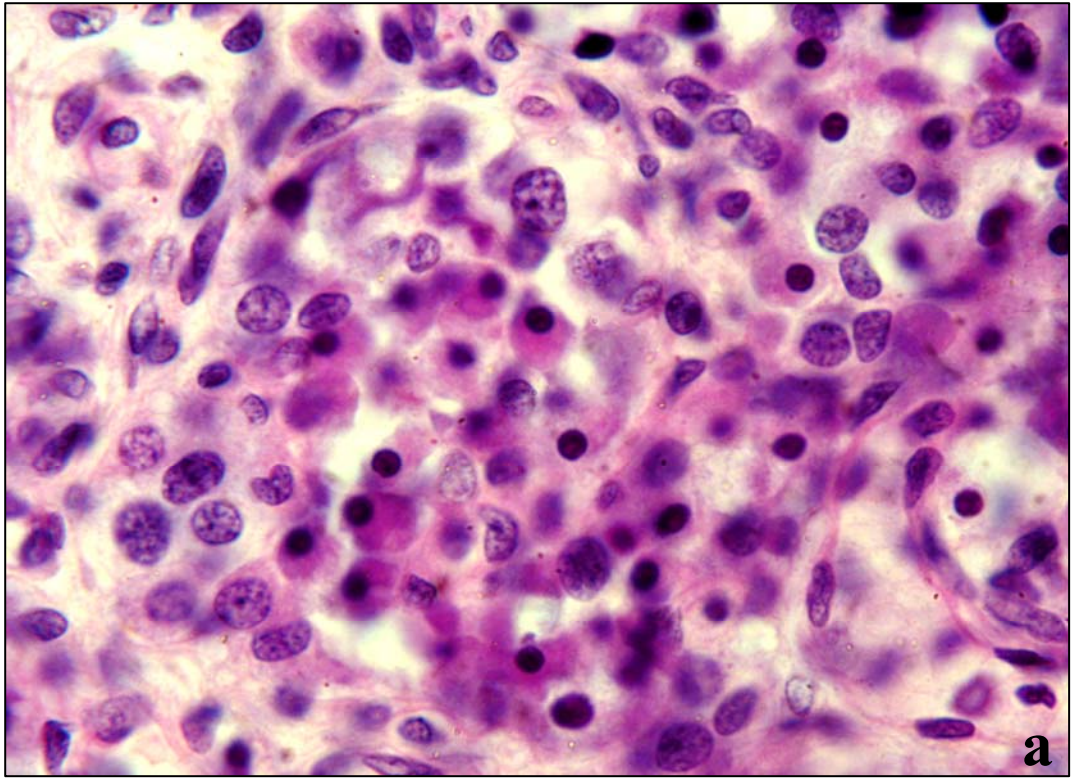
- FIGURA 19** (A) Ganglio nervioso desde el que emergen los filamentos nerviosos que constituyen las fibras postganglionares (↓). *Varón, 20 años. Ticrómico de Martins.* Magnificación x400.
- (B) Fibra nerviosa postganglionar (↓), mostrando las células de Schwann S-100 positivas, emergiendo desde un ganglio y dividiéndose en dos ramas (↔). *Varón, 32 años. Anticuerpos anti-S100.* Magnificación x400.
- (C) Ganglio nervioso, con neuronas enolasa neuronal específica positivas, desde el que se puede seguir la salida de la fibra postganglionar (inmunonegativa) en la que se observan, los núcleos de las células de Schwann contrastados con hematoxilina (↓). *Mujer, 80 años. Anticuerpos anti-enolasa neuronal específica.* Magnificación x400.



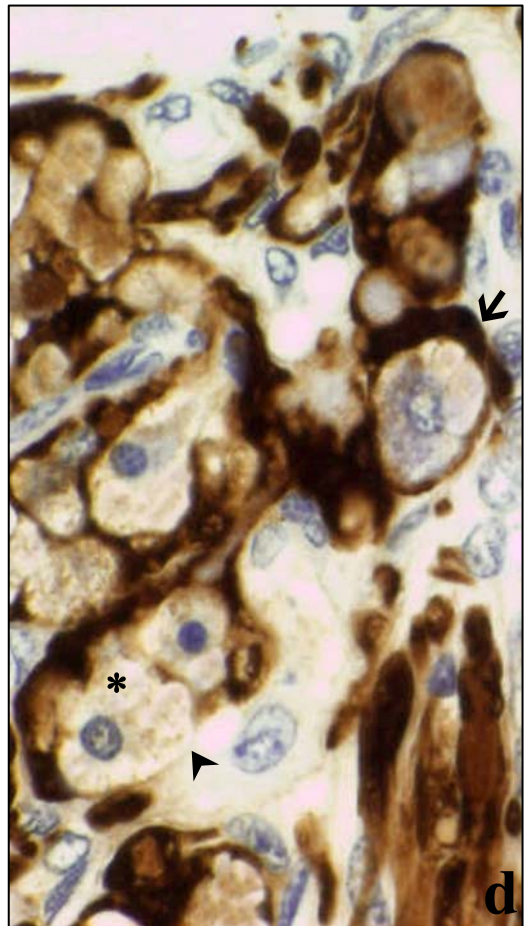
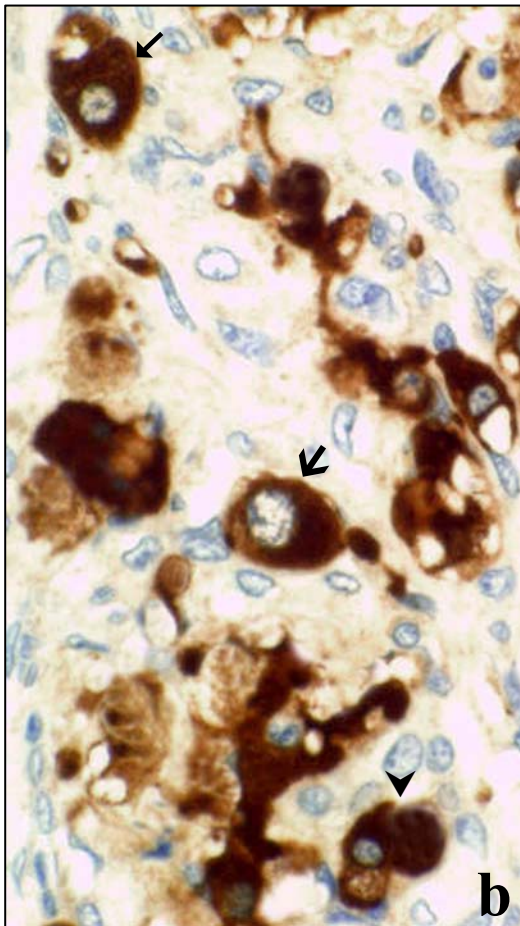
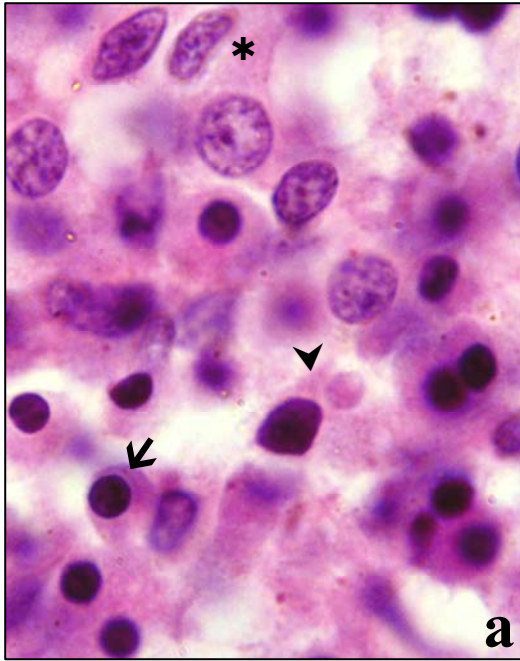
- FIGURA 20** (A) Fibra nerviosa postganglionar ramificándose en la periferia de un lóbulo carotídeo (↓). *Mujer, 54 años. Tícrómico de Martins.* Magnificación x1000.
- (B) Células de Schwann S-100 positivas, marcando el trayecto de un nervio postganglionar, ramificándose entre los nidos celulares contenidos en un lóbulo carotídeo. *Varón, 32 años. Anticuerpos anti-S100.* Magnificación x400.
- (C) Fibra nerviosa (↓) en estrecha proximidad a las células sustentaculares (*inmunopositivas*) que rodean a una célula glómica (*inmunonegativa*), en el interior de un nido celular del parénquima del cuerpo carotídeo, por células sustentaculares. *Mujer, 80 años. Anticuerpos anti-S100.* Magnificación x1000.



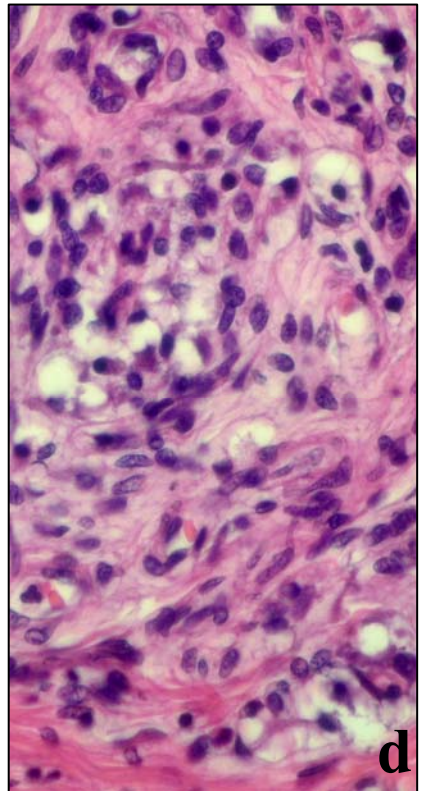
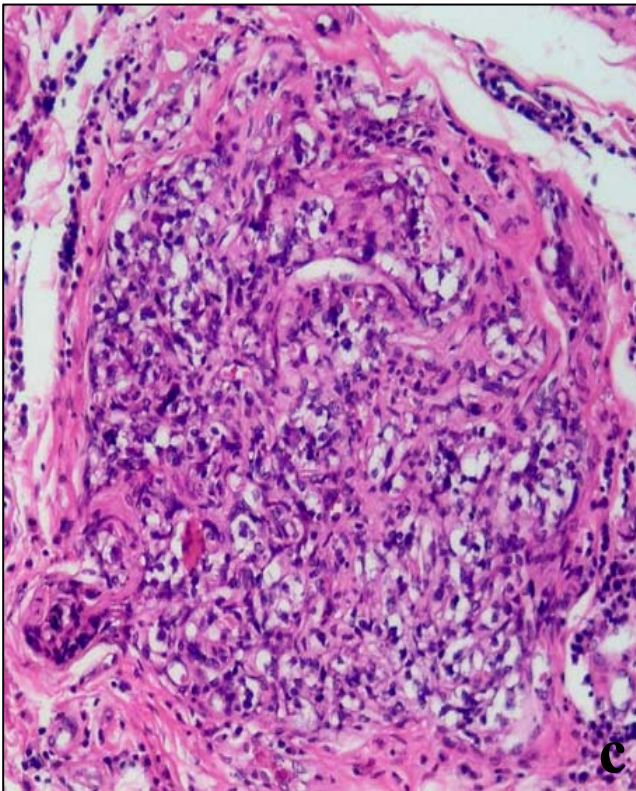
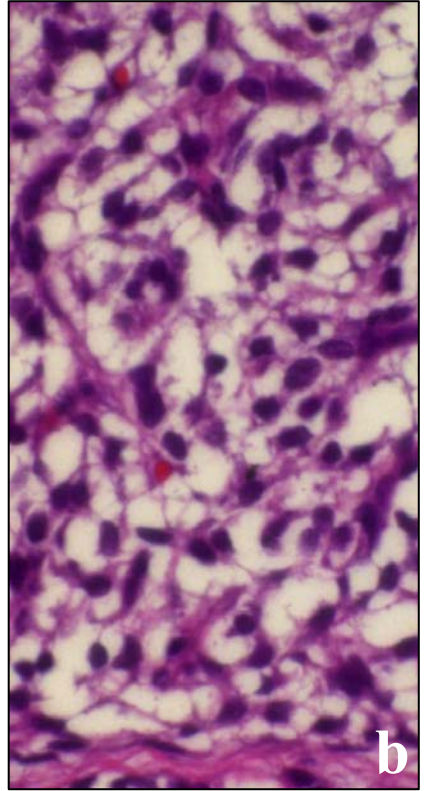
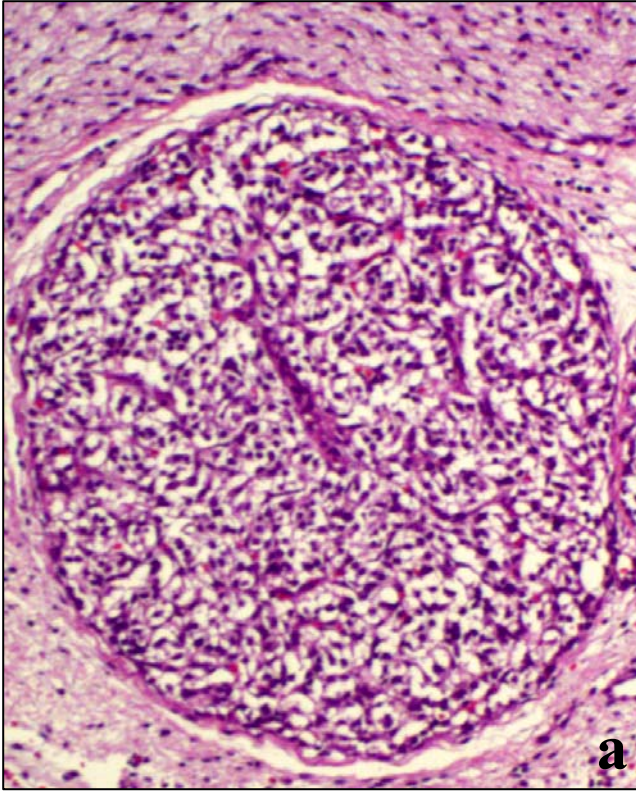
- FIGURA 21** (A) Nido celular del parénquima carotídeo de imagen esférica, debido a la disposición circular que adoptan las células tipo II en la periferia (↓). *Mujer, 54 años. Hematoxilina eosina.* Magnificación x600.
- (B) Cordones celulares mostrando las células glómicas cromogranina positivas. *Varón, 26 años. Anticuerpos anti-cromogranina.* Magnificación x400.
- (C) Cordones celulares S-100 inmunopositivos revelando las células sustentaculares. *Varón, 26 años. Anticuerpos anti-S-100.* Magnificación x400.



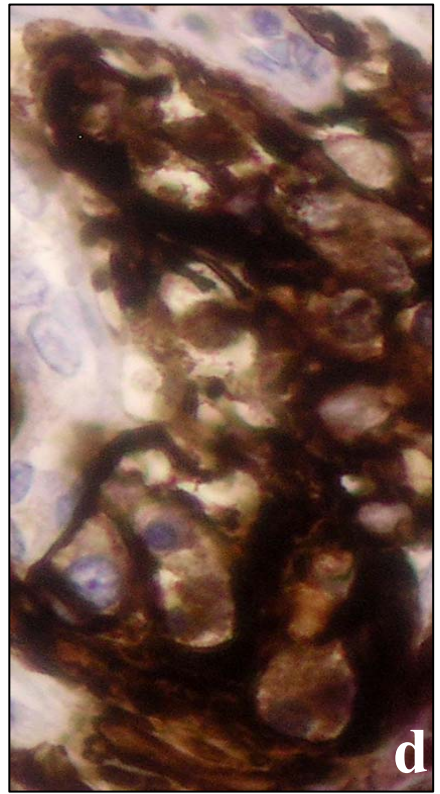
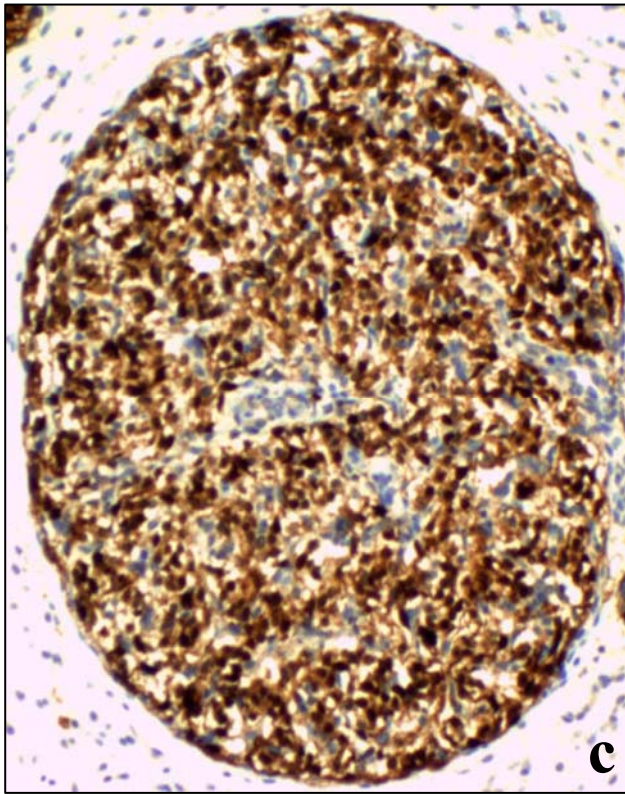
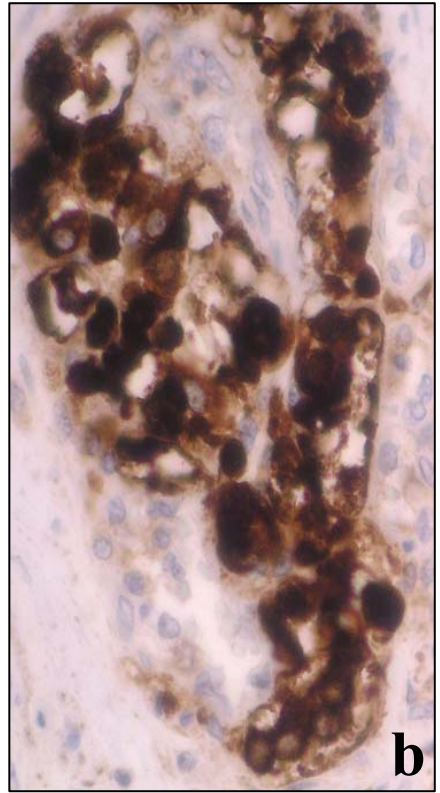
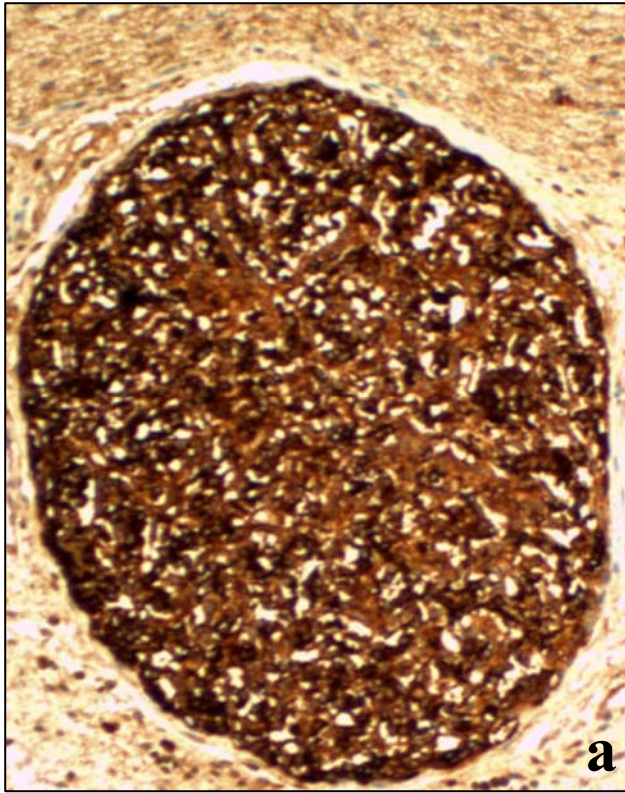
- FIGURA 22** (A) Células glómicas tipo IA, de núcleo claro (*), IB oscuras de núcleo denso grande (➤) y IB pignóticas de núcleo denso pequeño y excéntrico, (⚡) en el interior de un nido celular. *Mujer, 54 años. Hematoxilina eosina.* Magnificación x600.
- (B) Células glómicas tipo IA (⚡) y IB (▼) con reacción citoplasmática intensa frente a la cromogranina. Nótese la presencia de vacuolas citoplasmáticas negativas (↙) *Varón, 26 años. Anticuerpos anti-cromogranina A.* Magnificación x1000.
- (C) Células tipo II mostrando núcleos alargados de cromatina dispersa (⚡). *Mujer, 54 años. Hematoxilina eosina.* Magnificación x600.
- (D) Células tipo I inmunonegativas (*) rodeadas por células tipo II S100 positivas, que envuelven a una, (⚡) o varias células glómicas (◀). *Varón, 26 años. Anticuerpos anti-S-100.* Magnificación x1000.



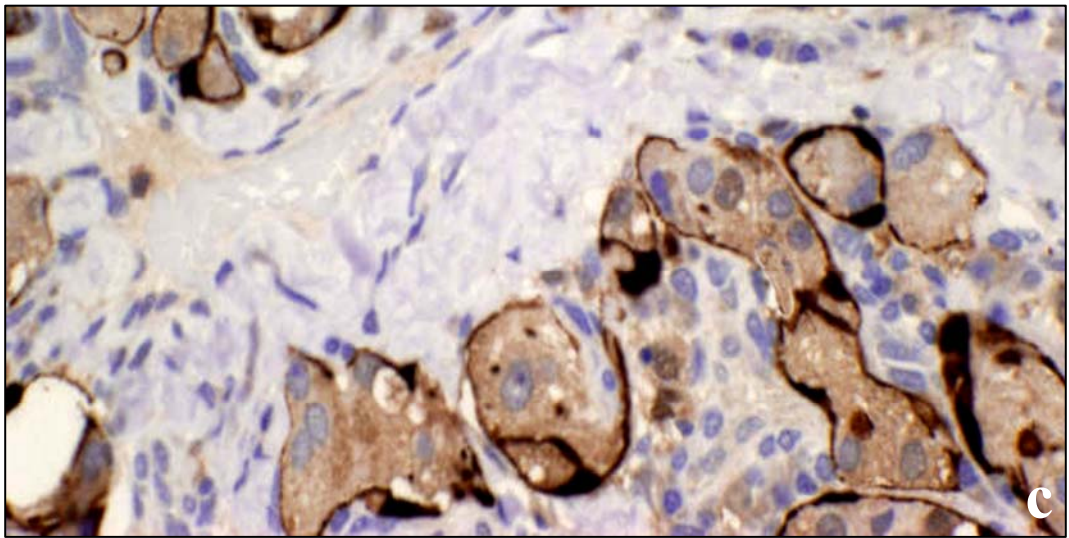
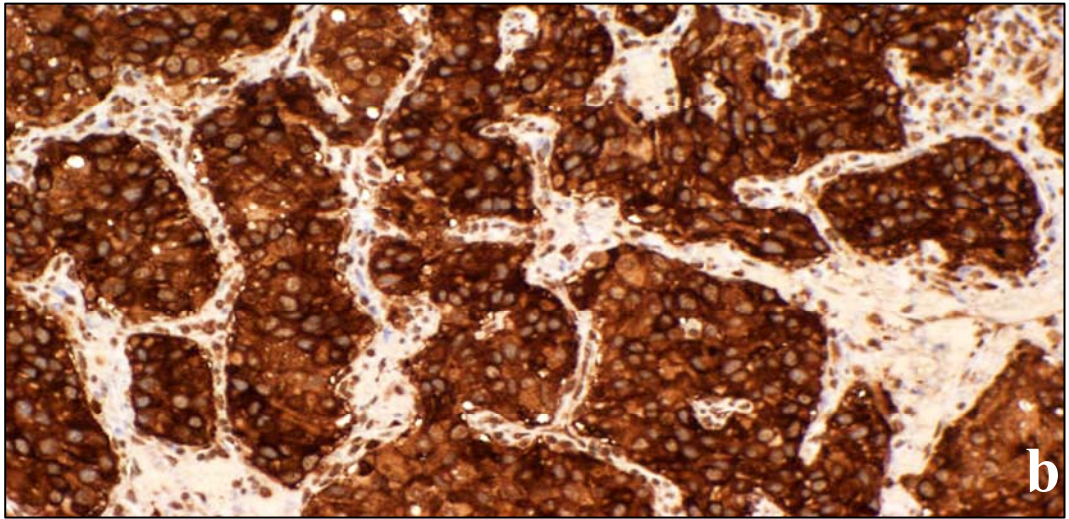
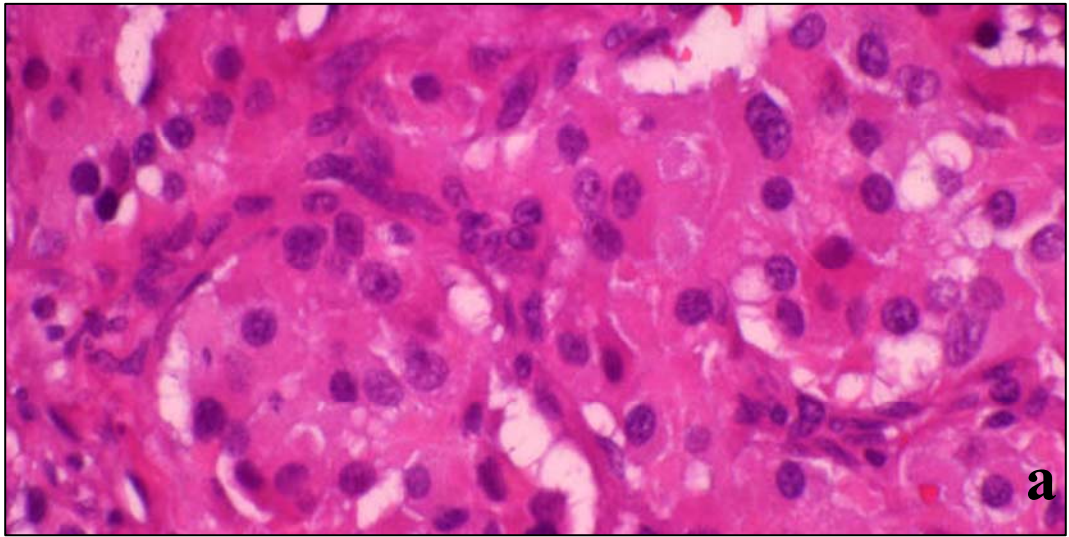
- FIGURA 23** (A) Paraganglio del hilio renal en el que se aprecia la similitud con los lóbulos del cuerpo carotídeo. Nótese la cápsula conjuntiva que delimita al órgano. *Hematoxilina eosina*. Magnificación x100.
- (B) Detalle de los nidos celulares incluidos en el paraganglio de la imagen anterior. *Hematoxilina eosina*. Magnificación x200.
- (C) Lóbulo de un cuerpo carotídeo, delimitado por los tabiques que emiten prolongaciones que rodean a los cordones celulares. *Mujer, 70 años. Hematoxilina eosina*. Magnificación x100.
- (D) Detalle del interior de un nido celular conteniendo las células parenquimatosas tipo I y II, en relación estrecha con filetes nerviosos y capilares sanguíneos. *Mujer, 70 años. Hematoxilina eosina*. Magnificación x200.



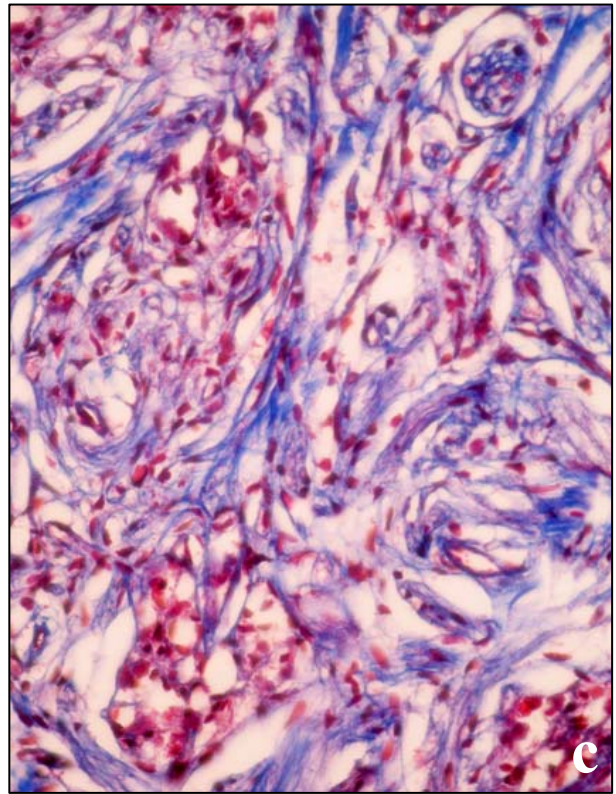
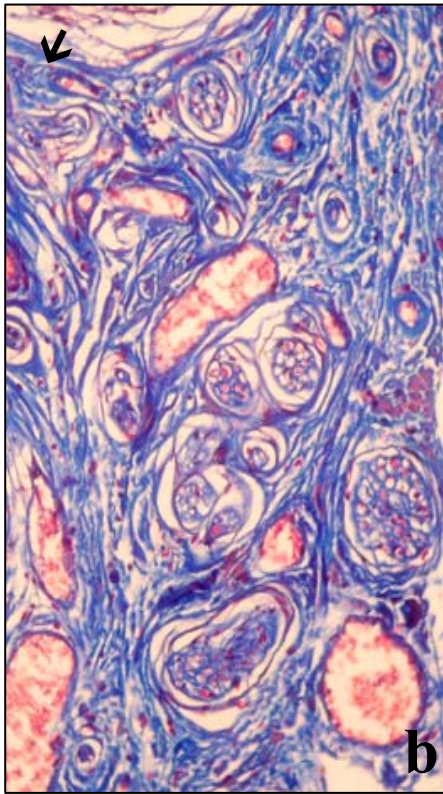
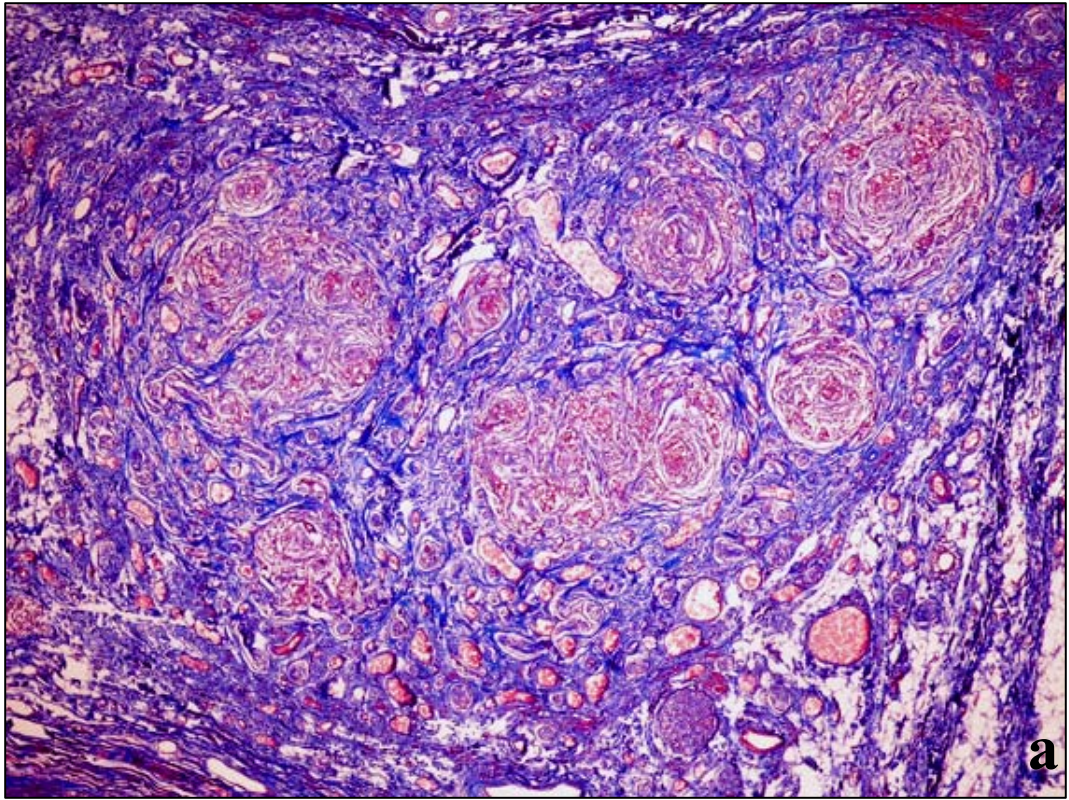
- FIGURA 24** (A) Paraganglio que muestra una reacción positiva frente a la cromogranina A, semejante a la expresada por las células tipo I del cuerpo carotídeo. *Anticuerpos anti-cromogranina A*. Magnificación x100.
- (B) Expresión de cromogranina A, en las células del cuerpo carotídeo. *Mujer, 70 años. Anticuerpos anti-cromogranina A*. Magnificación x100.
- (C) Paraganglio mostrando intensa reacción citoplasmática frente a la proteína S100. *Anticuerpos anti-S100*. Magnificación x200.
- (D) Reacción positiva de las células tipo I glómicas frente a la proteína S100. *Mujer, 70 años. Anticuerpos anti-S100*. Magnificación x400.



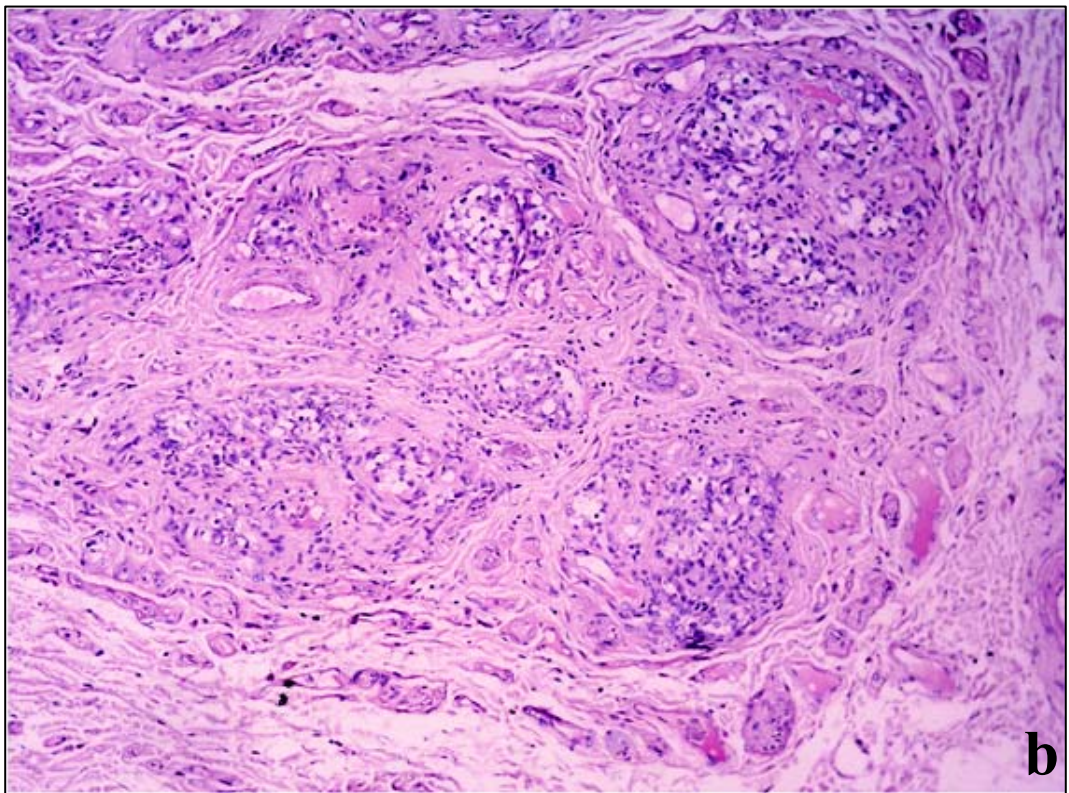
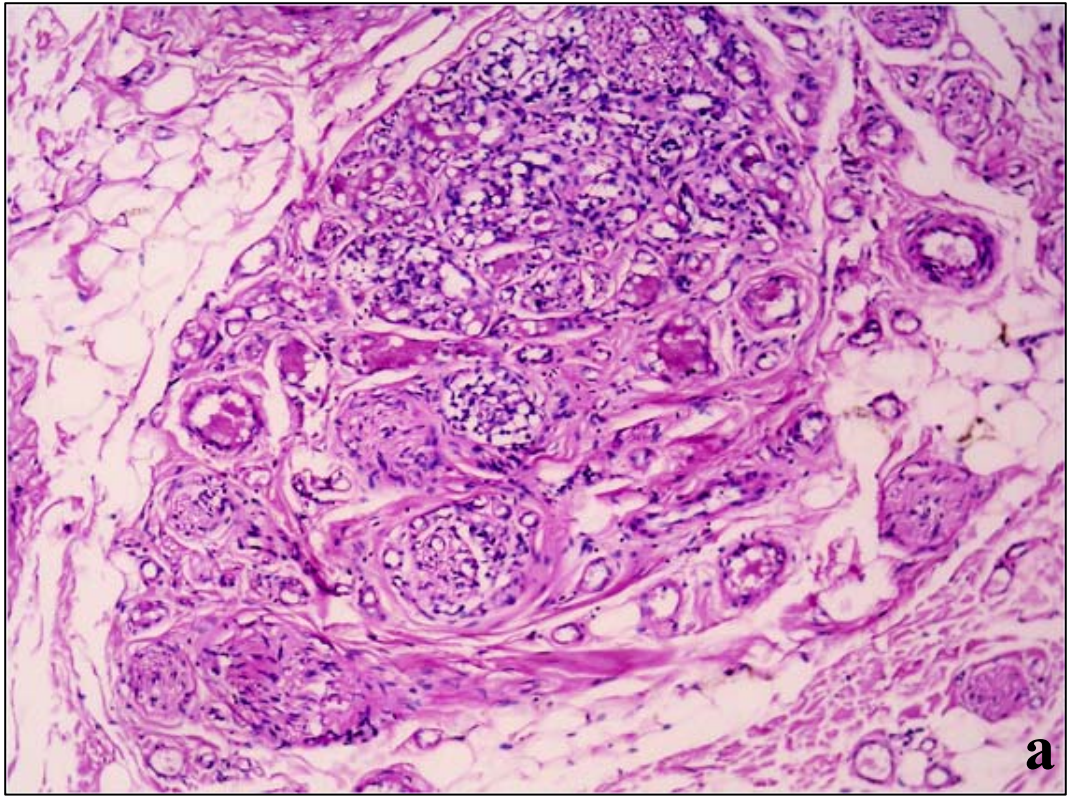
- FIGURA 25** (A) Sección de un tumor glómico mostrando aumento de la celularidad en los nidos carotídeos, y atipia celular. *Hematoxilina eosina*. Magnificación x200.
- (B) Intensa inmunoreacción frente a la cromogranina A, que refleja el aumento de las células glómicas, en el tumor de la figura anterior. *Anticuerpos anti-cromogranina A*. Magnificación x100.
- (C) Células sustentaculares S100 positivas contorneando las células tumorales. *Anticuerpos anti-S100*. Magnificación x400.



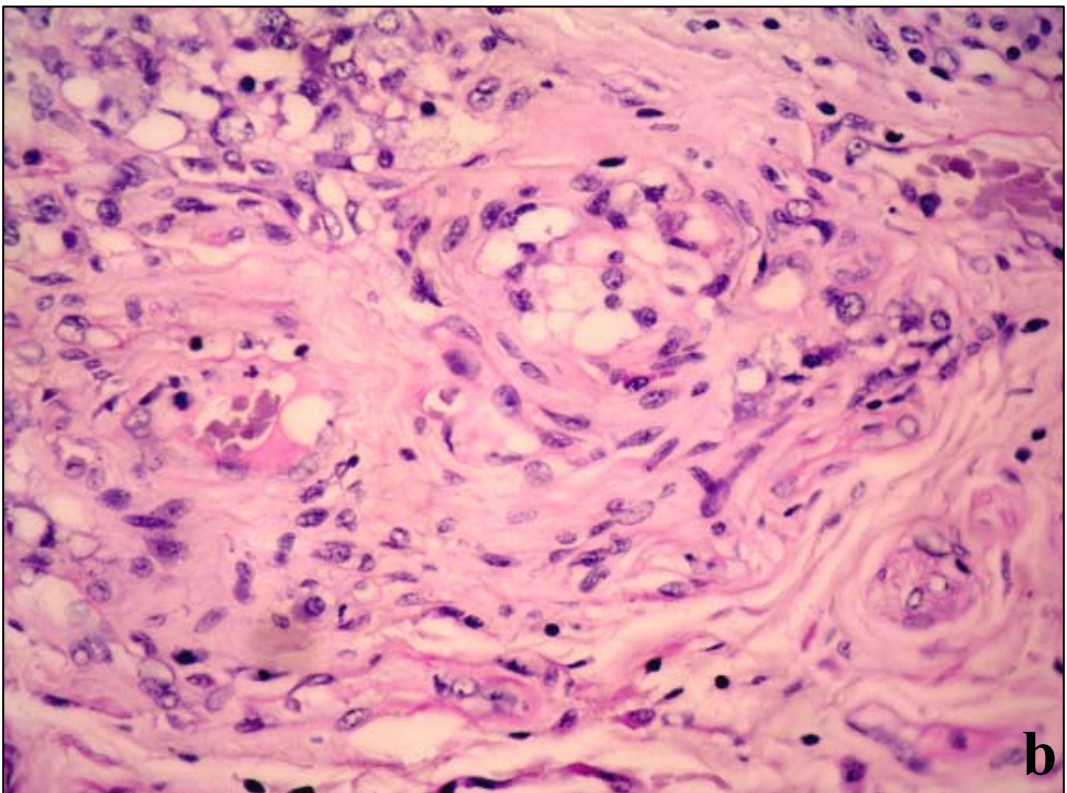
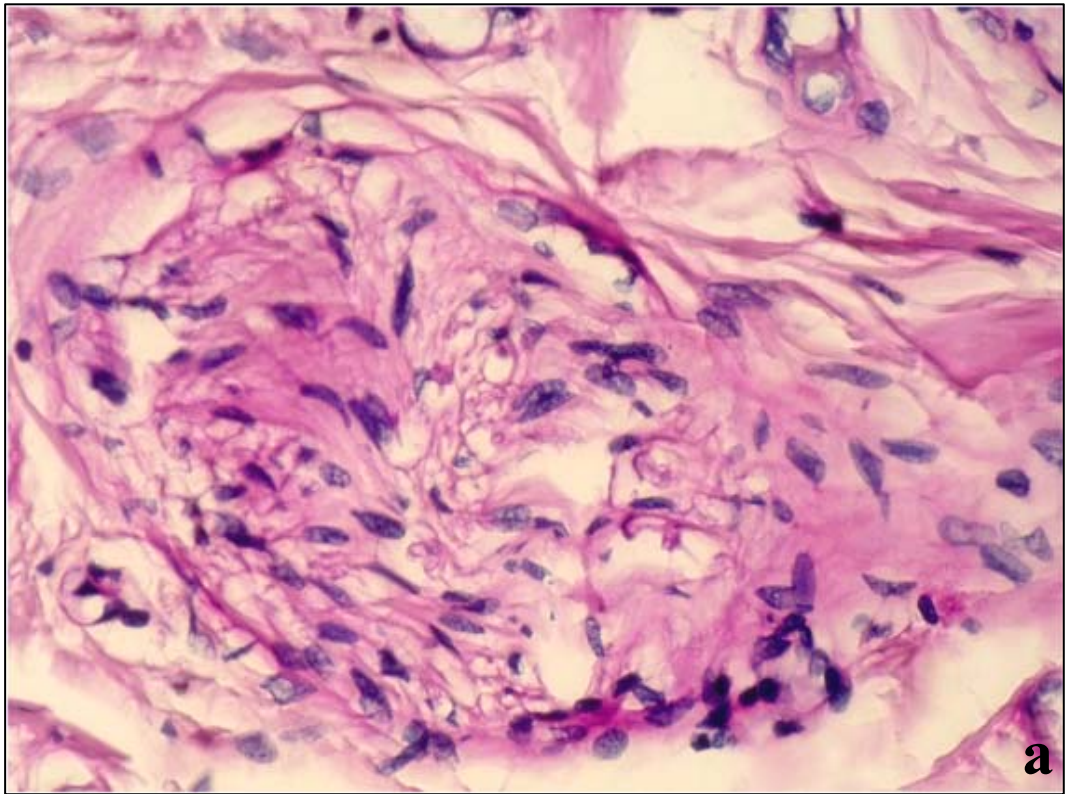
- FIGURA 26** (A) Visión panorámica en la que se observa, un gran aumento del tejido conectivo en todos los niveles del cuerpo carotídeo. *Varón, 86 años. Tricrómico de Martins*. Magnificación x40.
- (B) Detalle de la cápsula conjuntiva y el origen de un tabique interlobular (↙), en los que el intenso color azul revela el incremento del tejido conjuntivo. *Varón, 86 años. Tricrómico de Martins*. Magnificación x200.
- (C) Aumento del tejido conjuntivo entre los nidos celulares de un lóbulo carotídeo. *Varón, 86 años. Tricrómico de Martins*. Magnificación x400.



- FIGURA 27** (A) Visión panorámica de un cuerpo carotídeo en la quinta década de vida, en el que se incrementa el componente PAS positivo de la matriz extracelular del tejido conjuntivo (*comparar con figuras 8a y 9a y c*). *Mujer, 54 años. PAS. Magnificación x40.*
- (B) Cuerpo carotídeo en el que se observa la mayor cantidad de glucoproteínas PAS positivas, respecto a etapas previas de la vida (*comparar con figuras 8a y 9a y c y 27a*). *Mujer, 80 años. PAS. Magnificación x100.*



- FIGURA 28** (A) Nido celular en el interior de un lóbulo carotídeo, que muestra un incremento notable de las glucoproteínas de la matriz extracelular conectiva. *Mujer, 80 años. PAS. Magnificación x100.*
- (B) Progresiva sustitución del parénquima celular de un lóbulo carotídeo por material amorfo PAS positivo. *Mujer, 80 años. PAS. Magnificación x400.*



- FIGURA 29** (A) Visión panorámica que muestra el aumento del colágeno IV en torno a las láminas basales y cubiertas conectivas de vasos sanguíneos, nervios y ganglios nerviosos del cuerpo carotídeo. Nótese como la cápsula y tabiques interlobulares son inmunonegativos. *Varón, 86 años. Anticuerpos anti-colágeno IV*. Magnificación x40.
- (B) Detalle de un lóbulo en el que se observa el depósito intenso de colágeno IV, en las cubiertas conectivas de las estructuras que lo recorren. *Varón, 86 años. Anticuerpos anti-colágeno IV*. Magnificación x100.

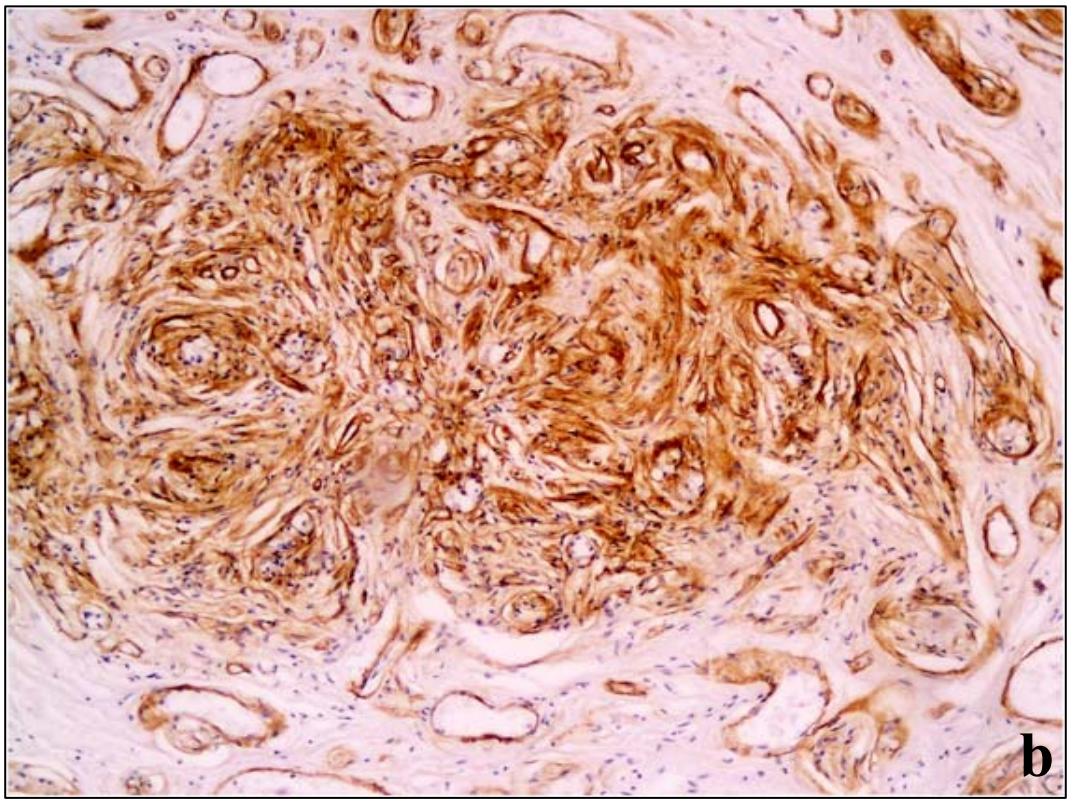
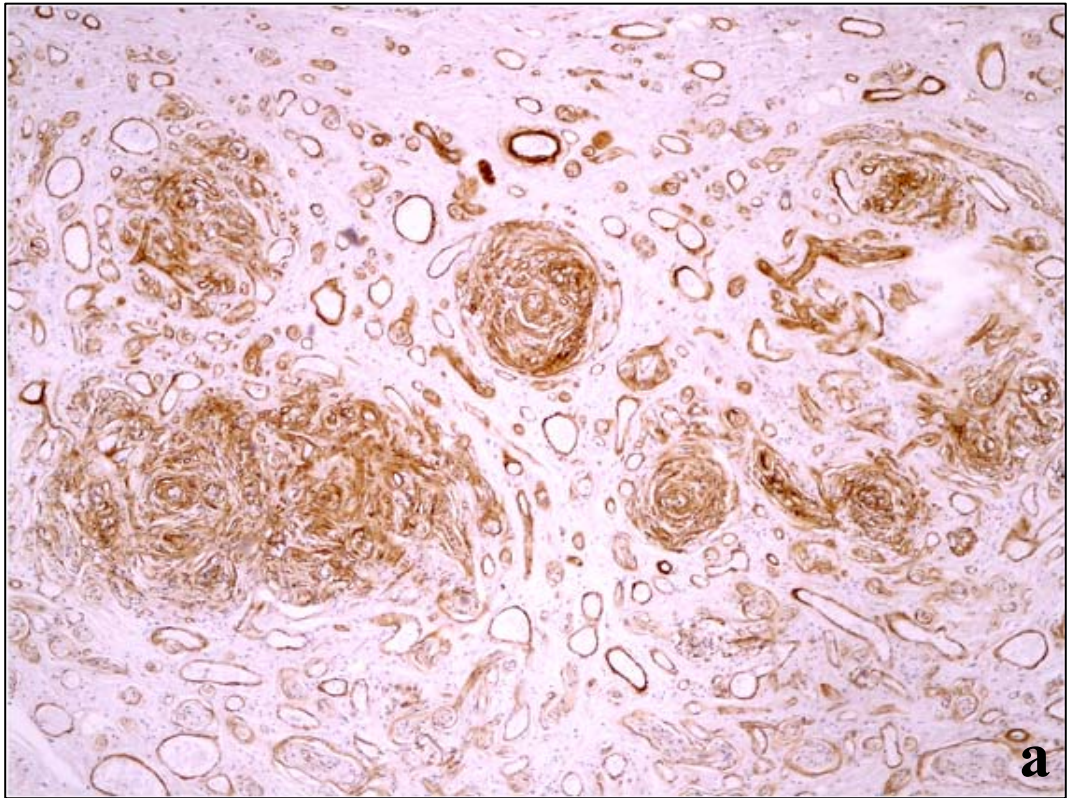


FIGURA 30 (A) Disposición del depósito de colágeno en torno a las estructuras conjuntivas, que rodean los vasos (*) y nervios (⚡) incluidos en el parénquima del cuerpo carotídeo. *Varón, 86 años. Anticuerpos anti-colágeno IV. Magnificación x400.*

(B) Organización del colágeno IV en láminas concéntricas, a modo de capas de cebolla, circundando los nidos celulares carotídeos (► ◄). *Varón, 86 años. Anticuerpos anti-colágeno IV. Magnificación x400.*

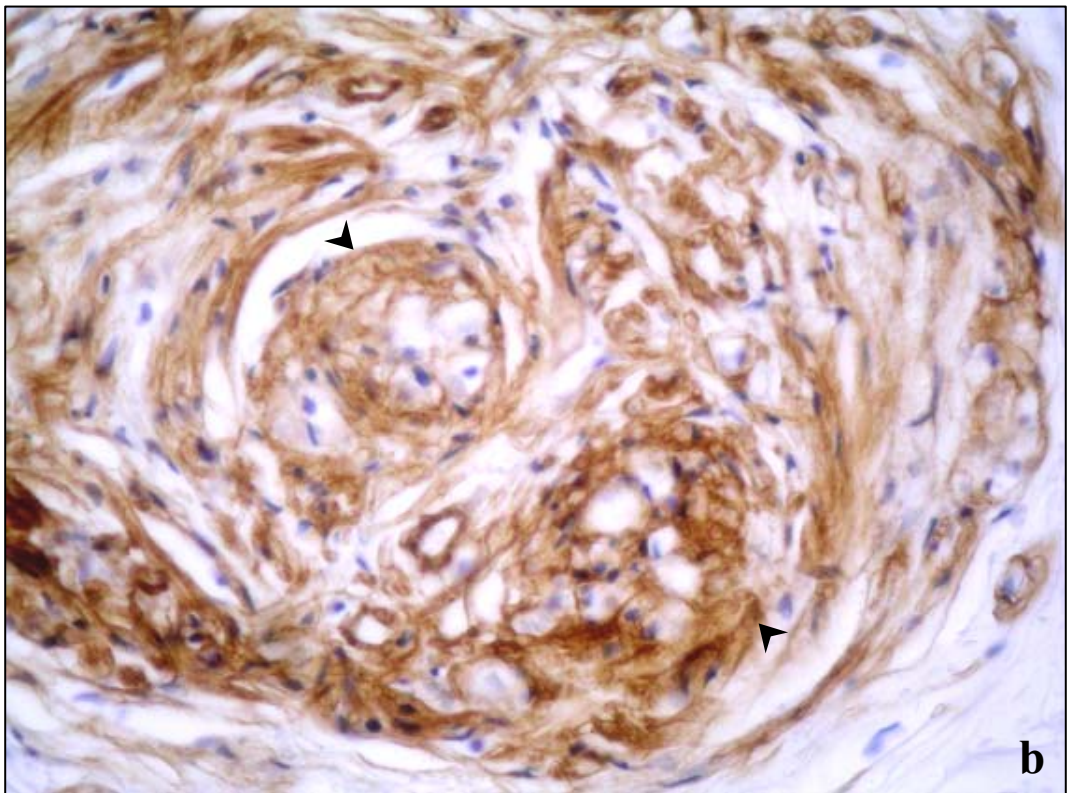
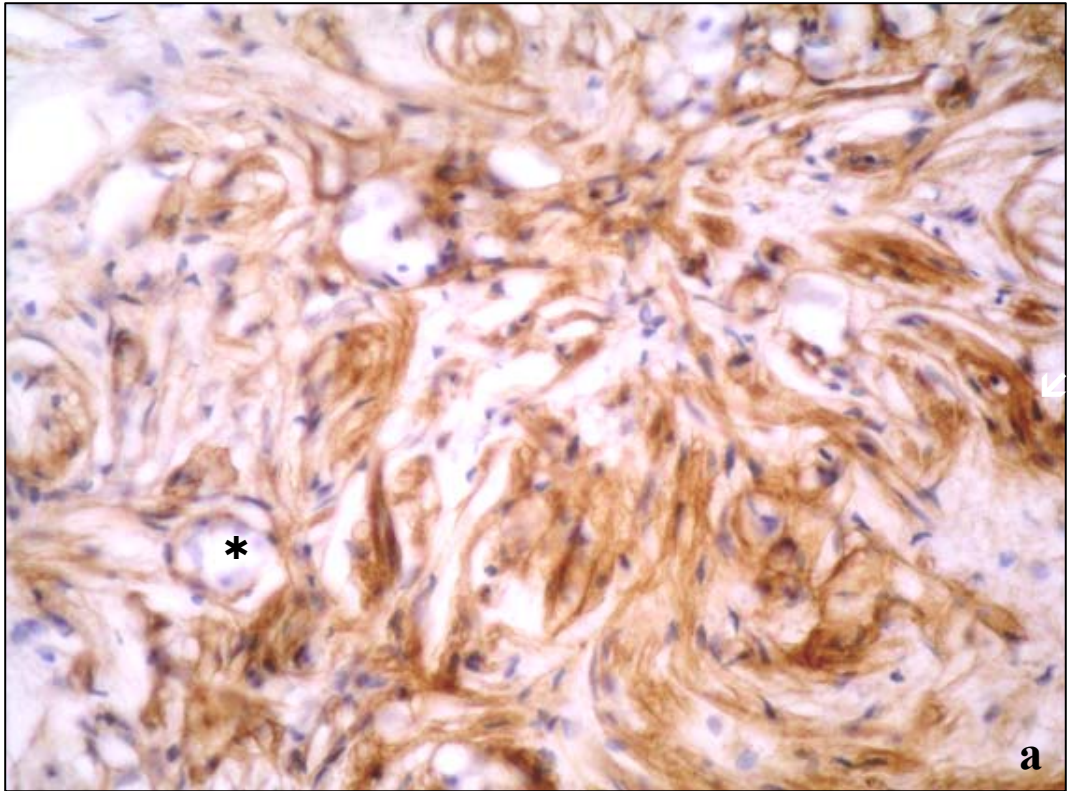


FIGURA 31 (A y C) Visión panorámica (A) y detalle (C) de la abundante vascularización en todos los niveles del cuerpo carotídeo en la primera mitad de la vida. *Varón, 26 años. Tricrómico de Martins.* Magnificaciones x40 y x200.

(B y D) Drástica reducción de la vascularización con el envejecimiento visible en esta sección transversal, general (B) y detalle, (D) correspondiente a la octava década de vida. *Varón, 82 años. Tricrómico de Martins.* Magnificaciones x40 y x200.

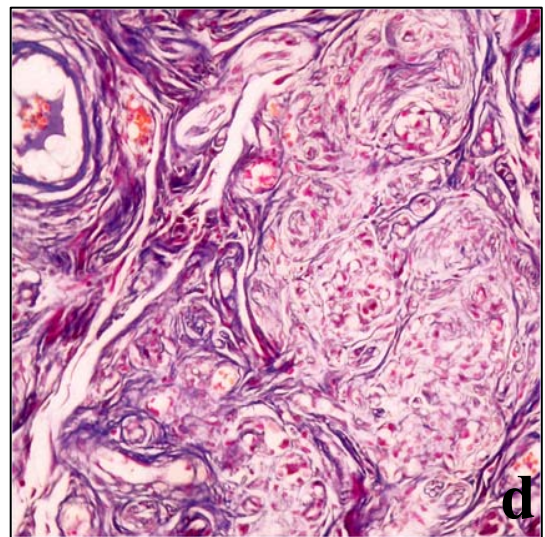
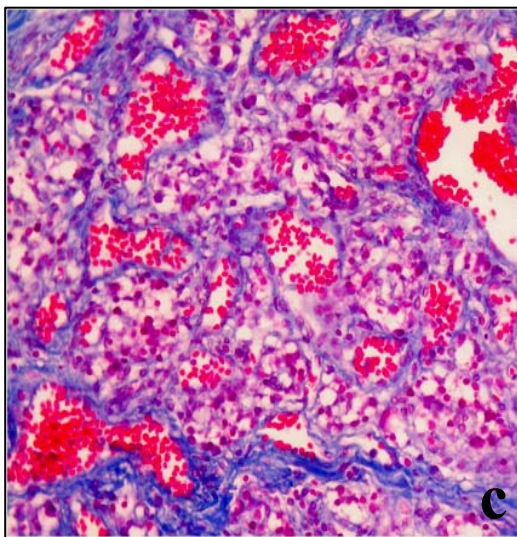
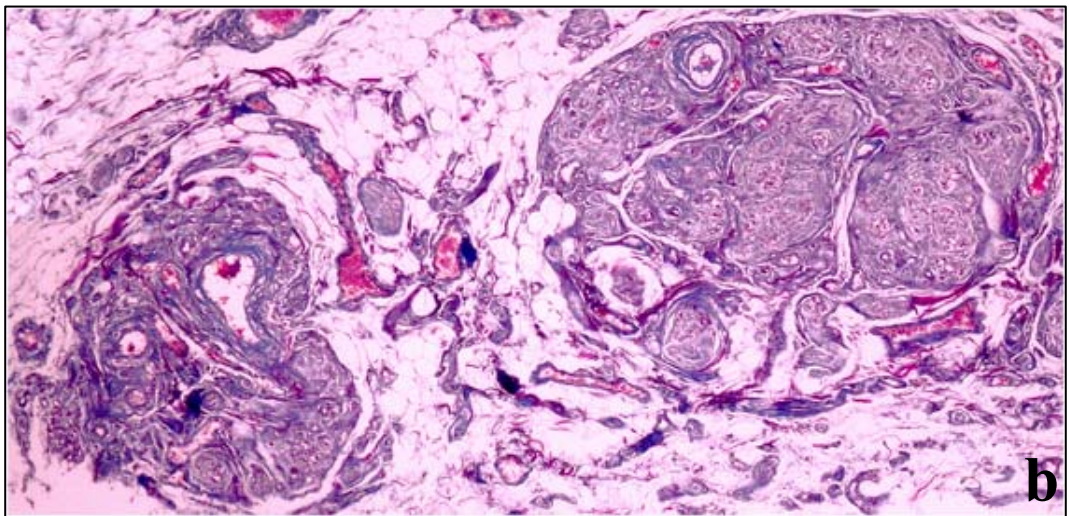
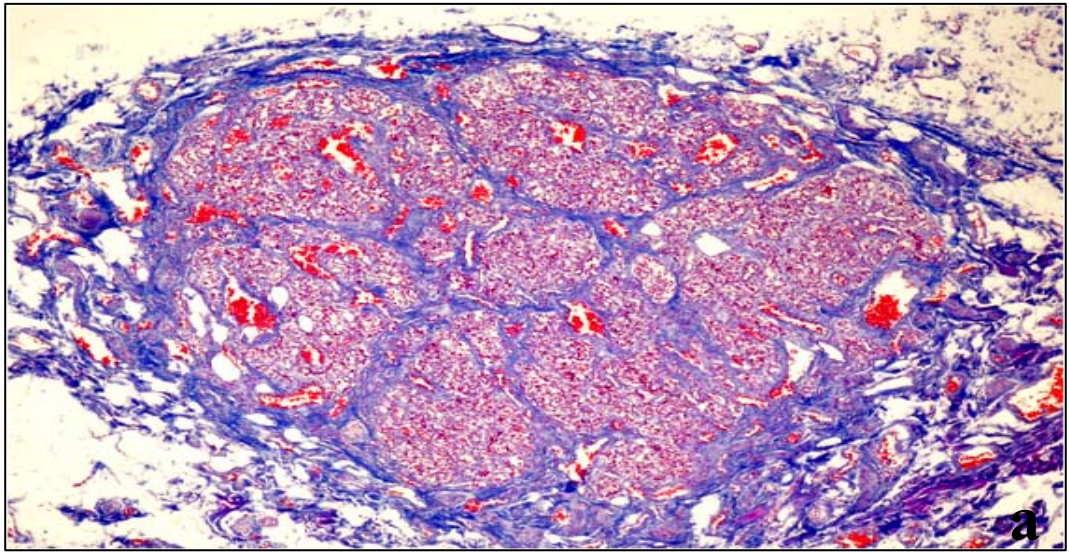
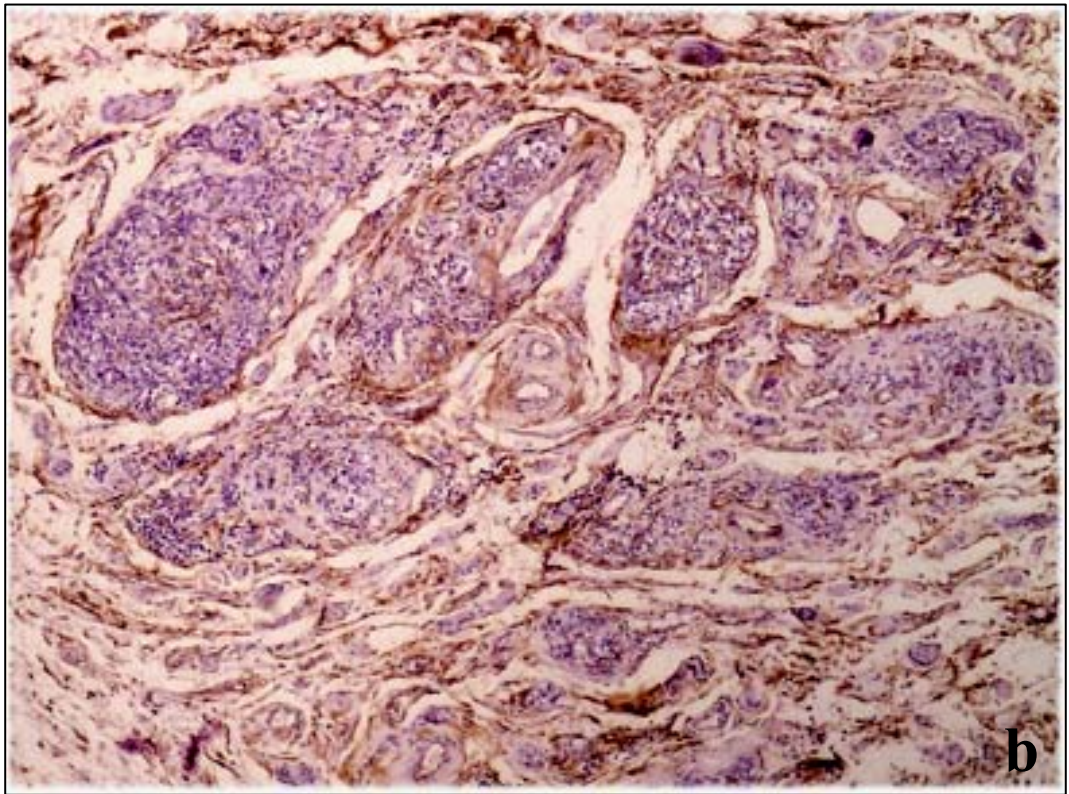
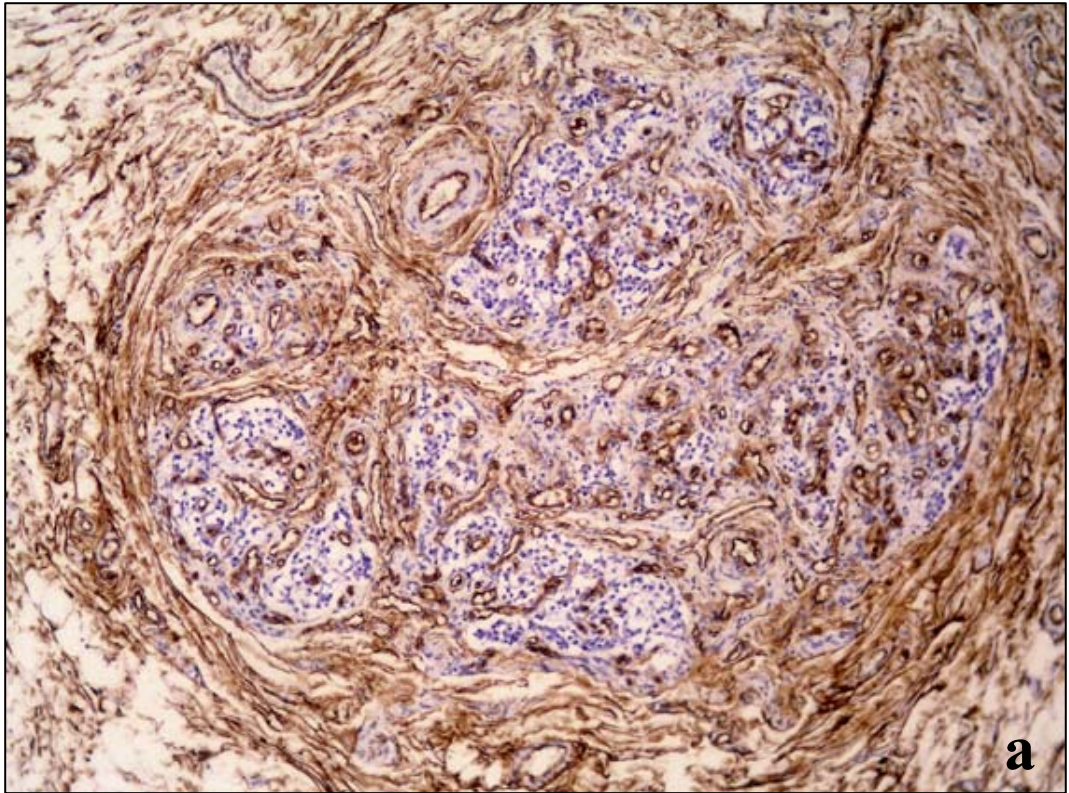


FIGURA 32 (A) Inmuno reacción CD34 fuertemente positiva, mostrando la abundante vascularización que alcanza todos los niveles del cuerpo carotídeo en las primeras décadas de la vida. *Varón, 20 años. Anticuerpos anti-CD34*. Magnificación x100.

(B) Notable reducción de la vascularización de un cuerpo carotídeo, demostrativa del comportamiento del órgano a partir de la sexta década. *Mujer, 80 años. Anticuerpos anti-CD34*. Magnificación x100.



- FIGURA 33** (A) Pequeños nervios intralobulares, tangenciales a los tabiques interlobulares, que discurren serpenteantes entre los cestos celulares, en la periferia de las células envoltentes. *Varón, 32 años. Anticuerpos anti-S100.* Magnificación x400.
- (B) Nervios enolasa positivos discurren en trayectos rectilíneos en el interior de un pequeño lóbulo carotídeo. *Varón, 20 años. Anticuerpos anti-enolasa neuronal específica.* Magnificación x400.
- (C) Aspecto fragmentado de numerosos filetes nerviosos intralobulares, marcados con anticuerpos antienolasa. Nótese la disposición en capas concéntrica, en torno a un cesto celular degenerado que adoptan. *Varón, 86 años. Anticuerpos anti-enolasa neuronal específica.* Magnificación x400.

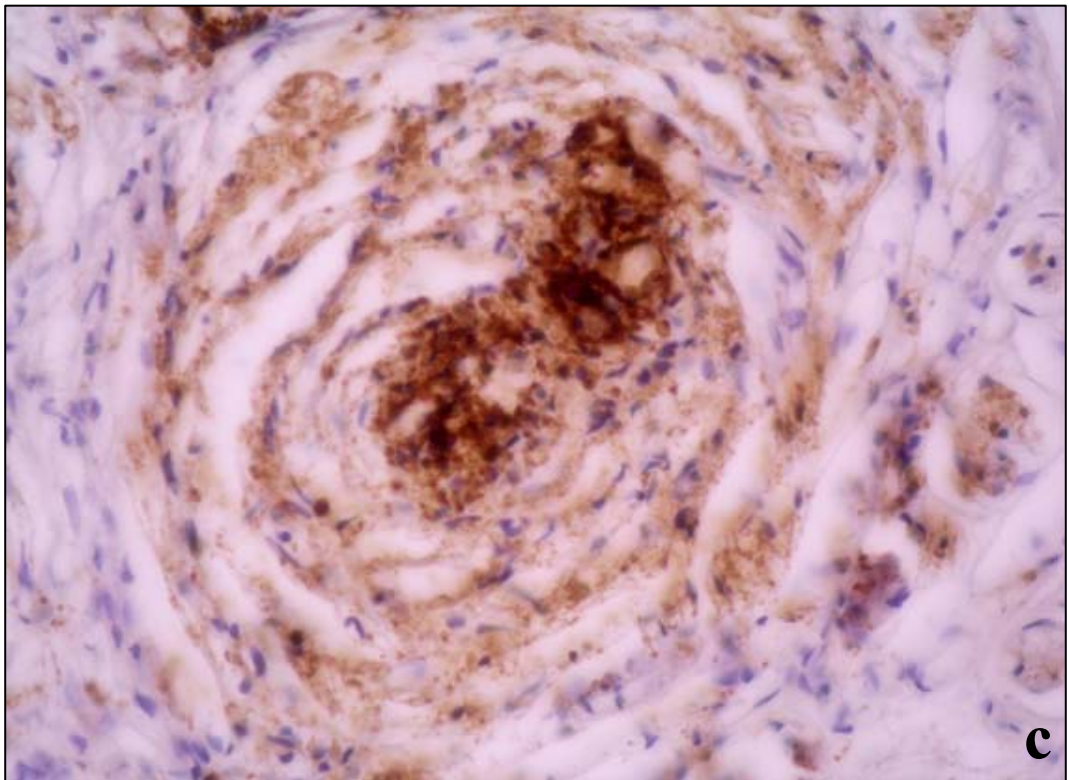
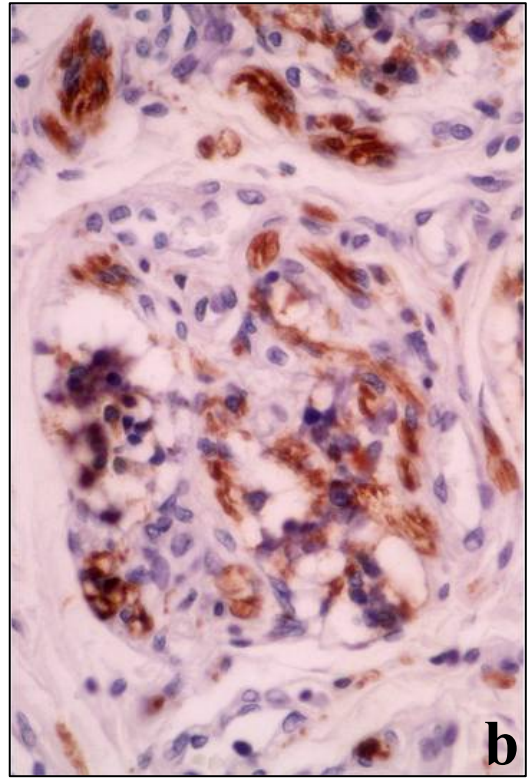
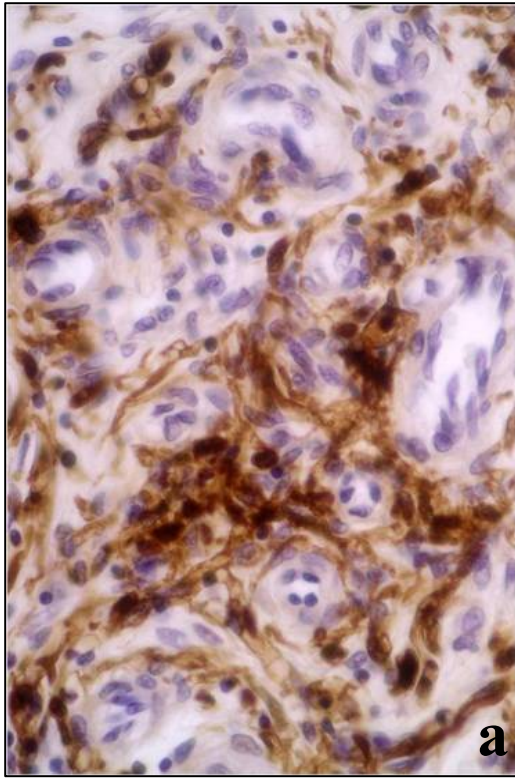


FIGURA 34 (A) Nervio S100 inmunopositivo incluido en un tabique interlobular, que muestra una estructura compacta, sin soluciones de continuidad. *Varón, 33 años. Anticuerpos anti-S100*. Magnificación x400.

(B) Nervio interlobular, marcado con anticuerpos anti-enolasa, mostrando una distribución discontinua pero compacta del inmunomarcaje. *Mujer, 80 años. Anticuerpos anti-enolasa neuronal específica*. Magnificación x400.

(C) Intensa fragmentación del inmunomarcaje que adopta un aspecto punteado, en un nervio interlobular. *Varón, 86 años. Anticuerpos anti-enolasa neuronal específica*. Magnificación x400.

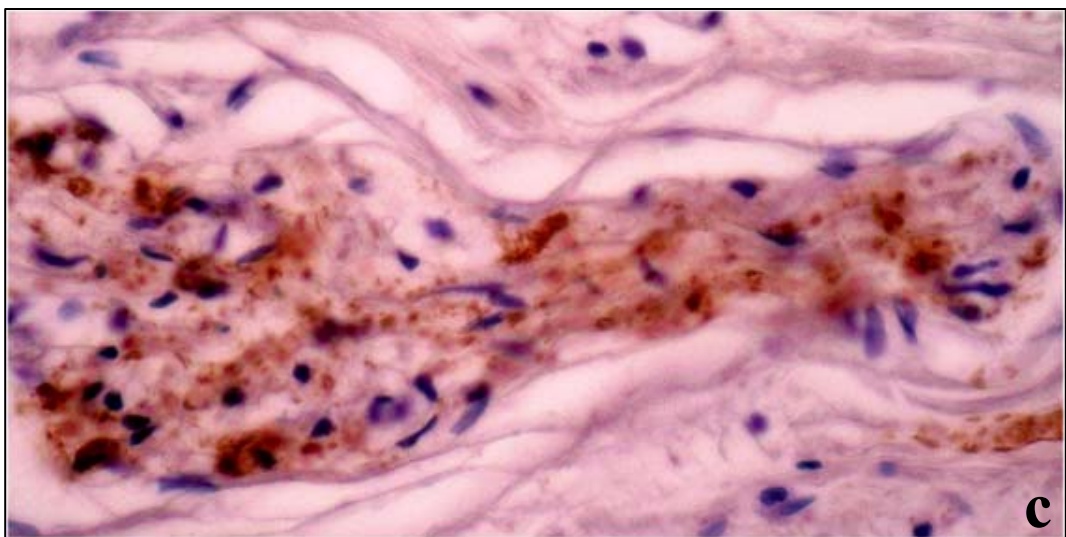
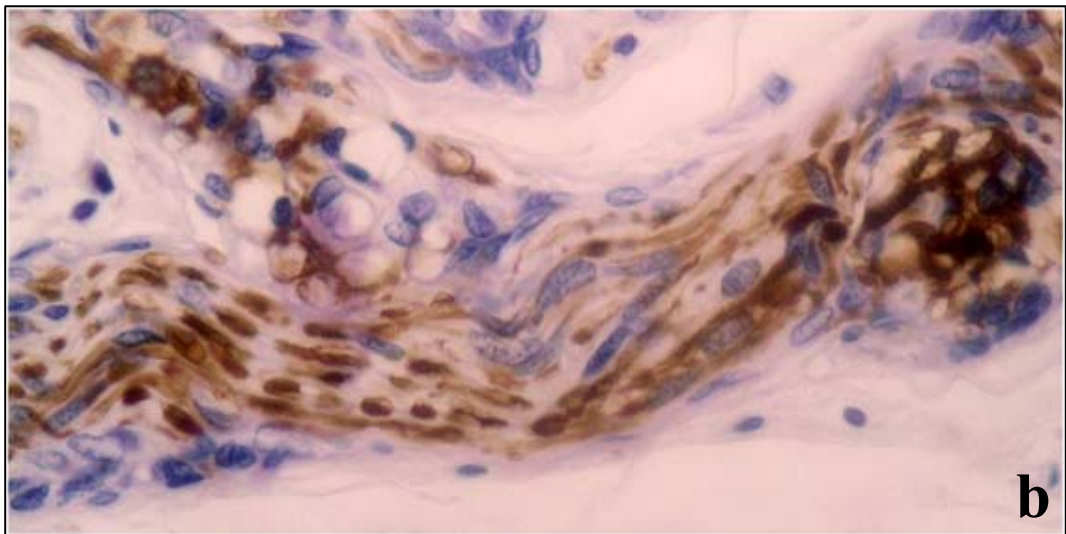
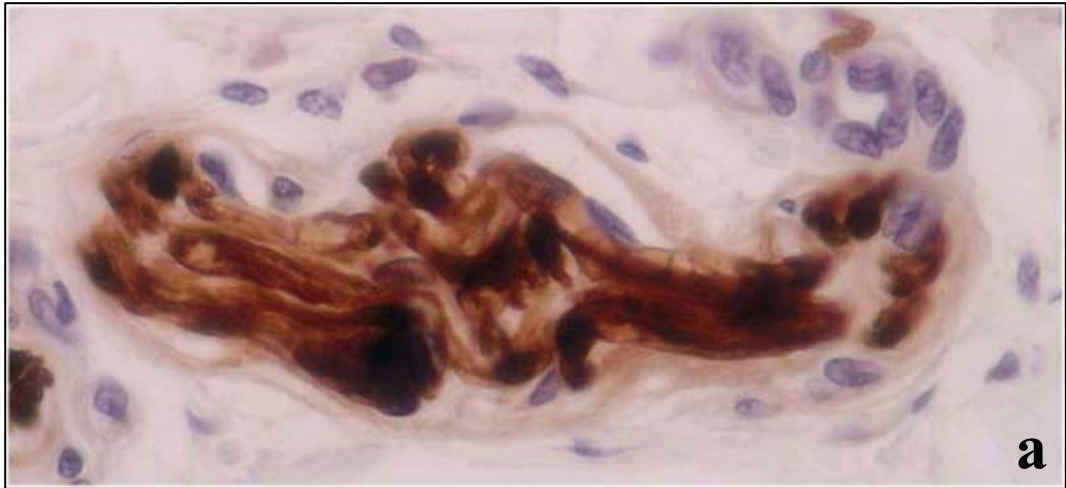


FIGURA 35 (A-C) Inmuno reacción cromogranina A fuertemente positiva en un cuerpo carotídeo (A), lóbulo (B) y nido celular, (C) que indica la presencia de numerosas células tipo I, en individuos con edades comprendidas entre la segunda y tercera décadas. *Varones de 26 (A), 32 (B) y 20 (C) años. Anticuerpos anti-cromogranina A.* Magnificaciones: x40, x100 y x400, respectivamente.

(D-F) Notable reducción de las células glómicas con el aumento de la edad, tanto a nivel del conjunto del cuerpo carotídeo (D), como de los lóbulos (E) y nidos celulares (F). *Mujeres de 70 (D) y 80 (E y F) años. Anticuerpos anti-cromogranina A.* Magnificaciones: x40, x100 y x400, respectivamente.

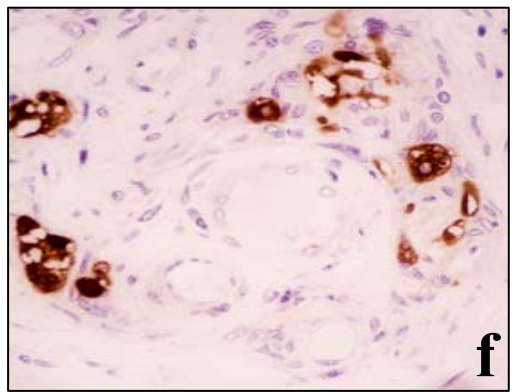
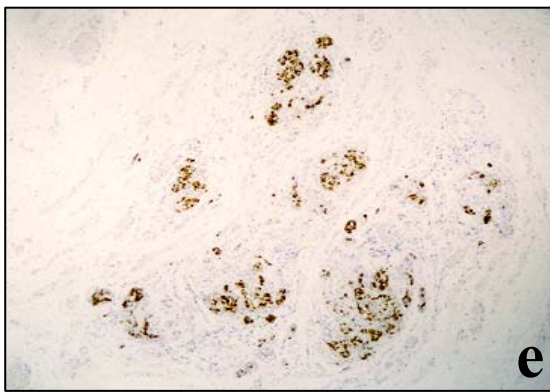
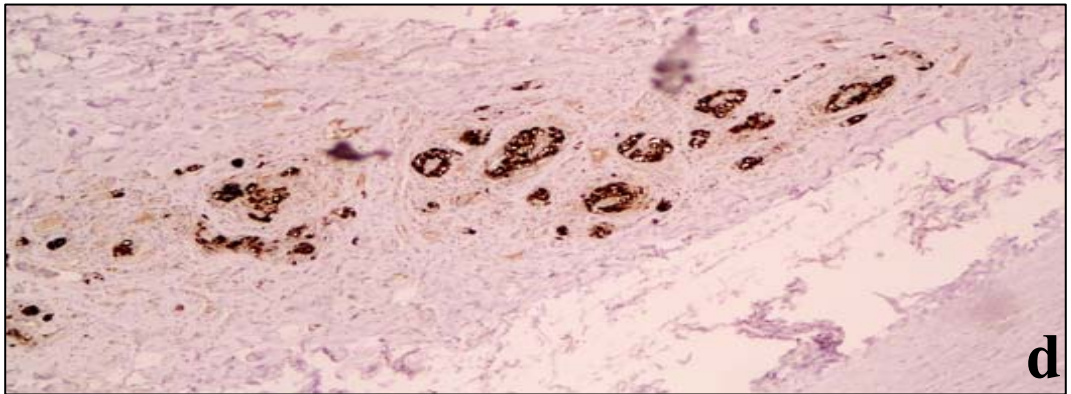
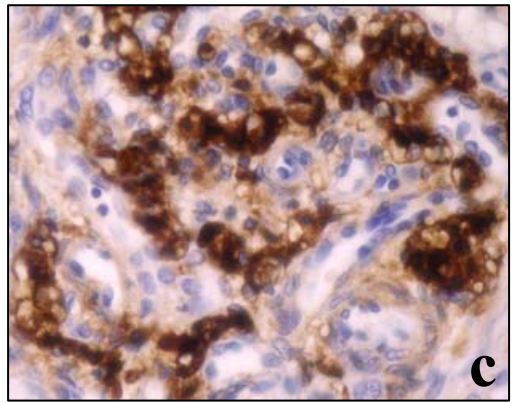
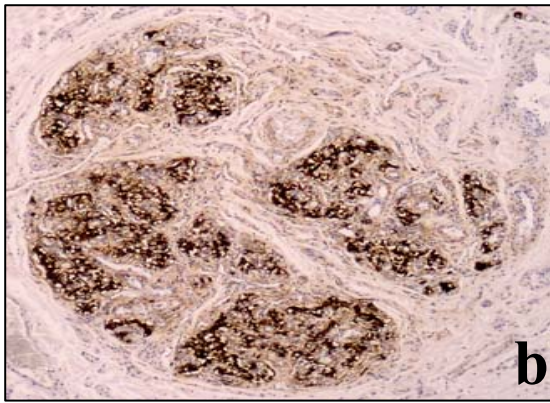
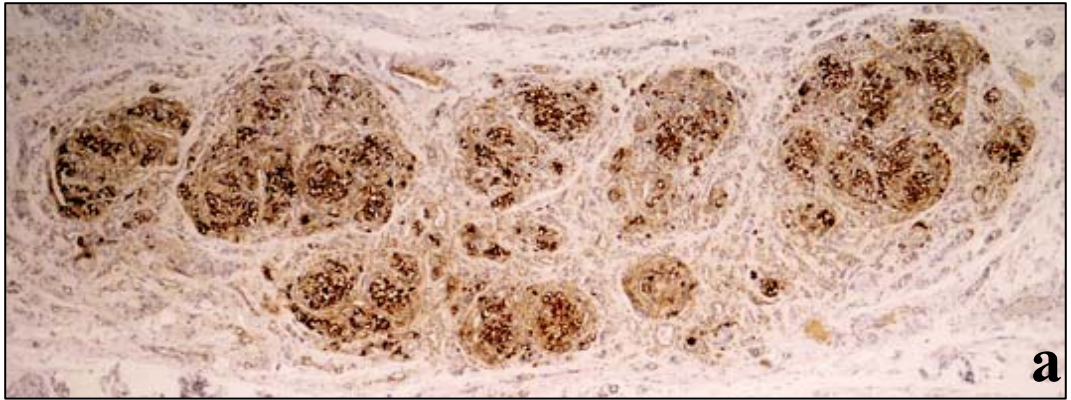


FIGURA 36 Nidos celulares rodeados por células sustentaculares que envuelven un número variable de células glómicas. Nervios rodeando a un nido celular carotídeo, adoptando una disposición concéntrica superficialmente a las células tipo II. *Mujer, 80 años. Anticuerpos anti-S100.* Magnificación x400.

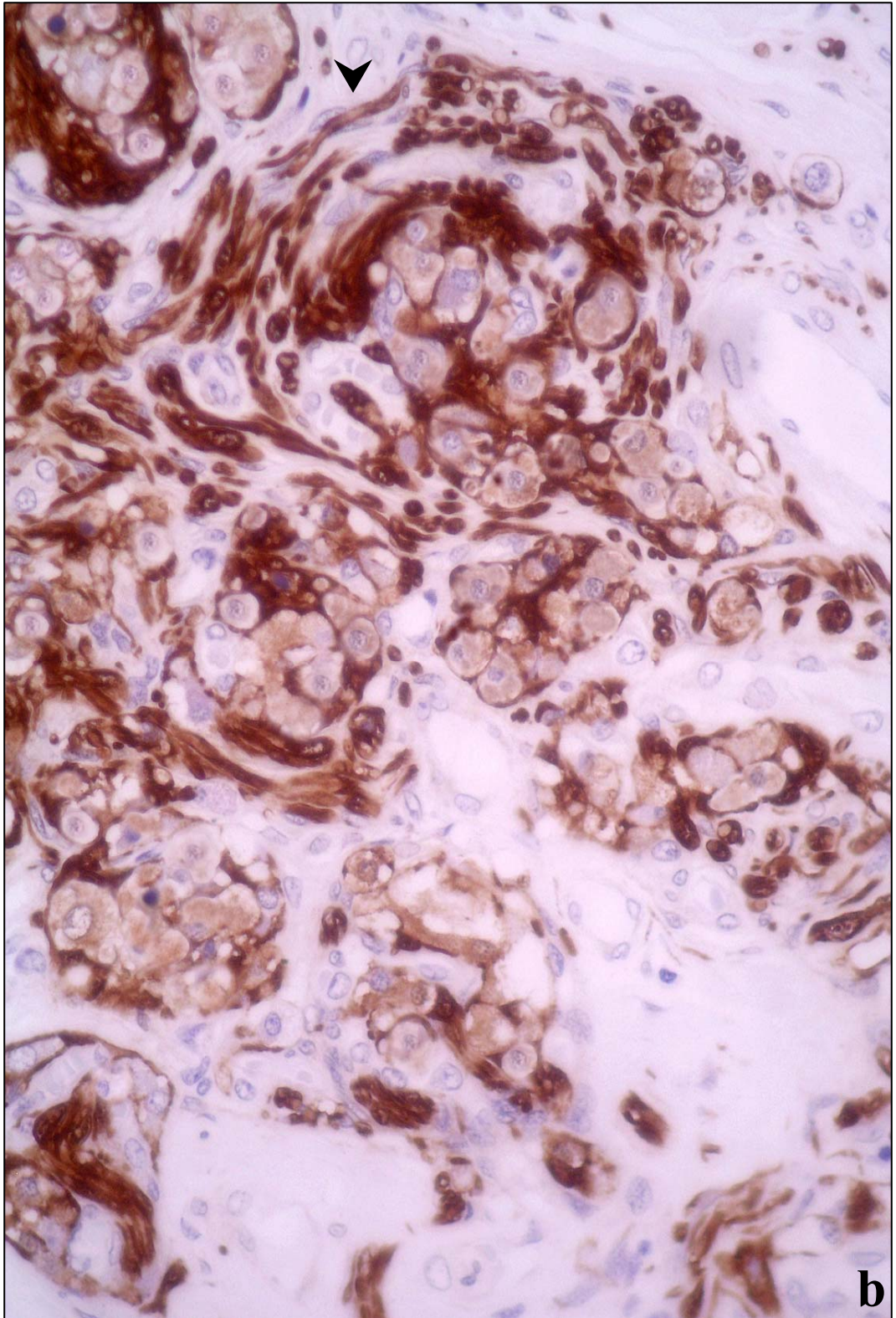
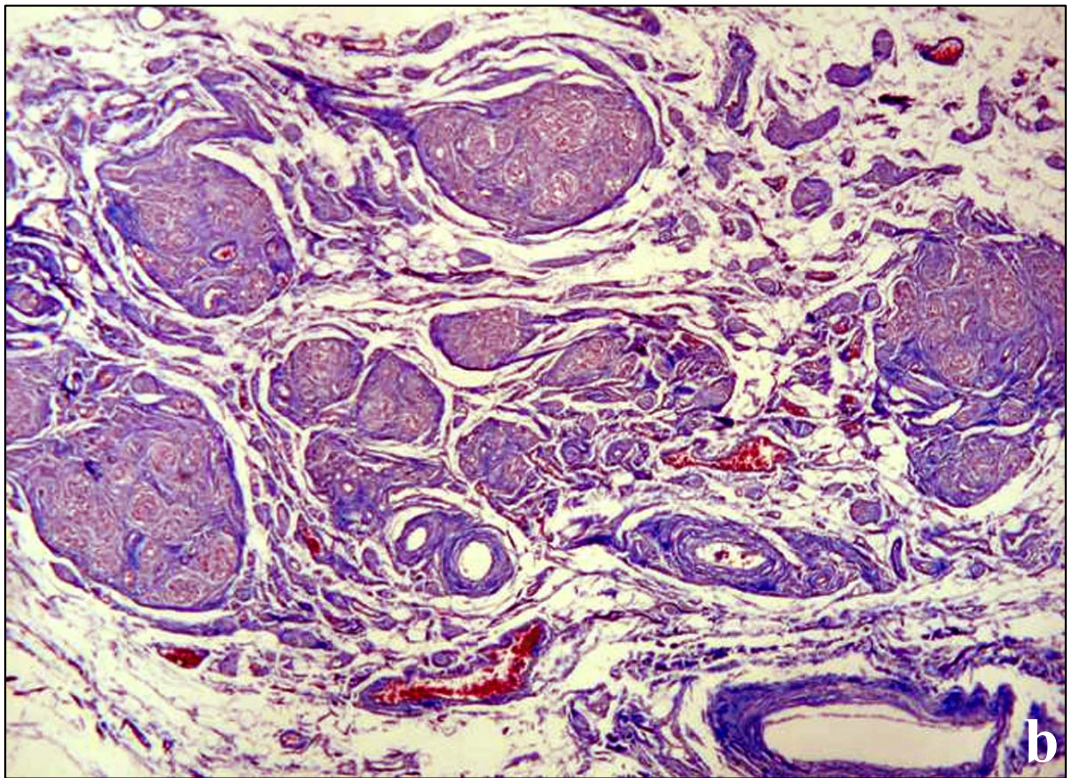
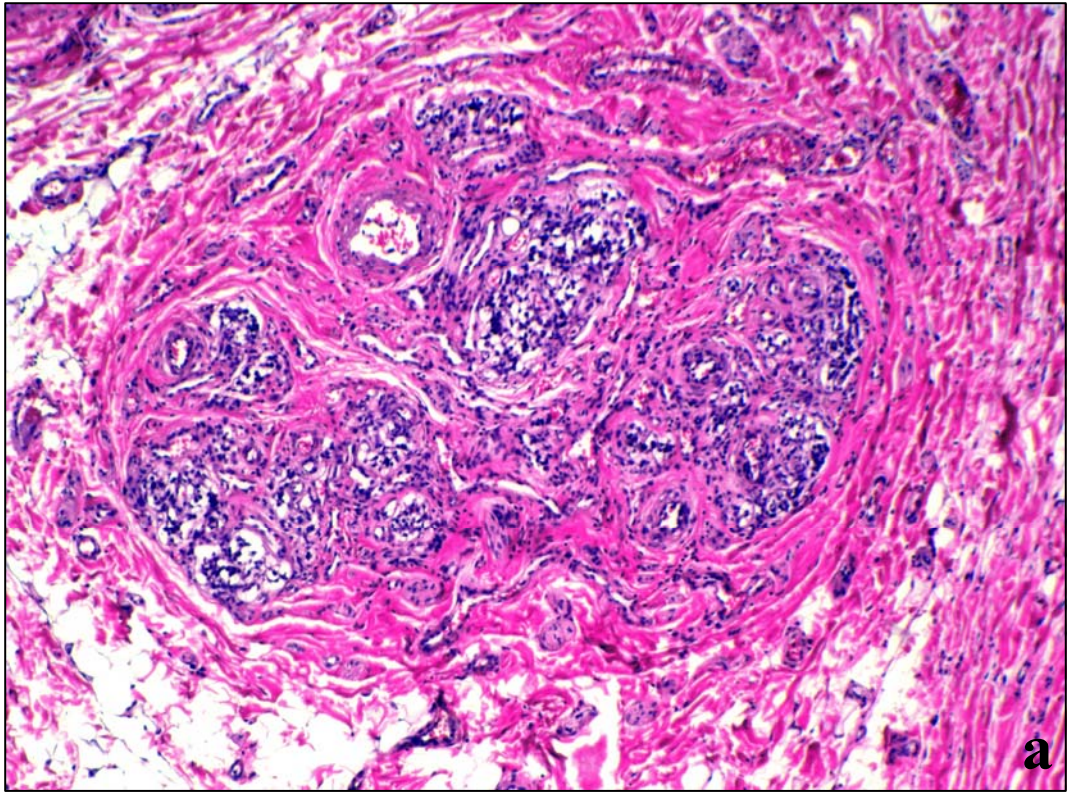


FIGURA 37 (A) Cuerpo carotídeo de un individuo de la segunda década de la vida, en el que se observa su estructura compacta y bien delimitada del entorno, por la presencia de la cápsula. *Varón, 20 años. Hematoxilina eosina*. Magnificación x100.

(B) Cuerpo carotídeo constituido por islotes separados de parénquima, inmersos en el entorno conjuntivo circundante. Nótese la ausencia de cápsula. *Varón, 82 años. Tricrómico de Martins*. Magnificación x100.



DISCUSIÓN

Los cuerpos carotídeos son dos pequeños órganos neuroendocrinos, cuya funcionalidad resulta de gran importancia para la respuesta adaptativas del sistema respiratorio a las situaciones de hipoxia aguda, a través de lo que se conoce como reflejo ventilatorio hipóxico (**Guyton, 1994; Martín Cuenca, 2006**). Constituyen el primer eslabón de una cadena refleja visceral, controlada por núcleos troncoencefálicos, *-bulbares y pontinos-*, relacionados con la formación reticular, y conectados con centros encefálicos superiores, *-amigdalinos, hipotalámicos y corticales-* (**Afifi, 1999; Carpenter, 1985 y 1994; Snell, 1995; Timmers y col., 2003**).

Desde sus primeras descripciones, se relacionó a los cuerpos carotídeos con los ganglios del sistema nervioso autónomo (**Taube, 1743**), y con los órganos que contenían células cromafines y tenían la capacidad de producir y sintetizar catecolaminas (**Carmichael, 1990; Eränko y col.; Glenner y Grimley, 1974; Hadjiconstantinou, 1982; Matthews, 1976, 1980; Stilling 1819**). De manera definitiva, quedaron incluidos en

el denominado sistema funcional de los paraganglios (*Baljer y col., 1985; Coupland, 1980, 1989; Hervonen y col., 1976, 1978; Kohn, 1898, 1903; Mascorro y Yates, 1971, 1975; Tischler, 1997*). De este modo, pese a no ser cromafines, se les agrupó con numerosos pequeños órganos, como el Zuckerkandl, situados en el trayecto de las estructuras del sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático (*Grillo y col., 1974; Guild, 1953; Helen y col., 1980; Jacobowitz, 1967; Ober, 1983; Zak y Lawson, 1983; Zuckerkandl, 1912*).

En efecto, tal como muestran las *figuras 23 y 24*, existía una gran similitud entre la organización histológica de los paraganglios humanos, en este caso los presentes en el hilio renal (*a y b*), y la de los lóbulos incluidos en el interior del parénquima carotídeo (*c y d*). Encerradas en el interior de una cápsula conjuntiva, las dos estructuras contenía células tipo I -*inmunopositivas a la proteína cromogranina A*-, y células tipo II -*S100 positivas*-. En ambos casos, como demostraban las imágenes, y como ya habíamos establecido en estudios previos (*Sarrat-Torres, 2005; Sarrat-Torres y col., 2006*), entre la segunda y cuarta décadas de vida, periodo en el que el desarrollo de muchos paraganglios postnatales ya está completo y aún no han aparecido signos de envejecimiento, los cordones celulares son muy numerosos, densamente empaquetados y sin apenas tejido conectivo entre ellos.

A esta semejanza histológica, se une un comportamiento histopatológico afín. Para los cuerpos carotídeos como para otros paraganglios, la patología más frecuente es la tumoral, tanto en la especie humana (*Pardo 1997*) como en otras especies (*Okajima y col., 2007*). Los quemodec-

tomas modificaban notablemente la estructura del órgano carotídeo, que mostraba aumento de la celularidad, eosinofilia intensa y atipia celular variable (**figura 25 a**). Se desarrollaban a expensas de la alteración de las células tipo I, *-de ahí el aumento del marcaje con anticuerpos anti-cromogranina A y no frente a la proteína S100-* (**figuras 25 b y c, respectivamente**). Estas manifestaciones anatomopatológicas, así como su sintomatología y su lenta evolución clínica, coincidían plenamente con lo referido por otros autores para los paragangliomas, carotídeos y no carotídeos (**Enzinger y Weiss, 1994; Gil-Carcedo y col., 2007; Luna-Ortiz y col., 2005; Pardo, 1997; Parry y col., 1982**).

Esta similitud en los comportamientos histológico e histopatológico, a pesar de las diferencias funcionales y de ubicación del cuerpo carotídeo respecto a los restantes paraganglios, estará condicionada, al menos en parte, por su común origen embrionario, a partir de las células que migran desde la cresta neural (**Boyd, 1937; Cooper y col., 1990; Hervonen y Korkala, 1972; Jiang y col., 2000; Le Douarin, 1986; Molenaar y col., 1990**). También, sin duda, las diferencias ontogénicas que muestra el cuerpo carotídeo, respecto a los restantes órganos de su sistema funcional, subyacen bajo las singularidades estructurales y funcionales que estos órganos presentan; ya que, como es sabido, el primordio carotídeo se desarrolla en relación a la arteria del tercer arco branquial, *-futuro sistema arterial carotídeo-*; siendo, con ello, un paraganglio de comportamiento singular (**Jiang y col., 2000; Kameda, 1994, 2005; Kameda y col, 2002; Kjaergaard, 1973; Kondo, 1975; Korkala y Hervonen, 1973; LeDouarin, 1982, 1986; Pearse y col, 1973; Rogers, 1965**).

Pese a ser conocida su existencia ya desde el siglo XVIII, encontramos que la disposición de los cuerpos carotídeos se prestaba a numerosas variaciones (*Khan y col., 1988*), algunas no referidas en los textos anatómicos que, salvo excepciones, dedican muy poca atención a la descripción del órgano. Así, como muestra las *figuras 1 y 2*, no sólo el ligamento de Mayer (**L**) y las estructuras vasculares (**2,→**) y nerviosas que accedían o emergían del paraganglio lo fijaban en posición (*Testut y Latarjet, 1988*), sino que bandaletas fibrosas laterales (**↓**), contribuían a mantenerlo aplicado contra los vasos carotídeos. Dentro del 72% de los casos en los que el cuerpo carotídeo se localizaba en la bifurcación, sólo en uno de ellos se apoyaba realmente en el segmento distal de la misma (*figura 1 y 2a*), tal y como describen *Williams y Warwick (1986)*. En los restantes casos, una vez efectuada la disección, el paraganglio aparecía más alto, entre los segmentos iniciales de las ramas carótidas externa e interna, inmerso en el espesor del tejido fibroso o adiposo retro o intercarotídeo, (*figuras 3 y 5*) tal y como también describen *Testut y Latarjet (1988)*. En un 8% y 4 % de los casos, respectivamente, el cuerpo carotídeo se adosaba a la pared posterior de la arteria carótida externa, o a la de su rama tiroidea superior (*figura 4*), ubicaciones que no hemos visto reflejadas en los textos anatómicos, tras la extensa revisión bibliográfica efectuada. En un 1% de los casos no fue posible localizar el cuerpo carotídeo, ni siquiera en la forma de los miniglómérulos aberrantes descritos por *Garfia (1980)*. Pensamos que esta circunstancia no descartaría su presencia sino que, como refieren *Testut y Latarjet (1988)* para el 11% de la población, en estos casos, el paraganglio estaría presente disgregado en masas microscópicas, posiblemente algo distante de su ubicación

habitual.

Es un órgano metodológicamente difícil de estudiar en humanos, y con respuestas a menudo antagónicas en la experimentación animal (*Zapata y Larrain, 2005*). Ello ha determinado que se le atribuyeran numerosos papeles funcionales hoy descartados -*regulador de la eritropoyesis (Tramezzani y col., 1971), actividad de interneurona (Mitchell y col., 1972; Kramer, 1978)* -, hasta que llegó la confirmación por parte de *Heymans*, de actividad quimiorreceptora que, acertadamente, le había atribuido *De Castro* una década antes (*Pick, 1959*).

Contribuyen a esta complejidad, hechos como las notables transformaciones estructurales que sufre el cuerpo carotídeo, en situaciones funcionales distintas de la hipoxia aguda, a la que están orientados. Como ejemplo, el incremento de las células glómicas, las variaciones en el número y densidad de los gránulos de secreción, o el aumento de la vascularización que sufre el paraganglio, como adaptación a la hipoxia crónica, secundaria a las grandes altitudes o a patologías respiratorias crónicas (*Arias-Stella y Valcarcel, 1976; Moller y col., 1974; Kay y Laidler, 1977; Laidler y Kay, 1975*). También las alteraciones del cuerpo carotídeo debidas a procesos cardiovasculares que cursan con hipoxia crónica, o las hipoxias intermitentes (*Heath, 1982; Prabhakar y col, 2002; Powell, 2007*). Se añade que su alteración, parece agravar procesos ajenos a su lesión, como los procesos de muerte súbita del lactante (*Cherniack, 2003*).

En este sentido, conforme a nuestro estudio, una circunstancia ple-

namente fisiológica, el envejecimiento, determinaba notables transformaciones en la constitución del cuerpo carotídeo, que afectaban a su compartimento celular y al extracelular. Así, analizado a magnificaciones bajas del microscopio, hasta la quinta década de vida, el paraganglio podía delimitarse por completo de su entorno, por la presencia de una cápsula, aparentemente conjuntiva. En él se distinguían un número variable de lóbulos, de tamaños diversos, que contenían el parénquima celular (*figuras 6 y 37a*). En esta etapa, distintos autores establecieron parámetros morfométricos, como el volumen del órgano o de sus compartimentos (*Kay y Laidler, 1977; Lack y col., 1985; Smith y col., 1977; McDonald y Mitchell, 1975*). En fases avanzadas de la vida, especialmente en las últimas décadas, en condiciones fisiológicas, la cápsula periférica solía desaparecer, y los lóbulos se separaban quedando dispersos en el interior de un tejido fibroso abundante, de manera que el cuerpo carotídeo perdía su individualidad (*figura 37b*). En ocasiones la cápsula permanecía, incluso en etapas tan tardías como la octava década (*figura 26a*); pero aún así, la fibrosis se producía. Ésta afectaba a la cápsula, a los tabiques interlobulares, (*figuras 26 a y b*) y al interior de los lóbulos, (*figura 27*) donde parecía sustituir a los elementos celulares (*figura 28*). La comparación de las imágenes de las primeras cuatro décadas de vida, con las de periodos tardíos, ponían de manifiesto que el cuerpo carotídeo pasaba de ser una estructura con un tejido conectivo mínimo, sólo el necesario para soportar las estructuras vasculares y nerviosas (*figuras 7, 8 y 9*), a un órgano con intensa fibrosis (*figuras 26 a 28 y 37*).

De manera general, *Hurst y col. (1985)*, relacionan el aumento de la fibrosis, con la reducción progresiva de los elementos celulares del cuer-

po carotídeo; pero no analizan los componentes conjuntivos que se modifican. Conforme a nuestros datos, el aumento del tejido conjuntivo, se producía a expensas de las glucoproteínas de la sustancia intercelular amorfa PAS positiva (**figura 28**) y, especialmente, del notable incremento del colágeno IV, a nivel de las láminas basales que rodeaban a los vasos sanguíneos y nervios (**figuras 29 y 30**). El engrosamiento tan llamativo de las membranas basales, se hacía más evidente al comparar el paso de una inmunorreacción casi negativa antes de la cuarta década de vida, con la intensamente positiva de la octava (**figuras 10 y 29-30, respectivamente**). No eran tan evidentes las variaciones en los elementos celulares del tejido conectivo, fibroblastos (**Chen y col., 1976**) y mastocitos (**figura 11**). Respecto a éstos últimos, al contrario de lo descrito por **Kraus y Bezdicek (1988)**, en el material estudiado siempre fueron escasos. Los cambios en el tejido conjuntivo secundarios al envejecimiento fueron opuestos, a los que sufre este tejido cuando el cuerpo carotídeo está sometido a situaciones hipóxicas crónicas, en las que este compartimento celular se reduce (**Arias-Stella y Valcarcel, 1976**) o no se modifica (**Kay y Laidler, 1977**).

Pese a su pequeño tamaño, los cuerpos carotídeos llaman la atención, por poseer un flujo cerebral hasta 10 veces superior al que recibe el cerebro (**Barnett y col., 1988; Daly y col., 1954; Eyzaguirre y Zapata, 1984**). Ello, sin duda, es debido a que su actividad sensorial es la detección fina de las variaciones en las presiones arteriales de O₂, CO₂ y la concentración sanguínea de hidrogeniones (**Dinger y col., 2007**). Hasta avanzada la quinta década de vida, desde el polo inferior del paraganglio (**figura 13**), los vasos derivados de las arterias glómicas, se distribuían a

través de los tabiques interlobulares, y se introducían, ya como capilares, entre los cordones celulares del parénquima carotídeo (*figuras 14 y 15*); adoptando un patrón glomerular, como refieren *Heath y col. (1989)* y ocupando hasta un 30% de la superficie de la sección transversal del órgano (*Clarke y col., 1990*). Con el aumento de la edad, a medida que se incrementaba la fibrosis, el lecho vascular del cuerpo carotídeo se reducía; lo que era evidente al comparar secciones correspondientes a individuos jóvenes (*figuras 31 a, c y 32*), con las de otros de mayor edad (*figuras 31 b, d y 32 b*). Un órgano como el cuerpo carotídeo, que como mecanismo adaptativo frente a cualquier situación de hipoxia, incrementa antes que otros parámetros su lecho vascular (*Arias-Stella y Varcacel, 1976; Edwards y col., 1971*); podría, frente a las disminuciones del flujo secundarias a la edad, desencadenar una respuesta simpática que intentara mantenerlo, y con ello contribuir a agravar procesos hipertensivos o cardiovasculares preexistentes, tal y como refieren *Shultz y Li (2007)* y *Shultz y col. (2007)*.

Al efectuar inmunohistoquímica con anticuerpos anti-CD34, para valorar la vascularización del cuerpo carotídeo, se marcaron positivamente escasas células, de aspecto poligonal (*figura 12, ➔*), que se situaban en la periferia de los nidos celulares, y emitían prolongaciones que parecían alcanzar las arteriolas vecinas (*figura 12, ➤*). La inmunorreacción con anticuerpos anti c-Kit marcaba estructuras aisladas similares (*figura 12 c, detalle*). Si bien se hace necesario efectuar otras reacciones inmunohistoquímicas, como la alfa-actina o la vimentina (*Kameda, 1996*), que acaben de confirmar que no se trata de fibroblastos, la morfología y la disposición, y el hecho de ser CD34 y c-Kit positivas, hace

pensar que pudiera tratarse de células intersticiales de Cajal. Estas células han sido tradicionalmente descritas en el intestino, donde interrelacionan los plexos mientéricos y las células musculares lisas, actuando como marcapasos (**Raul, 2006**). Recientemente se han identificado en muchos tejidos (**Hinescu y col., 2008**). Entre ellos es de destacar que se han localizado en relación al sistema vascular portal y a la arteria mesentérica (**Harhun y col., 2005**). Su presencia a nivel del cuerpo carotídeo, en contacto con la musculatura de la pared vascular, pudiendo modificar la actividad contráctil de las arterias, supondría un mecanismo regulador del flujo sanguíneo de gran importancia para un órgano como el cuerpo carotídeo, con intensa dependencia de su lecho vascular para su actividad sensorial.

Ya desde los trabajos iniciales de **De Castro (1926, 1928, 1940)**, quedó establecido que uno de los elementos más ricos y complejos del cuerpo carotídeo, es su inervación. Ha sido también, como refleja la amplia bibliografía sobre el tema, uno de los aspectos más controvertidos, a la hora de establecer el papel funcional del quimiorreceptor carotídeo (**Anichkov y Belen'kii, 1963; Butler y Osborne, 1975 a, b; Fidone y Sato, 1970; Hess y Zapata, 1972; Heymans y Neil, 1958**). Especialmente los trabajos de **Biscoe y col. (1970, 1971)**, apoyados por los de **Neil y O'Regan (1971)**, que atribuían un carácter eferente a las fibras del nervio del seno carotídeo, dieron inicio a varias décadas de controversias, que pusieron en duda el papel quimiorreceptor ejercido por las células glómicas. Tal como muestran las **figuras 16 a 20**, la periferia y el interior del cuerpo carotídeo se encuentra ocupado por numerosas estructuras de carácter neural, todas ellas integradas en el sistema nervioso autóno-

mo (*Adams, 1953; Dahlquist y col., 1986; Nishi y Stensaas, 1974; Poristky, 1984; Purves, 1970; Wilson-Pauwels, 1994*).

Las fibras nerviosas, mielínicas y amielínicas, formaban un plexo pericarotídeo que rodeaba la superficie del paraganglio y se introducía en los tabiques interlobulares (*Figura 16*). Eran ramas aferentes y eferentes parasimpáticas *-procedentes de los nervios glossofaríngeo y vago-* y simpáticas *-procedentes del segmento cervical del sistema simpático-* mayoritariamente destinadas al control vasomotor (*Belmonte e Izaguirre, 1974; González y col. 1997, 2003*). Muchos de estos nervios eran de carácter preganglionar, y en la periferia o en el interior del cuerpo carotídeo sinaptaban con ganglios nerviosos parasimpáticos (*figura 18 a*). De manera excepcional, como ocurre con la médula adrenal (*Tischler, 1997*), era posible identificar ganglios simpáticos intramurales conteniendo segundas neuronas eferentes (*figura 18 b*). Además de en agrupaciones neuronales, era muy abundante la presencia de neuronas aisladas, distribuída por los tabiques conjuntivos, que podían identificarse tanto con histología convencional *-klüver Barrera-*, como a través del inmunomarcaje con anticuerpos anti-calretinina y anti-enolasa neuronal específica (*figura 17*). Tanto de las neuronas aisladas como de las ganglionares, se podían ver emerger fibras postganglionares, (*figura 19*), que alcanzaban la superficie de los lóbulos y se introducían en ellos (*figura 20 a*). Mención aparte merecen las fibras nerviosas parasimpáticas aferentes, integradas en el arco reflejo ventilatorio. Como ha sido descrito (*Afifi y Bergman, 1999; Snell, 1995; Testut y Latarjet, 1988*) forman el nervio del seno carotídeo, a través del que alcanzan sus somas ubicados en el ganglio glossofaríngeo inferior. Como puede verse en la *figura*

20 b, mediante la inmunorreacción con anticuerpos frente a la proteína S-100, estas ramas nerviosas aferentes contactaban con las células glómicas; lo que posibilita la transmisión del estímulo sensorial (**Lack, 1977, 1978, 1994; Martín-Cuenca, 2006**).

De manera independiente de la técnica con la que se hubieran puesto de manifiesto, todas las fibras nerviosas mostraban un aspecto homogéneo, sin soluciones de continuidad, rodeadas de láminas de Schwann compactas, hasta casi la sexta década de vida (**figuras 19 y 20**). A medida que avanzaba el envejecimiento, tanto los filetes nerviosos finos que se distribuían entre los cordones celulares (**figura 33 c**), como los de mayor calibre que se encontraban en los tabiques interlobulares y en la periferia del órgano (**figura 34 b y c**), sufrían un fenómeno de fragmentación que les daba un aspecto punteado, al ser inmunomarcado con anticuerpos anti-S100 y anti-enolasa. Nuestros resultados discrepan con los planteamientos de **Fitch y col. (1985)** quienes consideran que estas alteraciones de las fibras nerviosas y sus células de Schwann, se asocian con el envejecimiento sólo en pacientes hipertensos o enfisematosos. De nuestro estudio se infería que también se producen en sujetos sanos.

Como se observa en la **figura 33 c**, al igual que ocurría con el colágeno IV de las láminas basales (**figura 30 b**), también los nervios adoptan una organización en capas concéntricas en torno a los nidos celulares en degeneración, contribuyendo a la clásica imagen en “capas de cebolla”, que caracterizaban a los cuerpos carotídeos de más edad estudiados.

Los elementos celulares del parénquima carotídeo, en las primeras

décadas, se agrupaban en los clásicos nidos o cordones celulares contenidos en los lóbulos, descritos en los textos y revisiones clásicos (*Biscoe, 1971; Bloom y Fawcett, 1997; Böck y col., 1970; Geneser, 2000; Hammen, 1977; Heath y col., 1989; Verna, 1979*). Tal y como indican *Hurst y col. (1985)*, las agrupaciones de células parenquimatosas no siempre muestran la organización circular que tradicionalmente se les atribuye (*figura 21 a*). En nuestros casos, especialmente en individuos más jóvenes, tanto las células tipo I como las tipo II (*figura 21 b y c, respectivamente*), se disponían en cordones que partían radialmente desde un eje central.

Las células sustentaculares, positivas frente a los anticuerpos anti-S100 (*Cocchia y Michetti, 1981; Habeck y Kummer, 1993; Haimont y col., 1987; Stefansson y col., 1982*), con su característico núcleo alargado, se organizaban en la periferia de los cordones celulares y emitían prolongaciones que envolvían a las células tipo I (*figuras 21 a y c; 22 b y d*). Contrariamente a lo indicado por *Kameda (2005)* para etapas embrionarias, en nuestros casos, la reducción del número de células glómicas secundaria al envejecimiento, no parecía inducir un aumento compensatorio de las células sustentaculares; no obstante, mientras existían células tipo I en el cuerpo carotídeo, las células tipo II estaban presentes formando capas concéntricas en torno a ellas; contribuyendo, junto con las fibras nerviosas, las células de Schwann y el colágeno IV, a la organización en “capas de cebolla” de los lóbulos envejecidos (*figura 36*). Esta plasticidad, que recuerda a la de las células gliales (*Kameda, 1996*), y la cada vez mayor evidencia, a través de estudios moleculares, de que pueden transformarse en células tipo I en situaciones de hipoxia,

(*Bamenda, 2005; Powell, 2007*) es lo que ha hecho que en el momento presente, se las considere una esperanza para una futura terapia antiparinsoniana (*Linazasoro, 2003; Pardal y col., 2007*). Una ventaja en este sentido, es el hecho de que, a diferencia de las células tipo I, las células sustentaculares están presentes en todo el ciclo vital del paraganglio; lo que posibilitaría su extracción en todas las franjas de edad.

Como se observa (*figura 22*), en el interior de los nidos celulares se podían distinguir células de tipo IA, de aspecto claro (*), y las dos variantes de células tipo IB descritos por *Kay y Laidler (1977)* y mostradas: la oscura, de núcleo grande (▼) y la pignótica de núcleo pequeño excéntrico (⚡). Sus gránulos secretores citoplasmáticos eran fuertemente positivos frente a los anticuerpos anti-cromogranina A (*figuras 21 b y 22 b*), lo que posibilita su identificación (*Heart, 1987; Lloyd y Wilson, 1983; O'Connor y col., 1983*). Los defectos en el inmunomarcaje, que se mostraban como vacuolas citoplasmáticas (*Figura 22 b, ⚡*), que podían confluir y abarcar todo el citoplasma, son el resultado de la degranulación. Ésta es secundaria a estados funcionales de alto turn-over, o baja capacidad de síntesis o de almacenamiento de neuropeptidos (*Fischer-Colbrie y col., 1985*). Como ya hemos mostrado (*figura 20 c*), estas células establecían contactos estrechos con los nervios aferentes parasimpáticos que viajan en el nervio del seno carotídeo. Con estas terminaciones nerviosas, la célula glómica establece la sinapsis necesaria para el inicio del reflejo ventilatorio (*Mills, 1972; Mills y Jöbsis, 1972; Osborne y Butler, 1975*).

Con la edad, especialmente en individuos de más de sesenta años,

las células tipo I disminuían drásticamente su número, como se evidenciaba de la notable reducción de la inmunorreacción frente a la cromogranina A, en sujetos de la séptima y octava décadas (**figura 35 d, e, f**), en comparación con los de las segunda y tercera (**figura 35 a, b, c**); dato en el que coincidimos con **Hurst y col. (1985)** quienes consideran que entre los 14 y 100 años de edad, el tejido glómico disminuye más de un tercio.

Las células glómicas son el receptor sensorial de tipo secundario de este arco reflejo ventilatorio; ellas transducen el estímulo *-la disminución de la PO_2 arterial-*, por mecanismos enzimáticos y/o iónicos no bien dilucidados; sintetizan y almacenan en sus gránulos un número notable de neurotransmisores *-Aminas biógenas, neuropéptidos, purinas-* (**Dempsey y Forster, 1982 ; Dinger y col., 2007; Eyzaguirre, 2005; Gourine, 2005; He y col., 2006; Lahiri y col., 2001, 2007; Prabhaka, 2000; Powel, 2007**). En definitiva, transmiten a los centros nerviosos superiores una información fundamental para que ellos regulen, a través de sus eferencias, el comportamiento del sistema respiratorio, y pueda mantenerse el equilibrio homeostático interno que posibilita la salud.

Debido a este hecho, cabe esperar que la progresiva involución de los cuerpos carotídeos con el envejecimiento, *-ya sea iniciada por una disminución de sus células neuroendocrinas, o por una afectación primaria de su entorno vascular, nervioso y conjuntivo que acabe lesionándolas de manera secundaria-*, repercuta en la mayor lentitud, de las respuestas adaptativas frente a la patología respiratoria inherentes a la edad avanzada. Asimismo, tal y como refieren numerosos autores, la precisa

información sensorial sobre el estado de la circulación sanguínea que accede a los centros vasomotores encefálicos, a través de la inervación vegetativa del órgano, sin duda, condicionará los procesos hipertensivos y cardiovasculares que, de manera cotidiana, tratamos en nuestros servicios clínicos, especialmente en personas de edad avanzada.

RESUMEN

Los cuerpos carotídeos son dos pequeños órganos neuroendocrinos, que comparten origen embrionario, la cresta neural, con los paraganglios. Sus células glómicas son un receptor sensorial de tipo secundario, estimulado por la disminución de la presión de O_2 arterial, que forman parte de las estructuras anatómicas que sustentan el reflejo ventilatorio hipóxico, que determina la respuesta rápida a las situaciones de hipoxia aguda. Pese a su pequeño tamaño, poseen un flujo vascular superior al del encéfalo y expresan tantas sustancias neuroquímicas como él. Sufren notables transformaciones en las situaciones de hipoxia crónica o intermitente, como, la altitud, o las enfermedades respiratorias o cardiovasculares que causan hipoxia crónica. Menos conocidas son sus modificaciones con la edad, cuyo estudio constituyen el objetivo del presente trabajo. Se estudiaron los compartimentos celular y extracelular del cuerpo carotídeo humano, en individuos de ambos sexos, con edades entre los 20 y 86 años (n=25). Mediante tinciones histológicas clásicas e inmu-

nohistoquímica -*Cromogranina A, proteína S-100, enolasa neuronal específica, calretinina, c-Kit, colágeno IV*-.

Con el envejecimiento, de manera más intensa a partir de la sexta década, sin diferencias entre ambos sexos, el número de células tipo I disminuía. Paralelamente se reducía el lecho vascular, y las fibras nerviosas sufrían una fragmentación intensa y se reorganizaban en láminas concéntricas en torno a los nidos celulares en degeneración. Estas alteraciones se acompañaban de una fibrosis intensa, que determinaba un engrosamiento de las membranas basales perivacuulares y perineurales, y un incremento de la sustancia amorfa PAS positiva y el colágeno intersticial. Paralelamente, la cápsula y los tabiques interlobulares se desestructuraban hasta desaparecer. Todo ello determinaba la separación entre los lóbulos carotídeos.

La organización concéntrica, en tornos a los nidos celulares en regresión, de vasos, nervios y células tipo II, determinaba la imagen en “capas de cebolla” que mostraban los lóbulos. Las alteraciones en la estructura del cuerpo carotídeo, que se observaban conforme avanzaba la edad, podrían estar relacionadas con la menor respuesta frente a las alteraciones respiratorias conocidas en los pacientes de más edad. Igualmente, como señalan numerosas investigaciones, las alteraciones sufridas por el lecho vascular carotídeo, podrían contribuir al agravamiento de patologías hipertensivas y cardiovasculares preexistentes.

CONCLUSIONES

Tras un estudio detallado de las variaciones que experimenta la constitución anatómica de los cuerpos carotídeos humanos, en las distintas etapas del ciclo vital, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El cuerpo carotídeo, por encima de la quinta década de vida, inicia un intenso proceso de fibrosis, que comienza con un engrosamiento de las láminas basales que rodean a las estructuras nerviosas y vasculares, y se extiende con celeridad, al espacio intercelular, sustituyendo a los nidos celulares del parénquima.
2. En torno a la sexta década de vida se inicia una reducción intensa del lecho vascular carotídeo que, en etapas tardías, es extrema. Circunstancia que podría condicionar estímulos que, por vías reflejas simpáticas, contribuyeran a aumentar la tensión arterial. Ello justificaría el agravamiento de los procesos

hipertensivos y cardiovasculares preexistentes, observados en la práctica clínica.

3. Igualmente hacia la sexta década de vida, los nervios que se sitúan en el plexo pericarotídeo y los que se distribuyen en el interior del órgano, experimentan un proceso de ramificación y fragmentación que altera su estructura. En nuestros casos, este proceso está condicionado por el envejecimiento y no por afectaciones cardiovasculares previas del individuo.
4. La imagen en “capas de cebolla” que adoptan los lóbulos carotídeos con el envejecimiento, son el resultado de la organización en capas concéntricas, de las células tipo II, los nervios y células de Schwann y capilares residuales, en torno a los nidos celulares en degeneración.
5. El número de células tipo I, sensoriales, clave funcional del cuerpo carotídeo, experimenta una importante reducción conforme aumenta la edad del individuo. Circunstancia que, sin duda, subyace bajo la menor respuesta adaptativa a las alteraciones respiratorias, que experimentan los pacientes de mayor edad.
6. A la luz de nuestros conocimientos, es imposible determinar si la desestructuración de los nidos celulares, es determinante para el inicio de la reacción fibrótica, y la involución de las estructuras vasculares y nerviosas del paraganglio carotídeo; o si, es la alteración de compartimento extracelular, la que

conduce, de manera secundaria a la degeneración celular y, con ello, a la alteración de la funcionalidad del órgano.

7. Al margen de la edad, desde el punto de vista anatómico, además de la disposición ya descrita por numerosos autores, encontramos que el cuerpo carotídeo se fija a las paredes vasculares mediante ligamentos fibrosos laterales. En un porcentaje de los casos, el paraganglio se adosa a la pared posterior de la arteria carótida externa o de la arteria tiroidea superior; aspecto importante a tener en cuenta a la hora de abordar su localización.
8. En todas las etapas de la vida, la posible presencia de células intersticiales de Cajal en la vecindad del lecho vascular carotídeo, supondría un dispositivo adicional de regulación del flujo sanguíneo, favorable a la precisión e inmediatez con que estos pequeños órganos neuroendocrinos captan el estímulo sensorial, e inician el reflejo ventilatorio hipóxico.

BIBLIOGRAFÍA

Adams WE. The comparative morphology of the carotid body and carotid sinus. Thomas Springfield. New York, 1953.

Afifi AK, Bergman RA. Neuroanatomía funcional: texto y atlas. McGraw-Hill Interamericana. México, 1999.

Anichkov SV, Belen'kii. Pharmacology of the carotid body chemoreceptors. 225. Pergamon Press. New York, 1963.

Arias-Stella J, Valcarcel J. Chief cell hyperplasia in the human carotid body at high altitudes. *Hum Pathol* 7: 361-373, 1976.

Baljet B, Boeklar AB, Groen GJ. Retroperitoneal paraganglia and the peripheral autonomic nervous system in the human fetus. *Acta Morphol Neurol Scand* 23: 137-149, 1985.

Barnett S, Mulligan E, Wagerle LC, Lahiri S. Measurement of carotid body blood flow in cats by use of radioactive microspheres. *J Appl Physio* 65: 2484-2489, 1988.

Belmonte C, Eyzaguirre C. Efferent influences on carotid body chemoreceptors. *J Neurophysiol* 37: 1131-1143, 1974.

Biscoe TJ, Lall A, Sampson SR. Electronmicroscopic and electrophysiological studies on the carotid body following intracranial section of the glossopharyngeal nerve. *J Physiol (London)* **208**: 133-152, 1970.

Biscoe TJ. Carotid body: structure and function. *Physiol Rev* **51**: 437-495, 1971.

Bloom W y Fawcett DW. Tratado de Histología. Ed. Interamericana. Madrid 1997.

Böck P, Stockinger L and Vyslonsil E. Die Feinstruktur des Glomus caroticum beim Menschen. *Z Zellforsch* **105**: 543-568, 1970.

Boyd JD. The development of the human carotid body. *Contr Embryol* **26**: 1-31, 1937.

Butler PJ, Osborne MP (a). The effect of cervical vagotomy (decentralization) on the ultrastructure of the carotid body on the duck, *Anas platyrhynchos*. *Cell Tissue Res* **163 (4)**: 491-502, 1975.

Butler PJ, Osborne MP (b). Proceedings: A new theory for the receptor mechanism of the carotid body. *J Physiol* **248 (1)**: 22P-23P, 1975.

Carey DJ, Eldridge CF, Cornbrooks CJ, Timpl R, Bunge P. Biosynthesis of Type IV Collagen by Cultured Rat Schwann cells. *J Cell Biol* **97**: 473-479, 1983.

Carmichael SW. The history of the adrenal medulla. *Rev Neurosci* **2**: 83-89, 1990.

Carpenter MB. Fundamentos de neuroanatomía. Ed Médica Panamericana. Buenos Aires 1994.

Carpenter MB. Neuroanatomía humana. Ed El Ateneo. Buenos Aires 1985.

Chen I Li, Mascorro J, Yates RD. Morphology and functional considerations of the carotid body and paraganglia. In: Chromaffin, Entero-

chromaffin and related cells. Coupland RE and Fujita T eds, pp 333-353, Elsevier. New York-Amsterdam, 1976.

Cherniack NS. Oxygen sensing: applications in humans. *J Appl Physiol* **96**: 352-358, 2003.

Clarke JA, De Burgh Daly D, Ead HV. Comparison of the size of the vascular compartment of the carotid body of the fetal, neonatal and adult cat. *Acta Anat Basel* **138**: 166-174, 1990.

Cocchia D, Michetti F. Immunocytochemical localization of S-100 protein in the brain of adult rat. *Cell Tissue Res* **214**: 529-540, 1981.

Cooper MJ, Hutchins GM, Israel MA. Histogenesis of the human adrenal medulla. *Am J Pathol.* **137**: 605- 615, 1990.

Coupland RE. The development and fate of catecholamine-secreting endocrine cells. In: Biogenic amines in development. Parvez H, Parvez S eds, pp 3-28. Elsevier/North-Holland. Amsterdam, 1980.

Coupland RE. The natural history of the chromaffin cell: twenty five years on the beginning. *Arch Histol Cytol* **52**: 331-341, 1989.

Dahlquist A, Carson B, Hellstrom S. Paraganglia of the human recurrent laryngeal nerves. *Am J Otolaryngol* **7**: 366-369, 1986.

Daly MB, Lambertsen CJ, Schweitzer A. Observations on the volume of blood flow and oxygen utilization of the carotid body in the cat. *J Physiol Lond* **125**: 67-89, 1954.

De Castro F. Nuevas observaciones sobre la inervación de la región carotídea. Los quimio y presorreceptores. *Trab Inst Cajal Invest Biol Univ Madrid* **32**: 297-384, 1940.

De Castro F. Sur la structure et l'innervation de la glande intercarotidienne (glomus caroticum) de l'homme et des mammifères, et sur un nouveau système d'innervation autonome du nerf glossopharyngien. *Trab Lab Invest Biol Univ Madrid* **24**: 365-432, 1926.

De Castro F. Sur la structure et l'innervation du sinus carotidien de l'homme et des mammifères: Nouveaux faits sur l'innervation et la fonction du glomus caroticum. *Trab Lab Invest Bio Univ Madrid* **25**: 330-380, 1928.

Dempsey JA, Forster HV. Mediation of ventilatory adaptation. *Physiol Rev* **62** (1): 262-346, 1982.

Dinger B, He L, Chen J, Liu X, González C, Obeso A, Sanders K, Hoidal J, Stensaas, Fidone S. The role of NADPH oxidase in carotid body arterial chemoreceptors. *Resp Physiol Neurobiol* **157** (1) : 45-54, 2007.

Edwards C, Heath D, Harris P, Castillo Y, Krüger H, Arias-Stella J. The carotid body in animals at high altitude. *J Pathol* **104**: 231-238, 1971.

Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. Mosby. St. Louis, 1994.

Eränkö O, Soinila S, Päivärinta H. Histochemistry and cell biology of autonomic neurons, SIF cells and paraneurons. Raven Press. New York, 1980.

Eyzaguirre C, Zapata P. Perspectives in carotid body research. *J Appl Physio* **57**: 931-957, 1984.

Eyzaguirre C. Chemical and electric transmission in the carotid body chemoreceptor complex. *Biol Res* **38**: 341-345, 2005.

Fidone SJ, Sato A. Efferent inhibition and antidromic depression of chemoreceptor A-fibers from the cat carotid body. *Brain Res* **22**: 181-193, 1970.

Fischer-Colbrie R, Lassmann H, Hagn C, Winkler H. Immunological studies on the distribution of chromogranin A and B in endocrine and nervous tissues. *Neuroscience* **16**: 547-555, 1985.

Fitch R, Smith P, Heath D. Nerve axons in carotid body hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med* **109**: 234-237, 1985.

Garfia A. Glomus tissue in the vicinity of the human carotid sinus. *J Anat* **130**: 1-12, 1980.

Geneser F. Histología. Ed Médica Panamericana. Buenos Aires, 2000.

Gil-Carcedo E, Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Herrero D, Ortega C. Diagnóstico y tratamiento de los paragangliomas carotídeos. Presentación de nueve casos y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp.* **57**: 412-418, 2006.

Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extra-adrenalparaganglion system (including chemoreceptors). *In*: Atlas of tumor pathology. 2nd series, fascicle 9. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, 1974.

González C, Dinger B, Fidone S. Functional Significance of chemoreceptor cells neurotransmitters. In González C, ed: The carotid body chemoreceptors. pp 47-63. Springer-Verlag. New York, 1997.

González C, Rocher A, Zapata P. Quimiorreceptores arteriales: mecanismos celulares y moleculares de las funciones adaptativas y homeostáticas del cuerpo carotídeo. *Rev Neurol* **36**: 239-254, 2003.

Gourine AV. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. *J Physiol* **568 (23)**: 715-724, 2005.

Grillo MA, Jacobs L, Comroe JH. A combines fluorescent histochemical and electron microscopic method for studying special monoamine-containing cells (SIF-cells). *J Compr Neurol* **153**: 1-14, 1974.

Guild SR. The glomus jugulare, a non-chromaffin paraganglion in man. *Ann Otl Rhinol Laryngol* **62**: 1045-1071, 1953.

Guyton, AC. Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica. Ed Panaericana. Buenos Aires, 1994).

Habeck JO, Kummer W. Neuronal and neuroectodermal markers in the human carotid body in health and disease. *Adv Exp Biol Med* **337**: 31-35, 1993.

Hadjiconstantinou M, Potter PE, Neff NH. Trans-synaptic modulation via muscarinic receptors of serotonin-containing small intensely fluorescent cells of superior cervical ganglion. *J Neurosci* **2**, 1836-1839, 1982.

Haimoto H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S 100-alpha and S 100-beta proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest* **57**: 489-498, 1987.

Hamamoto H, Takahashi Y, Koshikawa T, Natura H, Kato K. Immunohistochemical localization of gamma enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues. *Lab Invest* **52 (3)**: 257-263, 1985.

Hansen, JT. Freeze-fracture study of the carotid body. *Am J Anat* **148**: 295-300, 1977.

Harhun MI, Pucovský V, Povstyan OV, Gordienko DV, Bolton TB. Intertitial cells in the vasculature. *J Cell Mol Med* **9 (2)**: 232-243, 2005.

He L, Chen J, Dinger B, Stensaas L, Fidonen S. Effect of chronic hypoxia on purinergic synaptic transmission in rat carotid body. *J Appl Physiol* **100**: 157-162, 2006.

Heart SA. Electron microscopic localization of chromogranin A in osmium-neuroendocrine cells with a protein A-gold technique. *J Histochem Cytochem* **35 (7)**: 795-801, 1987.

Heath D, Khan JN, Nash J, Smith P. Carotid body disease and the physician-chronic carotid glomitis. *Postgraduate Medical Journal* **65**: 353-357, 1989.

Heath D, Smith P, Jago R. Hyperplasia of the carotid body. *J Pathol* **138**: 287-304, 1982.

Helen P, Alho H, Hervonen A. Ultrastructure and histochemistry of human SIF cells and paraganglia. In: *Histochemistry and cell biology of autonomic neurons*, SIF cells and paraneurons. Eränkö O, Soinila S, Päivärinta H eds, pp 149-151. Raven Press. New York, 1980.

Hervonen A, Korkala O. Fine structure of the carotid body of the mid-term human fetus. *Z Anat Entwicklungsmech Gesch* **138**: 135-144, 1972.

Hervonen A, Vaalasti A, Partanen M, Kanerva L, Vaalasti T. The paraganglia, a persisting endocrine system in man. *Am J Anat* **146**: 207-210, 1976.

Hervonen A, Vaalasti A, Partanen M, Kanerva L. The endocrine nature of paraganglia of man. *Experientia*, **34**: 111-112, 1978.

Hess A, Zapata P. Innervation of the cat carotid body. Normal and experimental studies. *Fed Proc* **31**: 1365-1384, 1972.

Heymans C, Neil E. Reflexogenic areas of cardiovascular system. pp 207. Churchill Ed. London, 1958.

Hinescu ME, Popescu LM, Gherghiceanu M, Fausone-Pellegrini MS. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. *J Cell Mol Med* **12 (1)**: 260-270, 2008.

Hurst G, Heath D, Smith P. Histological changes associated with ageing of the human carotid body. *J Pathol* **147 (3)**: 181-187.

Jacobowitz D. Histochemical studies of the relationship of chromaffin cells and adrenergic nerve fibers to the cardiac ganglia of several species. *J Pharmacol Esp Ther* **158**: 227-240, 1967.

Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development* **127**: 1607-1616, 2000.

Junquera C, Martinez C, Castiella T, Serrano P, Azanza MJ, Ramón y Cajal Junquera S. Immunohistochemical and ultrastructural

characteristics of interstitial cells of Cajal in the rabbit duodenum. Presence of a single cilium. *J Cell Med* **11** (4): 776-787, 2007.

Kameda Y. Electron microscopic study on the development of the carotid body and glomus cell groups distributed in the wall of common carotid artery and its branches in chicken. *J Comp Neurol* **348**: 544-555, 1994.

Kameda Y. Immunoelectron microscopic localization of vimentin in sustentacular cells of the carotid body and the adrenal medulla of guinea pigs. *J Histochem Cytochem* **44**:1439-1449, 1996.

Kameda Y. Carotid body and glomus cells distributed in the wall of the common carotid artery in the bird. *Microsc Res Tech* **59**: 196-206, 2002.

Kameda Y. Mash1 is required for glomus cell formation in the mouse carotid body. *Dev Biol* **283**: 128-139, 2005.

Kameda Y, Nishimaki T, Takeichi MO, Chisaka O. Homeobox gene Hoxa3 is essential for the formation of the carotid body in the mouse embryos. *Dev Biol* **247**: 197-209, 2002.

Kay JM, Laidler P. Hypoxia and the carotid body. *J Clin Path* **11**: 30-44, 1977.

Khan Q, Heath D and Smith P. Anatomical variations in human carotid bodies. *J Clin Pathol* **41**: 1196-1199, 1988.

Kimura N , Sasano N, Yamada R , Satoh J. Immunohistochemical Study of Chomogranin in 100 cases of pheochromocytoma , carotid body tumors , medullary carcinoma and carcinoid tumor. *Virch Arch (A)* **413**: 33-38, 1988.

Kjaergaard J. Anatomy of the carotid glands and carotid glomus-like bodies (non-chromaffin paraganglia). F.A.D.L.'s For-lag. Copenhagen, 1973.

Kohn A. Die chromaffinen Zellen des sympathicus. *Anat Anz*, 1898.

Kohn A. Die Paraganglien. *Arch Mikrosk Anat* (52); 262-365, 1903.

Kondo H. A light and electron microscopic study on the embryonic development of the rat carotid body. *Am J Anat* **144**: 275-294, 1975.

Korkala O and Hervonen A. Origin and development of the catecholamine-storing cells of human fetal carotid body. *Histochemie* **37**: 287-297, 1973.

Krammer EV. Carotid body chemoreceptor function: hypothesis based on a new circuit model. *Proc Natl Acad Sci USA* **75** (5): 2507-2511, 1978.

Kraus R, Bezdicek P. The incidence of mastocytes in paraganglia. *Folia Morphol (Prague)* **36**:211-213, 1988.

Lack E. Anatomy and physiology of peripheral arterial chemoreceptors. In: Pathology of adrenal and extra-adrenal paraganglia; pp 1-14. WB Saunders Co. Philadelphia, 1994.

Lack EE, Pérez-Atayde AR and Young JB. Carotid body hyperplasia in cystic fibrosis and cyanotic heart disease. A combined morphometric, ultrastructural and biochemical study. *Am J Pathol* **119**: 301-314, 1985.

Lack EE. Carotid body hypertrophy in patients with cystic fibrosis and cyanotic congenital heart disease. *Hum Pathol* **8**: 39-51,1977.

Lack EE. Hyperplasia of vagal and carotid body paraganglia in patients with chronic hypoxemia. *Am J Pathol* **91**: 497-516, 1978.

Lahiri S, Mitchell CH, Reigada D, Roy A, Cherniack NS. Purines, the carotid body and respiration. *Respir Physiol Neurobiol* **157** (1): 123-129, 2007.

Lahiri S, Rozanov C, Roy A, Storey B, Buerk DG. Regulation of oxygen sensing in peripheral arterial chemoreceptors. *Int J Biochem Cell Biol* **33**: 755-774, 2001.

Laidler P, Kay JM. The effect of Chronic hypoxia on the number and nuclear diameter of type I cells in the carotid bodies of rats. *Am J Pathol* **79 (2)**: 311-320, 1975.

LeDouarin NM. Cell line segregation during peripheral nervous system ontogeny. *Science* **231**: 1515-1522, 1986.

LeDouarin NM. The neural crest. Cambridge University Press. Cambridge England, 1982.

Linazasoro G. Células madre: ¿solución a la problemática actual de los trasplantes en la enfermedad de Parkinson?. *Neurología* **18 (2)**: 74-100, 2003.

Luna-Ortiz K, Rascón-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Granados- García M, Herrera-Gómez A. Carotid body tumors: review of a 20- year experience. *Oral Oncol* **41**: 56-61, 2005.

Lloyd RV, Wilson BS. Specific endocrine tissue marker defined by a monoclonal antibody. *Science* **222**: 628-630, 1983.

Mascorro JA, Yates RD. A review of abdominal paraganglia. Ultrastructure, mitotic cells, catecholamines release, innervation, light and dark cells, vascularity. In: Electromicroscopic concepts of secretion. Ultrastructure of endocrinal and reproductive organs. Hess Med ed, pp 435-452. Wiley. New York, 1975.

Mascorro JA, Yates RD. Ultrastructural studies of the effects of reserpine on mouse abdominal sympathetic paraganglia. *Ana Rec* **170**: 269-280, 1971.

Martín Cuenca E. Fundamentos de fisiología. Ed Thomson. Madrid, 2006.

Matthews MR. Synaptic and other relationships of small granule-containing cells. In: Chromaffin, enterochromaffin and related cells. pp 131-146. Coupland RE, Fujita T eds. Elsevier. Amsterdam, 1976.

Matthews MR. Ultrastructural studies relevant to the possible functions of small granule-containing cells in the rat superior cervical ganglion. *In*: Histochemistry and cell biology of autonomic neurons, SIF cells and paraneurons. pp 77-86. Eränkö, Soinila S, Päivärinta H, eds. Raven Press. New York, 1980.

McDonald DM, Mitchell RA. The innervation of glomus cells, ganglion cells and blood vessels in the rat carotid body: a quantitative ultrastructural analysis. *J Neurocytol* **4**: 177-230, 1975.

Mills EE, Jöbsis FF. Mitochondrial respiratory chain of carotid body and chemoreceptor response to changes in oxygen tension. *J Neurophysiol* **1 (35)**: 405-428, 1972.

Mills EE. Spectrophotometric and fluorometric studies on the mechanism of chemoreception in the carotid body. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol* **31**: 1394-1398, 1972.

Mitchell RA, Sinha AK, McDonald DM. Chemoreceptive properties of regenerated endings of the carotid sinus nerve. *Brain Res* **43 (2)**: 681-685, 1972.

Molenaar WM, Lee VM-Y and Trojanowski JQ. Early fetal acquisition of the chromaffin and neuronal immunophenotype by human adrenal medullary cells. An immunohistochemical study using monoclonal antibodies to chromogranin A synaptophysin, tyrosine hydroxylase and neuronal cytoskeletal protein. *Exp Neurol*. **108**: 1-9, 1990.

Moller M, Mollgard K, Sorensen SC. The ultrastructure of the carotid body in chronically hypoxic rabbits. *J Physiol* **238**: 447-453, 1974.

Moore BW. A soluble protein characteristic in the nervous system. *Biochem Biophys Res Comm*. **19**: 739-744, 1985.

Neil E, O'Regan RG. The effects of electrical stimulation of the distal end of the cut sinus and aortic nerves on peripheral arterial chemoreceptor activity in the cat. *J Physiol (London)* **215**: 15-32, 1971.

Nishi K and Stensaas U. The ultrastructure and source of nerve endings in the carotid body. *Cell Tissue Res* **154**: 303-19, 1974.

Ober WB. Emil Zuckerkandl and his delightful little organ. *Path Annu* **18**: 103-119, 1983.

Okajima M, Shimada A, Morita T, Yoshikawa M, Nishida K. Multiple osseous metastases of a carotid body tumor in a dog. *J Vet Med Sci* **69 (3)**: 297-299, 2007.

O'Connor DT, Burton D, Deftos W. Chromogranin A: immunohistology reveals its universal occurrence in normal polypeptides hormone-producing endocrine glands. *Life Scie* **33**: 1657-1663, 1983.

Osborn M, Pelling N, Walker MM, Fisher C, Nicholson AG. The value of mesothelium-associated antibodies in distinguishing between renal cell carcinomas and mesotheliomas. *Histopathology* **41 (4)**: 301-307, 2002.

Osborne MP, Butler PJ. New theory for receptor mechanism of carotid body chemoreceptors. *Nature* **254**: 701-703, 1975.

Pardal R, Ortega-Sáenz P, Durán R and López-Barneo J. Glia-like Stem Cells Sustain Physiologic Neurogenesis in the Adult Mammalian Carotid Body. *Cell* **131**: 364-377, 2007.

Pardo FJ. Anatomía patológica. Ed Mosby-Doyma. Barcelona, 1997.

Parry DM, Li FP, Strong LC, Carney, JA, Schottenfeld D, Reimer RR, Grufferman S. Carotid body tumors in humans: genetics and epidemiology. *J Natl Cancer Inst* **4**: 573-8, 1982.

Parums DC, Ciordell JL, Micklem K, Heryet AR, Gatter KC, Mason DY. JC70: a monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *J Clin Pathol* **43**: 572-577, 1990.

Pearse AGE, Polak JM, Rost FWD, Fontaine J, Lelievre, LeDouarin N. Demonstration of the neural crest origin of type I (APUD) cells in the

avian carotid body using a cytochemical marker system. *Histochemie* **34**, 191-203, 1973.

Pick J. The discovery of the carotid body. *J Hist Med* **14**: 61-72, 1959.

Poristky R. Neuroanatomical Pathways. Saunders Company. Philadelphia, 1984.

Powell FL. The influence of chronic hypoxia upon chemoreception. *Respir Physiol Neurobiol* **157 (1)**: 154-161, 2007.

Prabhakar NR . Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* **98**: 2287-2295, 2000.

Prabhakar NR, Fields D, Baker T, Fletcher EC. Intermittent hypoxia: cell to system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **281**: L524-L528, 2002.

Purves MJ. The role of cervical sympathetic nerve in the regulation of oxygen consumption of the carotid body of the cat. *J Physiol Lond* **209**: 417-431, 1970.

Raul Yazigi G. Rincones olvidados de la gastroenterología: las células intersticiales de Cajal. *Gastr Latinoam* **17 (1)**: 35-42, 2006.

Rogers DC. The development of the rat carotid body. *J Anat* **99**: 89-101, 1965.

Rodgers JH. Calretinin: a gene for a novel calcium-binding protein expressed principally in neurons. *J Cell Biol* **105**: 1343-1353, 1987.

Rommert P, Mikkelsen HB. C-Kit immunoreactive interstitial cell of Cajal in the human small and large intestine. *Histochem Cell Biol* **109**: 195-202, 1998.

Sarrat-Torres MA. Estructura y función de los cuerpos carotídeos. Tesis de licenciatura. Universidad de Zaragoza. 2005.

Sarrat-Torres MA, Torres A, Whyte J, Baena S, Cisneros A, Sarrat R. Structure, location, function and pathological features of the human carotid body. *European Journal of Anatomy* **10** (1): 1-5, 2006.

Shultz HD, Li YL, Ding Y. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity. Implications for hypertension and heart failure. *Hypertension* **50** (1): 6-13, 2007.

Shultz HD, Li YL. Carotid body function in Heart failure. *Resp Physiol Neurobiol* **157** (1): 171-185, 2007.

Smith P, Jago R and Heath D. Anatomical variation and quantitative histology of the normal and enlarged carotid body. *J Pathol.* **137**: 287-304, 1977.

Snell RS. Neuroanatomía clínica. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1995.

Stefansson K, Wollmann RL, Moore BW. Distribution of S-100 protein outside the central nervous system. *Brain Res* **234**: 309-317, 1982.

Taube HW. The vera nervi intercostalis origine. GSttigem: Vandenhoeck, 1743.

Testut L, Latarjet A. Anatomía humana. Tomo III. Editorial Salvat, 1988.

Timmers HJL, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JWM. Denervation of carotid-baro and chemoreceptors in humans. *J Physiol* **553** (1): 3-11, 2003.

Tischler AS. Histology for pathologists. Second edition. S. Sternberg Ed. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 1997.

Tramezzani JH, Morita E, Chiochio SR. The Carotid Body as a Neuroendocrine Organ involved in control of Erythropoiesis. *Proc Natl Acad Sci* **68** (1): 52-55, 1971.

Timmers HJLM, Wouter W, Karemaker JM, Lenders JWM. Denervation of carotid baro-and chemoreceptors in humans. *J Physiol* **553**: 3-11, 2003.

Verna A. Ultrastructure of the carotid body in mammals. *Int Rev Cytol* **60**: 271-330, 1979.

Williams PL, Warwick R. Gray Anatomía de Gray. Salvat Editores. Barcelona, 1986.

Wilson-Pauwels L, Akesson EJ, Stewart PA. Nervios craneanos: Anatomía y clínica. Ed Médica Panamericana. Buenos Aires, 1994.

Zak FG and Lawson W. The paraganglionic chemoreceptor system. Physiology, pathology and clinical medicine. Springer-Verlag. New York, 1983.

Zapata P, Larraín C. How the carotid body works: different strategies and preparations to solve different problems. *Biol Res* **38**: 315-328, 2005.

Zuckerkindl E. The development of the chromaffin organs and of the suprarenal glands. In: Manual of human embryology. Keibel F Mall FP eds. Lippincott. Philadelphia, 1912.