

# Los baroquimiorreceptores carotídeos: órganos blanco de la hipertensión arterial

CELESTE CARRERO, ROBERTO GUERRI GUTTENBERG, DANIEL GRANA, JOSÉ MILEI<sup>MTSAC</sup>

## Dirección para separatas:

Prof. Dr. José Milei  
ININCA, UBA - CONICET  
Marcelo T. de Alvear 2270  
(C1122AAJ)  
Buenos Aires, Argentina  
Tel./Fax + 54 + 11 4508-3888  
ininca@fmed.uba.ar

## RESUMEN

El cuerpo carotídeo (CC) es el principal quimiorreceptor arterial periférico, capaz de sensor los cambios en la PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> y de pH y transducirlos en señales nerviosas reguladoras de respuestas ventilatorias, circulatorias y endócrinas, que permiten una adaptación a la hipoxemia, la acidosis y la hipercapnia. El seno carotídeo, ubicado próximo al CC, con función barorreceptora, genera respuestas cardiovasculares que descienden la tensión arterial (TA). Ambas estructuras son inervadas por el nervio del seno carotídeo (NSC), que a su vez se proyecta al núcleo del tracto solitario (NTS), y se relacionan íntimamente entre sí y reciben la denominación de baroquimiorreceptores. Últimamente estos órganos se han considerado claves en la regulación de respuestas cardiorrespiratorias homeostáticas que podrían estar íntimamente relacionadas con el desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión arterial (HTA).

Existe escasa información sobre los cambios estructurales que ocurren en estos órganos durante la HTA y/o como consecuencia de ella. Nuestro planteo es que los baroquimiorreceptores carotídeos representarían un nuevo "órgano blanco" de la HTA. En diversos estudios realizados en seres humanos y en modelos de hipertensión sistólica en animales observamos un daño severo en el CC que se correlacionó significativamente con la elevación de la TA. A su vez, considerando que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tendría un papel significativo en la fisiopatología del daño observado, demostramos que el ramipril, *versus* el atenolol, ejerce un efecto protector sobre el CC más allá de la mera reducción de la TA. Incluso el losartán mostró dicho efecto protector, aun cuando los animales utilizados en los modelos fueron normotensos.

Nuestros hallazgos indican que el CC se comporta como un órgano blanco de la HTA y que la activación de un SRAA local sería responsable de los cambios morfológicos y funcionales observados.

REV ARGENT CARDIOL 2007;75:202-206.

**Palabras clave** > Barorreceptores - Quimiorreceptores - Cuerpo carotídeo - Hipertensión arterial sistémica

## Abreviaturas

HTA	Hipertensión arterial	PaO <sub>2</sub>	Presión arterial de oxígeno
NSC	Nervio del seno carotídeo	SHR	Ratas espontáneamente hipertensas
NTS	Núcleo del tracto solitario	SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
PaCO <sub>2</sub>	Presión arterial de dióxido de carbono	TA	Tensión arterial

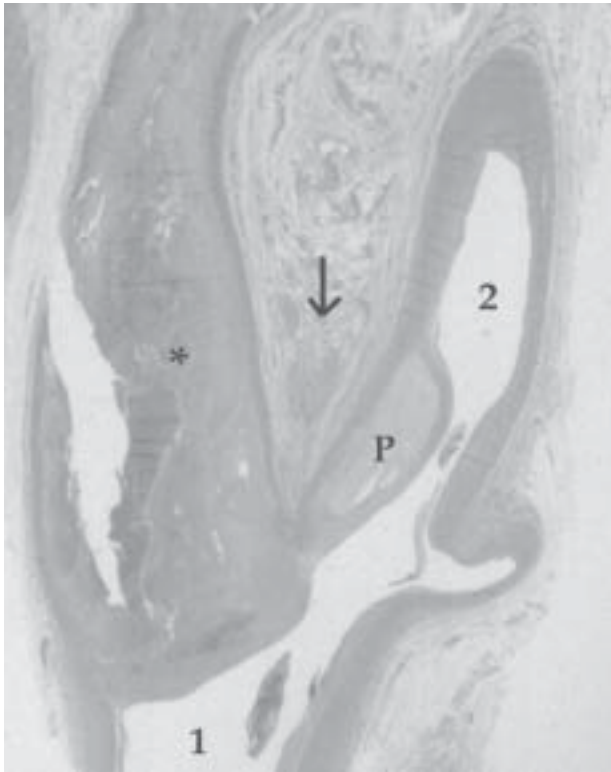
## EL GLOMUS CAROTÍDEO

El cuerpo o glomus carotídeo (CC) es un pequeño órgano par, con un tamaño de 1,7 × 2,2 × 3,3 mm en adultos, (1) al que se le atribuye la función de ser el principal quimiorreceptor arterial periférico, capaz de transducir los cambios en los niveles de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y de pH en señales nerviosas reguladoras de respuestas ventilatorias y circulatorias que permiten una adaptación a la hipoxemia, la acidosis y la hipercapnia. (2-4) Se ubica en la adventicia de la arteria carótida primitiva, a la altura de su bifurcación (Figura 1) (4, 5) muy próximo al seno carotídeo (SC) –dilatación de la arteria carótida interna que presenta terminaciones nerviosas con función barorreceptora– y ambas

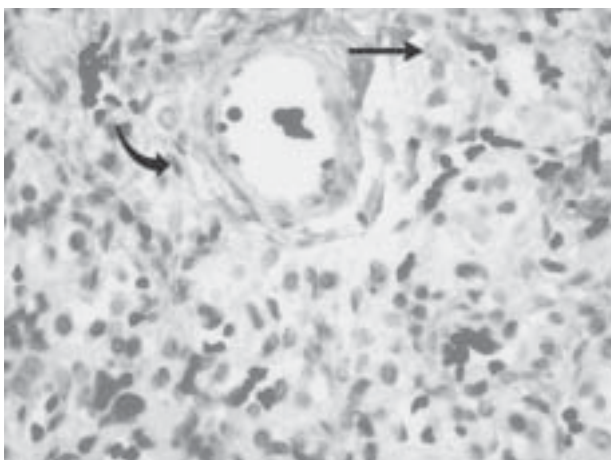
estructuras reciben terminaciones nerviosas del mismo origen (NSC). (6, 7)

Microscópicamente, está formado por 11-14 lobulillos, compuestos de islotes o nidos celulares rodeados por estroma de tejido conectivo con abundantes vasos sanguíneos y fibras nerviosas. (3) Los islotes están formados por dos tipos de células: las células tipo I, quimiorreceptoras o glómicas, rodeadas por células tipo II, o sustentaculares, delgados tabiques de tejido conectivo, capilares y por terminaciones nerviosas (Figura 2). (2, 3, 8, 9)

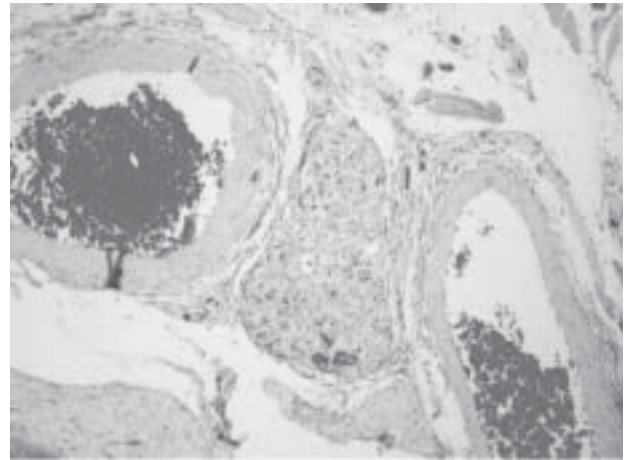
La característica más sobresaliente del CC es la densa red de capilares tortuosos que lo conforman, que recibe uno de los mayores flujos sanguíneos del organismo: 1,4-2 L/100 g de tejido/min (6 veces mayor que el flujo cerebral medio) (Figura 3). (10, 11)



**Fig. 1.** Corte frontal de bifurcación carotídea. **1.** Arteria carótida común o primitiva. **2.** Arteria carótida externa. La flecha señala el cuerpo carotídeo localizado en el tejido intersticial ubicado entre las arterias carótidas externa e interna. **P.** Placa fibrolipídica estable con un núcleo rico en lípidos y un capuchón fibroso continuo. Se observa una placa severa complicada (con una extensa hemorragia intraplaca) ocupando la bifurcación carotídea, el seno carotídeo y la porción proximal de la arteria carótida interna (\*). H-E x20 (35).



**Fig. 2.** Estructura lobulillar típica del cuerpo carotídeo con islotes o nidos "Zellballen" de células parenquimatosas rodeados por tejido conectivo con abundantes vasos sanguíneos y fibras nerviosas. Los nidos celulares están formados por dos tipos de células: las células principales, numerosas y de núcleo redondeado (*flecha recta*) y las células tipo II, o sustentaculares de núcleo alargado, menos numerosas (*flecha curva*). Tricrómico de Masson x100. (43)



**Fig. 3.** Corte transversal de las arterias carótidas interna (a la izquierda) y externa (a la derecha). En la parte media se observa el cuerpo carotídeo triangular. Llama la atención su elevada vascularización. Debajo del CC se observan filetes nerviosos. Tricrómico de Masson x10. (43)

La ubicación del CC le permite cumplir con su función de sensor de la sangre que se dirige al cerebro, el órgano más evolucionado pero también el más vulnerable. (12) El CC se comporta como un receptor capaz de sentir las variaciones en la  $\text{PaO}_2$ , la  $\text{PaCO}_2$  y en el pH, que reflejan la producción de  $\text{CO}_2$  y la demanda de  $\text{O}_2$  por parte de los tejidos, y traducirlas en señales nerviosas. (9) Desde que Álvarez-Buylla y colaboradores demostraron un aumento de la descarga del CC ante la hipoglucemia intracarotídea, diversas investigaciones han involucrado al CC en la regulación sistémica de la glucemia. (13, 14) También se han verificado otros estímulos capaces de activar al CC: la hiperosmolaridad plasmática, la hiperpotasemia y la hipertermia. (2, 14, 15)

Las células glómicas detectan cambios en la composición de la sangre y liberan neurotransmisores que comandan la frecuencia de descarga de los potenciales de acción de las fibras del NSC. (3) Los somas de dichas fibras nerviosas envían a su vez proyecciones al NTS, donde se produce la integración de la información sensorial con el sistema de control respiratorio. (8, 16, 17) Se genera una respuesta refleja que involucra cambios a nivel ventilatorio, cardiocirculatorio y hormonal: hiperventilación, bradicardia, efecto inotrópico negativo y vasoconstricción en la mayoría de los lechos vasculares y aumento de la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal. (14, 17-19) Es decir que el CC está estrechamente relacionado con la regulación de la resistencia periférica y, por lo tanto, de la TA.

#### EL SENO CAROTÍDEO

El SC constituye una dilatación de la arteria carótida interna con terminaciones nerviosas barorreceptoras

capaces de sensar las variaciones en la TA. (20) Las fibras aferentes provenientes del SC forman parte del NSC. La vía eferente del barorreflejo incluye proyecciones que se dirigen del NTS a neuronas cardiovasculares eferentes –ubicadas en el centro bulbar cardiorespiratorio– y fibras simpáticas y parasimpáticas que se dirigen al corazón y a los vasos sanguíneos periféricos. (20) Los barorreceptores aumentan su descarga nerviosa ante un aumento de la TA, que da por resultado un efecto inhibitorio sobre la generación central del tono simpático eferente y genera distintas respuestas cardiovasculares que conducen a un descenso de la TA. (7, 21) El arco barorreflejo arterial así formado permite amortiguar los cambios transitorios en la TA.

La naturaleza refleja de los cambios en la frecuencia cardíaca y en la TA evocados por el masaje externo del cuello fue reconocida por Hering (1927) y Koch (1931) en la misma época en que Heymans y colaboradores describían la función quimiorreceptora del CC. (22, 23) Se inauguró así una era moderna en la que se introdujo el concepto de baroquimiorreceptores, que reconocía al SC y al CC como estructuras diferenciadas, pero íntimamente relacionadas entre sí, ejerciendo un papel clave sobre la regulación de la TA.

#### CAMBIOS MORFOLÓGICOS DEL CUERPO CAROTÍDEO

El agrandamiento del CC, notado por primera vez por Arias-Stella en nativos de los Andes peruanos, fue observado también en pacientes expuestos a hipoxia crónica normobárica (pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], con cardiopatías congénitas, con fibrosis quística). (24, 25) El agrandamiento del CC comprende principalmente la hiperplasia de sus componentes histológicos. (26) Posteriormente, algunos autores notaron cambios similares en los CC de pacientes con hipertensión arterial (HTA). (25, 27, 28)

Estudios realizados en ratas SHR *versus* normotensas confirmaron estos hallazgos: agrandamiento del CC, hialinosis y engrosamiento de la pared vascular de sus arteriolas en las SHR *versus* las ratas control. (29) Tanto en seres humanos como en ratas, el CC sufre un agrandamiento ante la hipoxemia crónica y la HTA. Algunos autores indican que las células hiperplásicas serían las sustentaculares mientras que otros observan mayor cantidad de células glómicas en CC expuestos a HTA. (26-28, 30)

#### LOS BAROQUIMIORRECEPTORES, ¿ÓRGANOS BLANCO DE LA HTA?

En las últimas décadas, la atención se ha dirigido hacia los baroquimiorreceptores como reguladores importantes de respuestas cardiorespiratorias, que podrían estar íntimamente relacionados con el desarrollo y el mantenimiento de la HTA. (7) Existen diversas opiniones respecto del efecto a largo plazo de la

desnervación bilateral del seno carotídeo sobre la TA. (7, 12, 31) Sin embargo, el interés en la patología y la clínica de los baroquimiorreceptores carotídeos en la HTA se ha visto dificultado por la escasa información disponible sobre los cambios estructurales que ocurren durante esta enfermedad y/o como consecuencia de ella. (32)

Recientemente, Smith y colaboradores observaron elevación de la TA, incremento en su variabilidad y disminución en la capacidad de regulación a corto plazo ante los cambios de posición, tras la resección bilateral de los CC. (33) Estos resultados enfatizan la importancia de los baroquimiorreceptores en la prevención de la hipotensión ortostática ante la bipedestación. (33) Algunos autores sostienen que la pérdida de la distensibilidad del bulbo carotídeo explicaría la desensibilización barorreceptora en pacientes añosos y relacionan este hallazgo con el desarrollo de HTA. (34, 35)

Hasta la publicación de nuestros trabajos, el cuadro anatomoclínico de ateromatosis carotídea e HTA no se había evaluado morfológicamente a nivel del CC. Planteamos que los baroquimiorreceptores representarían un nuevo “órgano blanco” de la HTA. Analizando los cambios morfológicos de 17 CC obtenidos de necropsias de pacientes añosos con ateromatosis carotídea obstructiva fallecidos por accidente cerebral vascular, demostramos atrofia y fibrosis y disminución de las células glómicas, no explicables solamente en términos de envejecimiento. (6, 35) Observamos también un estrechamiento arteriolar significativo, con disminución de la vascularización, posiblemente responsable de los cambios morfológicos descriptos y atribuibles a la HTA. (6, 35)

Kario y colaboradores investigaron los mecanismos de desregulación de la TA ortostática en pacientes añosos hipertensos y hallaron que los infartos silentes cerebrales detectados por RMN (resonancia magnética nuclear) eran más comunes en pacientes con alteraciones de la TA asociadas con ortostatismo. (36) A su vez, algunos autores sugieren que la atenuación del barorreflejo relacionada con la edad podría ser una consecuencia de procesos ateroscleróticos y/o hipertensivos. (21, 37) Por lo tanto, el compromiso de los baroquimiorreceptores que observamos en los pacientes estudiados podría correlacionarse con el desarrollo de HTA crónica, hipertensión sistólica aislada, labilidad de la TA e hipotensión ortostática.

Luego decidimos utilizar un modelo de hipertensión sistólica en animales (SHR) en el que pudieran apreciarse los cambios del CC ante el estrés hemodinámico, excluyendo otros factores agregados. Como resultado se evidenció en las SHR un daño severo en el CC y en los ganglios autonómicos (GA) con expansión de la matriz extracelular y aumento del número de células sustentaculares (S100+) en correlación con una acentuada hipertensión sistólica. (38) Las arteriolas periglómicas de las SHR mostraron un aumento de la relación pared/lumen. (38) También se halló un aumento significativo ( $p < 0,01$ ) de la expresión del inhibidor



del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y del factor transformador de crecimiento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) (moléculas involucradas en la regulación de la matriz extracelular) en el CC y el GA de las SHR. Estos factores serían regulados por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y mediarían la fibrosis que se observa en los órganos blanco de la HTA. (39)

Diversos estudios han demostrado la existencia de receptores para angiotensina, angiotensinógeno y ARNm de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en el CC de ratas, lo cual sugiere un control de la función del CC por un SRAA intrínseco. (40, 41) Por otra parte, Varo y colaboradores demostraron recientemente que el bloqueo crónico de la acción de la angiotensina con losartán disminuyó la síntesis postranscripcional de las moléculas de colágeno fibrilar tipo I en SHR jóvenes. (41)

Considerando que el SRAA podría tener un papel significativo en la fisiopatología del daño observado en el CC de las SHR, llevamos a cabo estudios que compararan el impacto de distintas drogas antihipertensivas en la prevención de las lesiones observadas. Demostramos que el ramipril, *versus* el atenolol, ejerce un efecto protector sobre el CC y los GA, más allá de la simple reducción de la TA, que incluye una reducción significativa de la expansión de la matriz extracelular, así como un grado menor de expresión de TGF- $\beta 1$  y PAI-1, similar al del grupo control. (42)

A partir de dichos resultados, evaluamos si el efecto protector de los inhibidores del SRAA sobre el CC se evidenciaba incluso en animales normotensos. Observamos un área glómica mayor con preservación de la arquitectura normal y una relación pared/lumen significativamente menor en las arterias periglómicas de ratas Wistar normotensas tratadas con losartán, en comparación con sus controles. (43) Estudios llevados a cabo en riñón, corazón y cerebro por otros autores han arrojado resultados similares y ello denota que la inhibición a largo plazo del SRAA brindaría protección frente al estrés oxidativo, responsable de la fibrosis y la atrofia que se observan en los órganos blanco de la HTA y en el envejecimiento. (44, 45)

Nuestros hallazgos indican que el CC se comporta como un órgano blanco de la HTA y sugieren fuertemente que la activación de un SRAA local sería la responsable de los cambios morfológicos y funcionales observados en el CC de ratas hipertensas. Estos resultados podrían tener suma importancia en la práctica clínica a la hora de elegir un agente antihipertensivo, ya que, en nuestra opinión, la elección debería basarse no sólo en la eficacia de una droga antihipertensiva sobre la disminución de los valores de TA, sino también en sus efectos protectores sobre los órganos blanco, con capacidad de prevenir y/o revertir el desarrollo de alteraciones ulteriores.

## SUMMARY

### Carotid Barochemoreceptors: Target Organs of Arterial Hypertension

The carotid body (CB) is the main peripheral arterial chemoreceptor, able to sense changes in PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> and pH, and translate them into nervous signals that regulate ventilating, circulating and endocrine responses which allow adaptation to hypoxemia, acidosis, and hypercapnia. The carotid sinus, located next to the CB, with a baroreceptor function, generates cardiovascular responses that decrease arterial hypertension. Both structures are innervated by the carotid sinus nerve (CSN), which is projected to the solitary tract nucleus (STN), closely inter-related and called barochemoreceptors. Lately, these organs have been considered key in the regulation of homeostatic cardiorespiratory responses that could be intimately related to the development and maintenance of arterial hypertension (AHT). There is scant information on the structural changes that occur in these organs during AHT and/or as its consequence. Our hypothesis is that carotid barochemoreceptors would be a new "target organ" of the AHT. In several studies performed in humans and in models of systolic hypertension in animals we observed a severe damage in the CB which was significantly correlated with elevation of the AT. Hence, considering that the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) would play a significant role in the pathophysiology of the observed injury, we showed that ramipril versus atenolol has a protective effect on the CB further to the mere decrease of the AT. Even though the animal models used had normal pressure, losartan showed this protective effect. Our findings indicate that the CB behaves as a target organ in AHT and the activation of a local RAAS would be responsible for the morphological and functional changes that were observed.

**Key words >** Baroreceptors - Chemoreceptors - Carotid body - Hypertension, Systemic Arterial

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith P, Jago R, Heath D. Anatomical variation and quantitative histology of the normal and enlarged carotid body. *J Pathol* 1982; 137:287-304.
2. Gonzalez C, Almaraz L, Obeso A, Rigual R. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev* 1994;74:829-98.
3. Lahiri S, Rozanov C, Roy A, Storey B, Buerk DG. Regulation of oxygen sensing in peripheral arterial chemoreceptors. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:755-74.
4. Lack EE. Anatomy and physiology of peripheral arterial chemoreceptors. En: *Pathology of adrenal and extra-adrenal paraganglia*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994.p. 1-14.
5. Khan Q, Heath D, Smith P. Anatomical variations in human carotid bodies. *J Clin Pathol* 1988;41:1196-9.
6. Milei J, Lavezzi A, Grana D, Silvestri F, Bussari R, Rossi L, et al. Severe carotid barochemoreceptor involvement in stroke. *J Hypertens* 2003;21(Suppl 4):S198.
7. Timmers HJ, Karemaker JM, Wieling W, Marres HA, Folgering HT, Lenders JW. Baroreflex and chemoreflex function after bilateral carotid body tumor resection. *J Hypertens* 2003;21:591-9.
8. Wang ZY, Bisgard GE. Chronic hypoxia-induced morphological and neurochemical changes in the carotid body. *Microsc Res Tech* 2002; 59:168-77.

9. Biscoe TJ. Carotid body: structure and function. *Physiol Rev* 1971; 51:437-95.
10. McDonald DM, Larue DT. The ultrastructure and connections of blood vessels supplying the rat carotid body and carotid sinus. *J Neurocytol* 1983;12:117-53.
11. Barnett S, Mulligan E, Wagerle LC, Lahiri S. Measurement of carotid body blood flow in cats by use of radioactive microspheres. *J Appl Physiol* 1988;65:2484-9.
12. Nimbkar NV, Lateef F. Carotid body dysfunction: the possible etiology of non-insulin dependent diabetes mellitus and essential hypertension. *Med Hypotheses* 2005;65:1067-75.
13. Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla ER. Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. *Respir Physiol* 1988;72:347-59.
14. Bin-Jaliah I, Maskell PD, Kumar P. Indirect sensing of insulin-induced hypoglycaemia by the carotid body in the rat. *J Physiol* 2004; 556:255-66.
15. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:458-62.
16. Gonzalez C, Rocher A, Zapata P. Arterial chemoreceptors: cellular and molecular mechanisms in the adaptive and homeostatic function of the carotid body. *Rev Neurol* 2003;36:239-54.
17. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1994;74:543-94.
18. Heymans C, Bouckaert J, Dautrebande L. Sinus carotidien et réflexes respiratoires; sensibilité des sinus carotidiens aux substances chimiques. Action stimulante respiratoire réflexe du sulfure de sodium, du cyanure de potassium, de la nicotine et de la lobéline. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1931;40:54-91.
19. Hainsworth R, Karim F, Sofola OA. Left ventricular inotropic responses to stimulation of carotid body chemoreceptors in anaesthetized dogs. *J Physiol* 1979;287:455-66.
20. Timmers H. Denervation of Carotid baro- and chemoreceptors in humans. En: Timmers H, editor. *Njimegen*; 2004. p. 1-12.
21. Vlachakis ND, Mendlowitz M, Guia D, Gusman D. Diminished baroreceptor sensitivity in elderly hypertensives. Possible role of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1976;24:243-9.
22. Hering H, editor. *Die Karotissinusreflexe auf Herz und Gefasse*. Dresden: Steinkopff ed; 1927.
23. Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans. *J Physiol* 2003; 553:3-11.
24. Arias-Stella J, Valcarcel J. The human carotid body at high altitudes. *Pathol Microbiol (Basel)* 1973;39:292-7.
25. Habeck JO. Morphological findings at the carotid bodies of humans suffering from different types of systemic hypertension or severe lung diseases. *Anat Anz* 1986;162:17-27.
26. Lack EE. Normal anatomy and hyperplasia of carotid body paraganglia. En: *Pathology of adrenal and extra-adrenal paraganglia*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1994;p. 15-40.
27. Heath D, Smith P, Fitch R, Harris P. Comparative pathology of the enlarged carotid body. *J Comp Pathol* 1985;95:259-71.
28. Kluge P. Vascularization and morphology of carotid bodies in patients with essential hypertension. *Acta Physiol Pol* 1985;36:76-82.
29. Habeck JO, Huckstorf C, Honig A. Influence of age on the carotid bodies of spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats. II. Alterations of the vascular wall. *Exp Pathol* 1985;27:79-89.
30. Heath D, Smith P, Jago R. Hyperplasia of the carotid body. *J Pathol* 1982;138:115-27.
31. Holton P, Wood JB. The effects of bilateral removal of the carotid bodies and denervation of the carotid sinuses in two human subjects. *J Physiol* 1965;181:365-78.
32. Rossi L. Bulbo-spinal pathology in neurocardiac sudden death of adults: a pragmatic approach to a neglected problem. *Int J Legal Med* 1999;112:83-90.
33. Smit AA, Timmers HJ, Wieling W, Wagenaar M, Marres HA, Lenders JW, et al. Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans. *Circulation* 2002;105:1329-35.
34. Reneman RS, van Merode T, Brands PJ, Hoeks AP. Inhomogeneities in arterial wall properties under normal and pathological conditions. *J Hypertens Suppl* 1992;10:S35-9.
35. Matturri L, Lavezzi AM, Silvestri F, Grana DR, Bussari R, Rossi L, et al. Severe carotid baroreceptor involvement in stroke. *Int J Cardiol* 2005;98:439-45.
36. Kario K, Eguchi K, Hoshida S, Hoshida Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:133-41.
37. McGarry K, Laher M, Fitzgerald D, Horgan J, O'Brien E, O'Malley K. Baroreflex function in elderly hypertensives. *Hypertension* 1983;5:763-6.
38. Milei J, Cao G, Grana DR, Toblli JE. Plasminogen activator inhibitor-1 and transforming growth factor-beta 1 in carotid glomus and autonomic ganglia from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2004;22:1351-9.
39. Tayebjee MH, MacFadyen RJ, Lip GY. Extracellular matrix biology: a new frontier in linking the pathology and therapy of hypertension? *J Hypertens* 2003;21:2211-8.
40. Lam SY, Leung PS. A locally generated angiotensin system in rat carotid body. *Regul Pept* 2002;107:97-103.
41. Varo N, Etayo JC, Zalba G, Beaumont J, Iraburu MJ, Montiel C, et al. Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type I and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999;17:107-14.
42. Toblli JE, Grana D, Cao G, Milei J. Effects of ACE inhibition and beta-blockade on plasminogen activator inhibitor-1 and transforming growth factor-beta1 in carotid glomus and autonomic ganglia in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2007;20:326-34.
43. Grana D, Cao G, Paglia N, Toblli J, Milei J. Efectos del losartán sobre el glomus carotídeo en ratas normotensas adultas. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:384-9.
44. Basso N, Paglia N, Stella I, de Cavanagh EM, Ferder L, del Rosario Loes Arnaiz M, et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging. *Regul Pept* 2005;128:247-52.
45. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, Stella I, Inserra F, Ferder L, et al. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. *FASEB J* 2003;17:1096-8.