

*Cuerpo Carotídeo
y fisiopatología
del SAOS:
Hipertensión*

Carlos Fernández Rey

Javier López Álvarez

Tutor: Ricardo Rigual Bonastre

ÍNDICE

- 1) Resumen
- 2) Introducción
- 3) Material y métodos utilizados
- 4) Resultados y discusión
- 5) Conclusiones
- 6) Bibliografía

1) RESUMEN

El cuerpo carotídeo (CC) es un pequeño órgano quimiorreceptor que se activa en situaciones de hipoxia, hipercapnia y acidosis plasmática, originando reflejos ventilatorios y cardiocirculatorios.

La apnea obstructiva del sueño es un trastorno frecuente en el que los pacientes padecen de manera crónica interrupciones del flujo aéreo que conducen a modificaciones de los parámetros que activan el CC. Cuando estas modificaciones se prolongan en el tiempo suceden una serie de trastornos cardiocirculatorios, metabólicos y neurocognitivos.

Este trabajo tiene como objetivo estudiar la participación del CC en la génesis de la hipertensión que constituye uno de los trastornos fundamentales en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Se ha revisado bibliografía sobre dicha participación y los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la hipertensión y que incluyen la activación del simpático y otras alteraciones vasculares como la disfunción endotelial.

2) INTRODUCCIÓN

La **apnea** es la interrupción del flujo aéreo durante más de 10 segundos, y puede ser de tres tipos:

- **Obstructiva:** se origina a nivel periférico. Es provocada por la relajación de los músculos dilatadores de la parte posterior de la faringe o por la estrechez de ésta, lo cual bloquea el paso del aire. Se origina por la obstrucción de la vía aérea superior provocando hipoventilación alveolar.
- **Central:** está causada por la ausencia de estímulos respiratorios durante cortos periodos de tiempo, lo que provoca irregularidades en la respiración. Este tipo de apnea es menos frecuente y cursa con ausencia de esfuerzo respiratorio (no se detectan movimientos toracoabdominales).
- **Mixta:** apnea que habitualmente comienza como central seguida de un componente obstructivo.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno que deriva de la oclusión total o parcial de forma intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, debido a la hipotonía de los músculos faríngeos. Debido a la hipotonía de estos músculos, la lengua cae hacia atrás impidiendo el flujo inspiratorio. (Almendros et al. 2012)

Como consecuencia de la reducción o cese del flujo inspiratorio se produce una hipoxemia, una hipercapnia y una acidosis plasmática, produciéndose un incremento de la ventilación y modificaciones cardiocirculatorias. Resultado de lo cual se producen despertares del sueño. (Abboud et al. 2014)

Cuando la AOS se cronifica aparece una serie de síntomas y trastornos de la esfera cardiocirculatoria, metabólica y neurocognitiva que constituyen el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

El Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se define como un conjunto de signos y síntomas cardiocirculatorios, metabólicos y neuropsiquiátricos en pacientes con cronificación del AOS. (Somoza et al. 2015; Levy et al. 2015) (Figura 1)

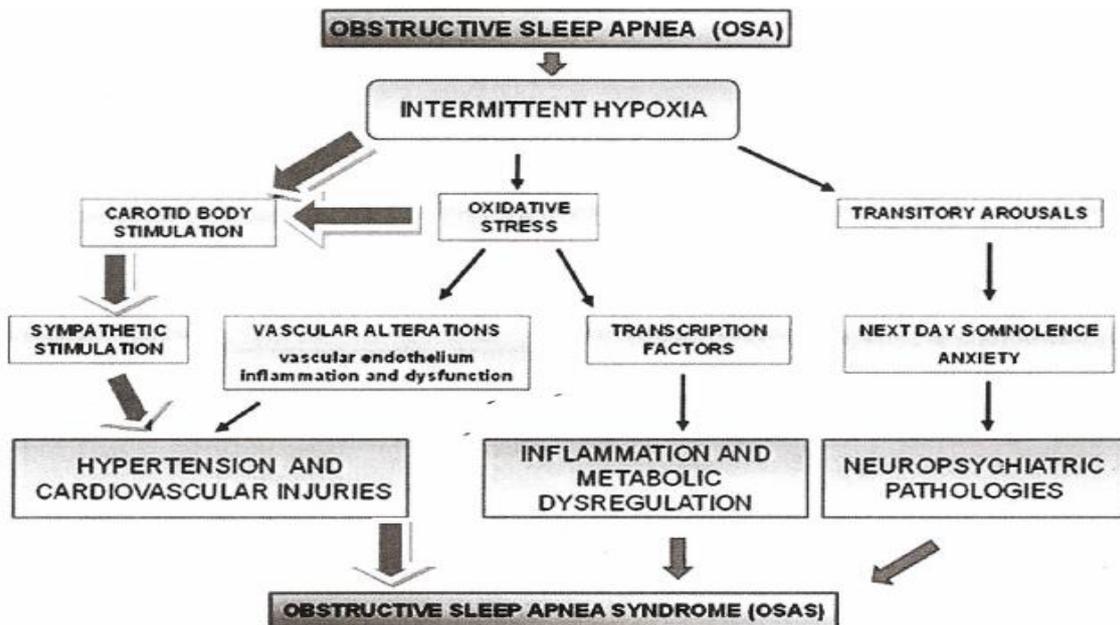


Figura1. Fisiopatología de las alteraciones asociadas a la AOS para conformar el SAOS. Las flechas más grandes indican la vía dependiente de la activación del cuerpo carotídeo.

En individuos sanos, cuando se pasa del estado de vigilia al de sueño, la actividad vagal aumenta y disminuye el tono simpático, disminuyendo con ello el ritmo cardiaco y la presión arterial. Sin embargo, en pacientes con AOS se produce hiperactividad del sistema nervioso simpático, a lo que se añade estrés oxidativo generalizado, activación de mecanismos inflamatorios y disregulación metabólica.

Durante la oclusión de las vías respiratorias, la hipoxia y la hipercapnia intermitentes estimulan los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo provocando respuestas simpáticas. Entre estos trastornos, la hipoxia crónica intermitente se considera el principal factor para el desarrollo de la hipertensión diurna. (Prabhakar et al. 2012)

- EPIDEMIOLOGÍA

El SAOS es una enfermedad prevalente en la población general. Entre el 3% y el 6% de la población padece un SAOS sintomático, estimándose una prevalencia del 2.4% en mujeres y un 4.4% en hombres. El SAOS es más frecuente en varones que en mujeres, tendiendo a igualarse la prevalencia a partir de la menopausia. La prevalencia del SAOS se incrementa con la edad, llegando a triplicarse en los ancianos comparados con las edades medias. (Levy et al. 2015)

La obesidad es el factor de riesgo modificable más importante, entre el 50-90% de los pacientes con SAOS son obesos. Este síndrome aumenta de manera exponencial al incrementar el índice de masa corporal (IMC), llegando a ser casi del 10% en sujetos con IMC mayor a 40 kg/m².

- ETIOLOGÍA

Las causas del SAOS son multifactoriales, que conducen a una disminución del calibre de la vía aérea superior:

- **Factores genéticos:** en los individuos con AOS se pueden observar predisposiciones anatómicas craneofaciales:
 - Maxilofaciales: traumatismos, deformaciones congénitas (retrognatismo, posicionamiento inferior del hueso hioides o una posición más retrasada de la mandíbula).
 - Faríngeas: istmo de las fauces estrecho, acortamiento de la faringe...
- **Obesidad:** obstrucción de la vía aérea superior (por acúmulo de depósitos de grasa en la faringe que dificulta la apertura de las vías aéreas, favoreciendo con ello su colapso), y factor de riesgo cardiovascular (HTA, aterosclerosis...)
- **Fallos funcionales:** alteraciones de la vía aérea superior (por fallo neuromuscular, que produce una pérdida del tono muscular, que causa la caída de la lengua hacia atrás cerrando las vías aéreas), del aparato cardiovascular (congestión, edemas...)
- **Alteraciones psicológicas:** impiden un descanso nocturno adecuado.

Otras variables que influyen en la aparición de un SAOS o en su agravamiento son el alcohol, el tabaco, sedantes, hipnóticos y barbitúricos y la posición en decúbito supino.

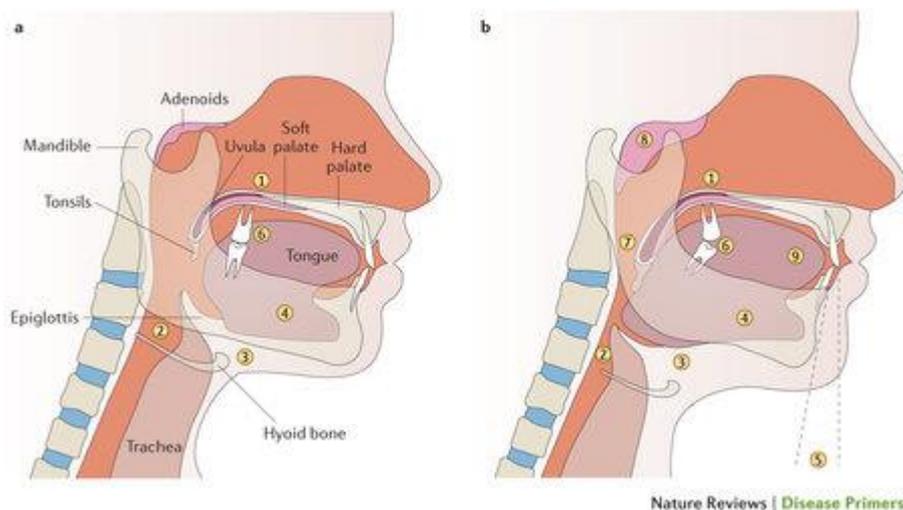


Figura 2. Cambios en los tejidos blandos y maxilofaciales que ocurren en el SAOS. Tomada de Levy et al. 2015

- CLASIFICACIÓN

La frecuencia con que aparecen estos episodios de apnea del sueño se miden con el **Índice de Apnea-Hipopnea** del sueño (IAH) o Índice de Alteración Respiratoria (IAR) que consiste en:

$$\text{IAH} = \text{apneas} + \text{hipopneas} / \text{hora de sueño}$$

La clasificación de la intensidad de la apnea del sueño puede medirse con este índice, de tal modo que se agrupan en:

Intensidad	IAH	Saturación mínima
Leve	5-20	> 85 %
Moderado	20-40	75-85 %
Severo	> 40	< 75 %

Tabla 1. Clasificación del SAOS. Tomada de Levy et al. (2015)

- **Leve:** si las pausas ocurren entre 5 y 20 veces por hora, con una saturación de hemoglobina mayor del 85%.
- **Moderado:** si ocurre entre 20 y 40 veces por hora, con una saturación entre el 75 y el 85%.
- **Severo:** si ocurren más de 40 veces por hora., con una saturación menor del 75%.

Su diagnóstico se realiza por el relato de la pareja del paciente, la cual nos habla de ronquido intenso, apneas y somnolencia diurna, debido a los microdespertares que impiden el diagnóstico. La confirmación se realiza a través de un estudio de polisomnografía durante el sueño. (Somoza et al. 2015; Levy et al. 2015)

Este trabajo tiene como objetivos revisar y hacer una puesta al día de la participación del cuerpo carotídeo en la fisiopatología de la hipertensión que sucede durante el SAOS.

3) MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha buscado información en la principal base de datos de artículos científicos, Pubmed. Para ello se han empleado términos como obstructive sleep apnea, intermittent hypoxia, hypertension, carotid body, chemoreceptors and baroreceptors...

Se escogieron las revisiones más actuales sobre el tema y de ellas, se re-seleccionaron los artículos de mayor interés. Los criterios para escoger los artículos fueron la fecha reciente de la publicación y los autores más reconocidos en la materia sobre los mecanismos fisiopatológicos en la hipertensión y en el cuerpo carotídeo.

4) RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El 50-90% de los pacientes con AOS desarrollan hipertensión sistémica diurna, siendo una causa frecuente de hipertensión refractaria. (Levy et al. 2015)

La asociación epidemiológica entre la AOS y la obesidad, dificulta establecer una relación directa entre la AOS y la hipertensión. Sin embargo, se ha demostrado que existe una asociación independiente entre la AOS y la hipertensión.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA HIPERTENSIÓN EN EL SAOS

La obstrucción cíclica de las vías aéreas superiores durante AOS conduce a la hipoxia y a la hipercapnia intermitentes, la presión intratorácica negativa (por el esfuerzo inspiratorio), fragmentación del sueño y microdespertares.

Durante la oclusión de las vías respiratorias, la hipoxia y la hipercapnia intermitentes estimulan los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo provocando respuestas simpáticas. Entre estos trastornos, la hipoxia crónica intermitente (HCI) se considera el principal factor para el desarrollo de la hipertensión

diurna. Se ha adjudicado un papel fundamental a la hipoxia intermitente en el desarrollo de la hipertensión, puesto que modelos animales (fundamentalmente ratas) sometidos a HCI desarrollaron hipertensión. (Prabhakar et al. 2012)

Por otra parte, sujetos con SAOS sometidos a tratamiento con CPAP de forma continua desarrollaron una mejoría notoria de la hipertensión. (Levy et al. 2015)

Aunque la relación entre la AOS y la hipertensión está bien demostrada, no se conocen del todo los mecanismos que subyacen a la patogénesis de la hipertensión. Como hemos dicho anteriormente, la propuesta más aceptada afirma que la HCI provoca estrés sistémico oxidativo, inflamación e hiperactividad simpática, lo que lleva a la disfunción endotelial y a la hipertensión... (Figura 3)

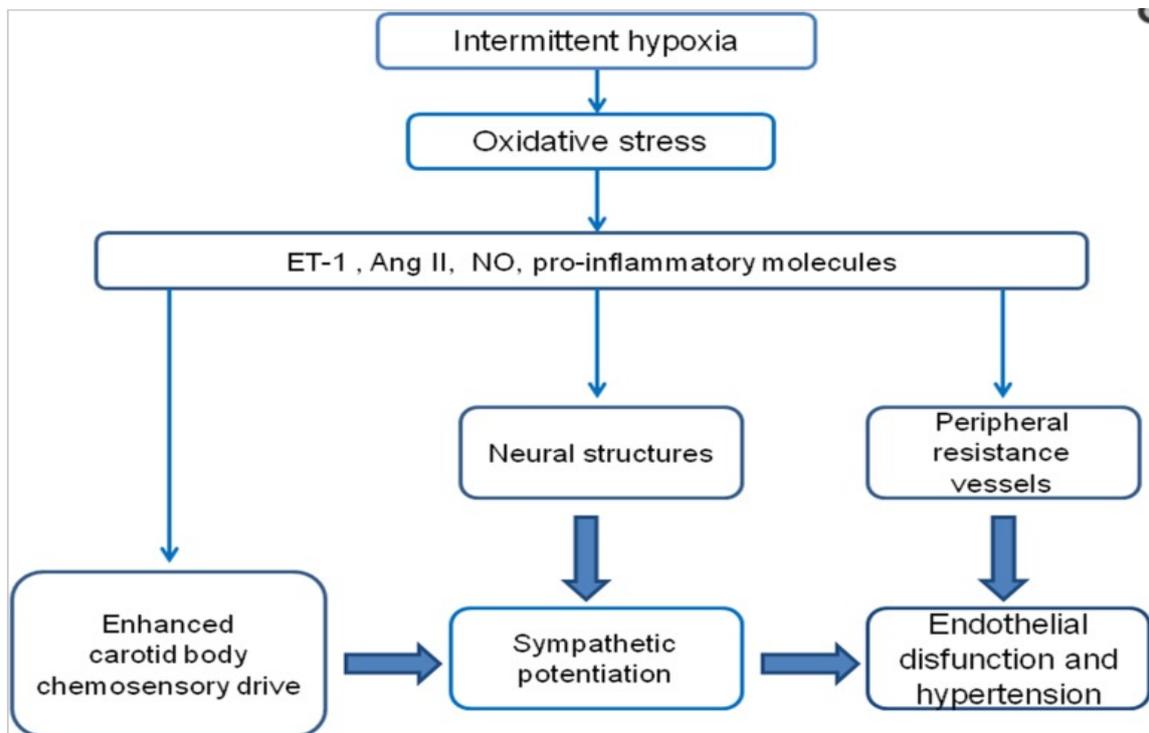


Figura 3. Diagrama de los mecanismos implicados en la potenciación de la respuesta a la hipoxia del cuerpo carotídeo y el desarrollo de la hipertensión inducida por la HCI. Tomada de Iturriaga et al. 2014

Además del efecto sobre la actividad de los quimiorreceptores, se ha demostrado que la HCl en modelos animales de rata inhibe el reflejo barorreceptor y su efecto sobre el sistema simpático, lo que conduce al mantenimiento de la hipertensión. (Prabhakar et al. 2012)

Además, el síndrome de AOS también se asocia con alteraciones periféricas como son la disfunción endotelial y la remodelación vascular. Los pacientes con AOS muestran un aumento del grosor de la íntima-media y una vasodilatación mediada por óxido nítrico reducida.

La evidencia clínica y experimental disponible sugiere que existen al menos dos componentes importantes en el desarrollo de la hipertensión asociada a la AOS:

a) La potenciación de las respuestas reflejas hipóxicas por activación repetitiva de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y disminución de los barorreceptores.

b) La disregulación del balance de los sistemas vasoactivos que controlan la presión arterial.

A) LA POTENCIACIÓN DE LAS RESPUESTAS REFLEJAS HIPÓXICAS POR ACTIVACIÓN REPETITIVA DE LOS QUIMIORRECEPTORES DEL CUERPO CAROTÍDEO Y DISMINUCIÓN DE LOS BARORRECEPTORES

Como ya se ha comentado, la regulación de la actividad simpática sobre el sistema cardiovascular depende de mecanismos humorales y neurogénicos, entre los que participan los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y los barorreceptores del seno carotídeo.

El cuerpo carotídeo es un pequeño órgano ubicado en la vecindad de la bifurcación de las arterias carótidas y son los principales quimiorreceptores periféricos de los niveles arteriales de detección de la disminución de PaO₂, aumento PaCO₂ y aumento de H⁺, y desempeña un papel principal en el mantenimiento de la homeostasis de la presión arterial de oxígeno. Su

activación por hipoxia aumenta la descarga nerviosa quimiosensorial que a su vez provoca incremento de la ventilación y activa efectos simpáticos generando efectos cardiovasculares. (Iturriaga et al. 2014)

El CC se compone de grupos de células organizadas en torno a la red capilar de los quimiorreceptores (glomus o tipo I), conectado sinápticamente a las terminales nerviosas de las neuronas sensoriales, y rodeado por células gliales (tipo II). La hipoxia cierra los canales de potasio, lo que conduce a la despolarización de células del glomus, la entrada de calcio y la liberación de transmisores (ACh, ATP y catecolaminas), que a su vez aumentan la descarga en las terminaciones nerviosas de las neuronas quimiosensoriales.

Las fibras nerviosas barorreceptoras incrementan su descarga nerviosa ante el estiramiento de la pared arterial, de manera que cuando aumenta la presión arterial se produce dicho incremento de descargas nerviosas, que conduce a través de la activación de los centros vasomotores troncoencefálicos a una disminución del tono simpático, y en consecuencia a una disminución de la presión arterial.

Pacientes con AOS presentan activación tónica de los quimiorreflejos carotídeos, mayor respuesta ventilatoria hipóxica, descarga simpática periférica aumentada y alteraciones cardiovasculares. El aumento de la actividad simpática debido a la potenciación quimiosensorial causa el incremento de la presión arterial en los pacientes con AOS. (Figura 4)

Recordamos que para estudiar los mecanismos responsables de la generación de las respuestas patológicas ventilatorias y cardiovasculares, se han usado modelos de exposición a HCl en animales. La exposición a HCl aumenta la descarga quimiosensorial basal y potencia las respuestas del cuerpo carotídeo a hipoxia aguda.

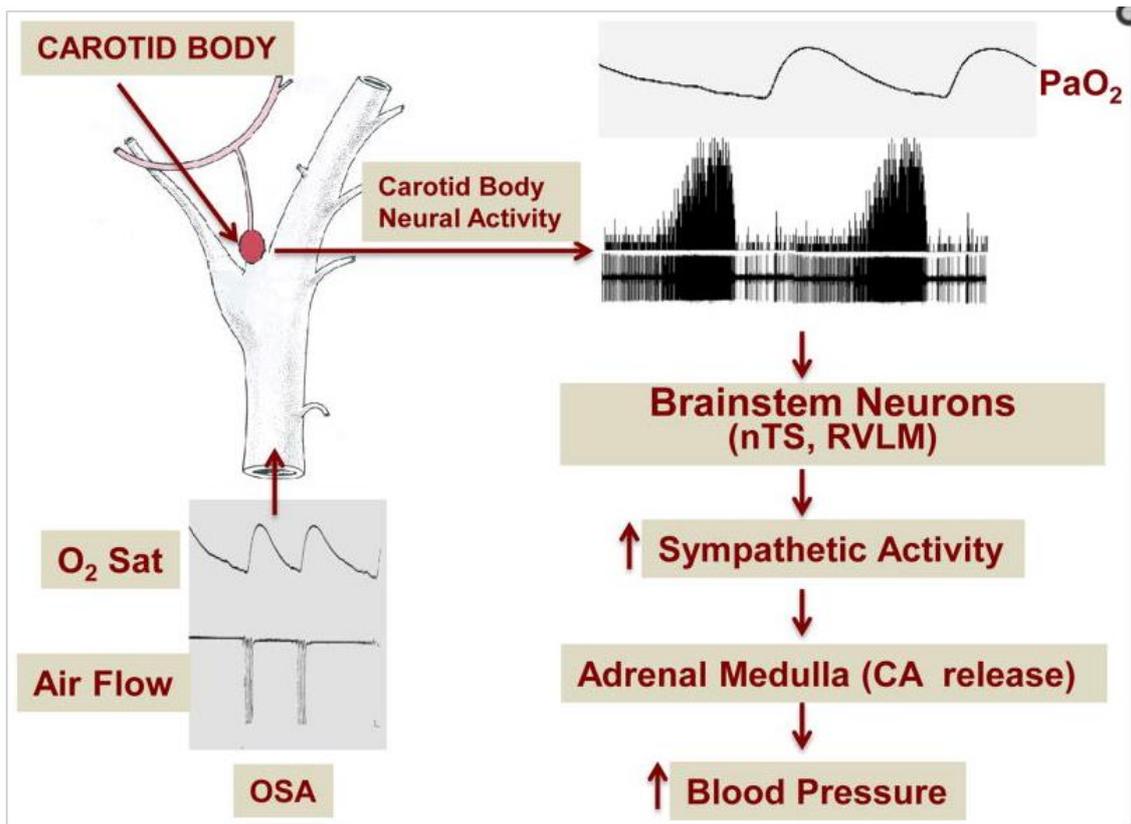


Figura 4. Contribución del reflejo quimiosensorial del cuerpo carotídeo a la hipertensión causada por la AOS. Tomada de Nanduri et al. 2015

- Relación entre HCl y ROS

La hipoxia-reoxigenación durante la HCl produce estrés oxidativo sistémico debido a la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS).

El aumento de ROS conduce al incremento de la concentración intracelular de calcio que conlleva un desequilibrio en la síntesis de isoformas de factores inducibles de hipoxia (HIF) determinantes de la transcripción de enzimas pro- y anti-oxidantes. Esto determina un aumento de la relación HIF-1 / HIF-2. HIF-1 α factor de transcripción de moléculas pro-oxidativas (EPO, VGF, NADPH oxidasa 2) y HIF-2 α factor de transcripción de enzimas antioxidantes (Sod 2). (Semenza et al. 2012)

Por lo tanto, la HCl a través del incremento del cociente HIF1/HIF2 genera un ambiente pro-oxidante desencadenando el estrés oxidativo.

La HCI también disminuye la actividad de la enzima aconitasa en el CC y la actividad del complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, lo que sugiere que la función de las mitocondrias se ve afectada por HCI y representan una fuente potencial de producción de ROS.

Este incremento de ROS por estos mecanismos es responsable del aumento de la sensibilidad al CC y de la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores, que contribuirán en último término a la activación de la respuesta simpática. (Figura 5)

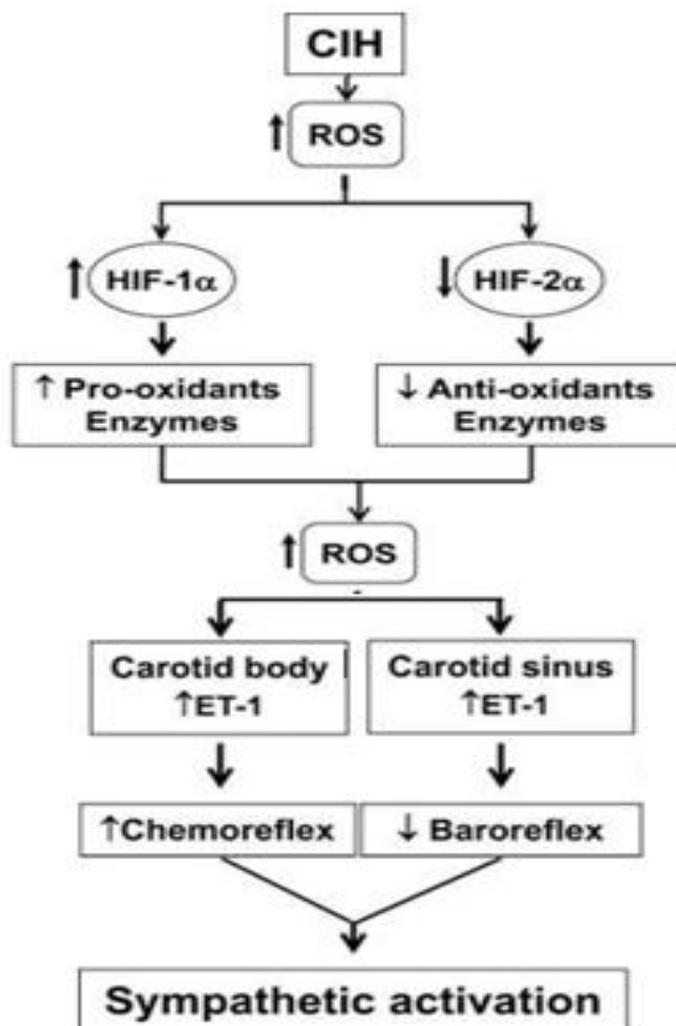


Figura 5. Presentación esquemática de los mecanismos moleculares y celulares asociados con la activación simpaticosuprarrenal por hipoxia crónica intermitente. Modificada de Prabhakar et al. 2012

B) LA DISREGULACIÓN DEL BALANCE DE LOS SISTEMAS VASOACTIVOS QUE CONTROLAN LA PRESIÓN ARTERIAL

Como resultado final la HCI altera el balance entre los sistemas vasoconstrictores y vasodilatadores que regulan la presión arterial, favoreciendo el desarrollo de hipertensión sostenida.

La evidencia experimental ha mostrado cambios en al menos cuatro sistemas vasoactivos:

- 1) Endotelinas
- 2) Sistema Renina-angiotensina-aldosterona
- 3) Citoquinas proinflamatorias
- 4) Factores periféricos independientes del CC.

1) Endotelinas.

La ET-1 es uno de los vasoconstrictores más potentes que se conocen, y se libera por la estimulación hipóxica desde el endotelio vascular. Varios estudios revelan que hay variación en el curso temporal del aumento de la ET-1 plasmática de acuerdo al patrón de hipoxia crónica. (Iturriaga et al. 2014)

La HCI también aumenta la expresión de ET-1 en las células glómicas del CC, además de generar antagonistas del receptor de ET-1 que aumentan la sensibilización del CC ante la hipoxia. Las endotelinas producen de forma secundaria la atenuación del reflejo barorreceptor, potenciando la respuesta simpática en hipoxias posteriores.

2) Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En pacientes con AOS existen mayores niveles plasmáticos de angiotensina II (AT-II) y de aldosterona comparados con pacientes sanos.

El cuerpo carotídeo (por una vía independiente de la renina) expresa constitutivamente el sistema renina-angiotensina y 5-HT, que responde a AT-II

debido a la expresión funcional del receptor de AT-1 en las células glómicas del cuerpo carotídeo.

Estas sustancias actúan de mediadores en el importante efecto LTF (long term facilitation) del CC. Además, se ha propuesto que la HCl por la vía de los ROS también aumenta la AT-II y sus receptores. (Figura 6)

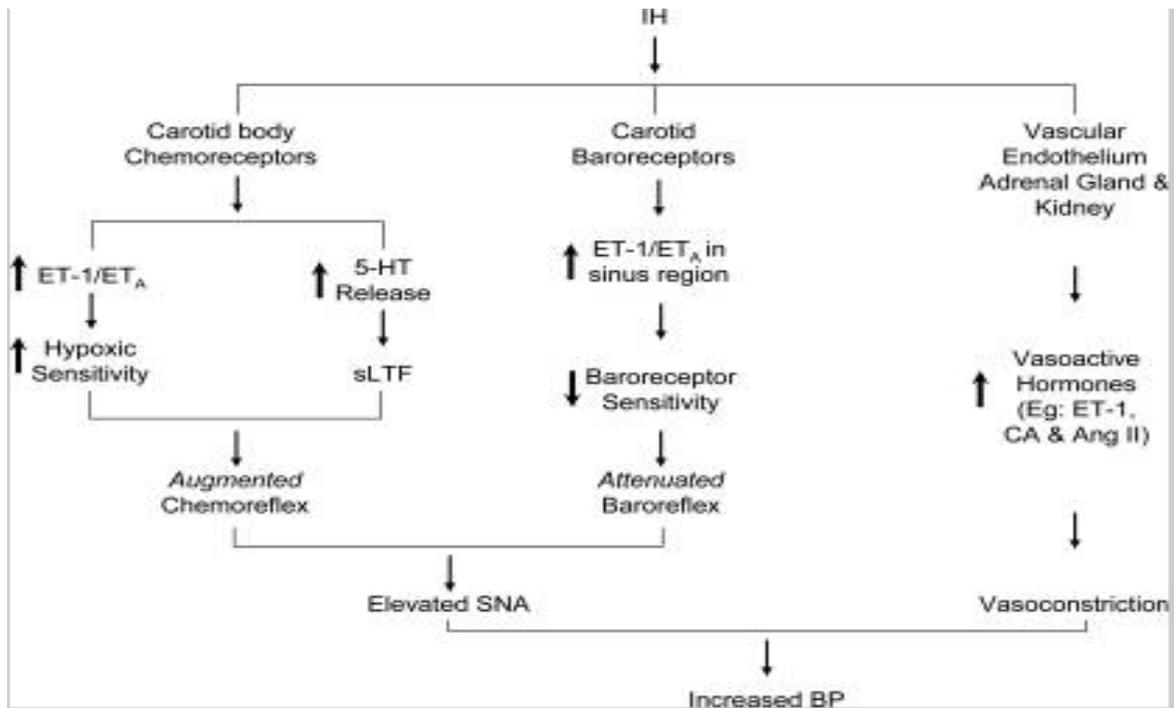


Figura 6. Participación de los mediadores vasoactivos en el SAOS. Tomada de Semenza et al. 2012

3) Citoquinas proinflamatorias.

La HCl desencadena la expresión de citoquinas proinflamatorias en el CC como las IL-1B, IL-6, TNF- α y el NF-KB. Sin embargo, estas citoquinas no influyen en la sensibilización de la respuesta hipóxica tras la exposición a la HCl como se demuestra en casos seleccionados de modelos animales en los que se administró ibuprofeno manteniendo la sensibilización a la hipoxia, lo que parece indicar el bajo protagonismo de la inflamación en estos mecanismos. (Iturriaga et al. 2014)

4) Factores periféricos independientes del CC.

Además del arco reflejo quimiorreceptor del CC, la HCI actúa de forma directa sobre estructuras periféricas e independiente a la vía del CC. Entre estos mecanismos el principal responsable de alteraciones cardiovasculares en el SAOS es la disfunción endotelial relacionada con la rigidez arterial.

La disfunción endotelial consiste en la adquisición por el endotelio de un fenotipo procoagulante, proadhesivo y vasoconstrictor y se ha postulado que el estrés oxidativo, la inflamación y las disregulaciones metabólicas que afectan a los vasos periféricos son los factores fundamentales en su génesis.

Secundariamente al aumento de ROS generalizada en individuos con SAOS aparece la disfunción endotelial caracterizada por la disminución del óxido nítrico (NO). El NO, potente vasodilatador, se sintetiza a partir de la L-arginina, de forma dependiente del oxígeno. En cuanto a los mecanismos que disminuyen la producción del NO, los ROS inhiben directamente la expresión de la NO-sintasa endotelial, y media en la proliferación de células musculares lisas de los vasos dependientes del calcio de los quimiorreflejos.

5) CONCLUSIONES

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la hipertensión en la AOS no se entienden completamente por el momento.

La evidencia disponible sugiere que los ciclos de hipoxia-reoxigenación de la HCI producen una potenciación temprana de los quimiorreflejos, que contribuirían a aumentar la actividad simpática cardíaca y vasomotora.

Los resultados obtenidos en modelos animales muestran que la HCI produce cambios en el balance autonómico sobre la frecuencia cardíaca y una atenuación de la sensibilidad de los barorreflejos.

En forma similar, los pacientes con AOS presentan quimiorreflejos periféricos potenciados y una disminución de la sensibilidad de los barorreflejos.

Por lo tanto, es posible que estas alteraciones favorezcan una mayor respuesta presora hipóxica y una mayor actividad simpática tónica, facilitando el desarrollo de hipertensión arterial. Además, el SAOS se caracteriza por respuestas vasomotoras alteradas, con tendencia a la vasoconstricción.

Las alteraciones fisiopatológicas en los sistemas de las endotelinas, renina-angiotensina-aldosterona, mecanismos inflamatorios y en la síntesis de óxido nítrico facilitarían la vasoconstricción sistémica y el aumento de la presión arterial. Estos sistemas vasoactivos son posibles blancos terapéuticos para la reducción del riesgo cardiovascular en la AOS.

6) BIBLIOGRAFÍA

1. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest.* 2014
2. Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, Farré R. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. 2012
3. Patrick Lévy, Malcolm Kohler, Walter T. McNicholas, Ferran Barbé, R. Doug McEvoy, Obstructive sleep apnoea syndrome. 2015
4. Iturriaga R, Andrade DC, Del Rio R. Enhanced carotid body chemosensory activity and the cardiovascular alterations induced by intermittent hypoxia. *Front Physiol.* 2014
5. Del Rio, Iturriaga, Moya E. Carotid body potentiation during chronic intermittent hypoxia: implication for hypertension. *Front Physiol.* 2014
6. Semenza GL, Prabhakar NR. The role of hypoxia-inducible factors in oxygen sensing by the carotid body. *Adv Exp Med Biol.* 2012
7. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012

8. Prabhakar NR, Peng YJ, Kumar GK, Nanduri J. Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia. *Compr Physiol*. 2015
9. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*. 2012
10. Prabhakar NR, Kumar GK, Peng YJ. Sympatho-adrenal activation by chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol*. 2012