

# **PARTICIPACIÓN DEL CUERPO CAROTIDEO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN EN EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

AUTORES:

ALEJANDRO GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ  
CRISTINA COLMENERO CALLEJA

TUTOR:

DR. RICARDO RIGUAL BONASTRE



---

**Universidad de Valladolid**

Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina

# **ÍNDICE**

## **Resumen/Abstract**

### **1. Introducción**

- 1.1. Apnea obstructiva del sueño (AOS) y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- 1.2. Epidemiología, fisiopatología y etiología del SAOS.
  - 1.2.1. Epidemiología
  - 1.2.2. Fisiopatología y etiología
- 1.3. Diagnóstico y clasificación

### **2. Materiales y métodos**

### **3. Resultados y discusión**

- 3.1. El cuerpo carotideo y el SAOS
- 3.2. Mecanismos moleculares implicados en la respuesta quimiorrefleja inducida por hipoxia crónica intermitente: ROS y HIF.
- 3.3. Transmisores gaseosos implicados en la respuesta quimiorrefleja del CC y el SAOS: CO y H<sub>2</sub>S.
- 3.4. Perspectivas de futuro

### **4. Conclusiones**

### **5. Bibliografía**

## **RESUMEN**

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es una enfermedad de alta prevalencia en la que la faringe se estrecha y/o colapsa repetidamente durante el sueño, causando episodios de apnea obstructiva del sueño (AOS). Las consecuencias directas del colapso y la hipoxia crónica intermitente (HCI) consecuente tienen como efecto importante el estrés oxidativo y la activación simpática sistémica. El cuerpo carotideo (CC) es el principal quimiorreceptor implicado en este fenómeno. El SAOS incluye una serie de comorbilidades, entre ellas está la hipertensión arterial (HTA) severa y resistente al tratamiento, la cual constituye un problema clínico de primera magnitud.

El objetivo de esta revisión consiste en analizar las evidencias disponibles a cerca de los mecanismos fisiopatológicos en los que participa el CC que a su vez intervienen en la generación de la HTA en los pacientes con SAOS. Conocer estos mecanismos permitirá el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

La metodología empleada en esta revisión bibliográfica ha consistido en la búsqueda y análisis de los artículos más actuales de los autores más reconocidos encontrados en la base de datos PubMed.

Se demuestra que la exposición a HCI incrementa la respuesta quimiorrefleja del CC y genera estrés oxidativo. Además, los estudios en modelos animales muestran recientemente que los transmisores gaseosos cumplen un papel clave en la activación de la respuesta quimiorreceptora. Por lo tanto, el bloqueo farmacológico de esta vía podría ser una posible diana terapéutica en el tratamiento de la HTA en el SAOS.

Palabras clave: apnea obstructiva del sueño, cuerpo carotideo, quimiorreflejo, hipoxia crónica intermitente, hipertensión, estrés oxidativo.

## **ABSTRACT**

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a common disease in which the pharynx repeatedly narrows and/or collapses during sleep, causing obstructive sleep apnea (OSA) events. One of the direct consequences of collapse and consecutive chronic intermittent hypoxia (CIH) have as their main effect oxidative stress and systemic sympathetic activation. The carotid body (CB) is the major chemoreceptor involved in this phenomenon. OSAS includes a series of comorbidities, one of them is

severe and treatment resistant arterial hypertension (AHT), which is a major clinical problem.

The objective of this review is to analyze the available evidence of pathophysiological mechanisms in which CB participates, which in turn are involved in the generation of AHT in patients with OSAS. Increase knowledge upon these mechanisms allow the development of new target therapies.

The methodology used in this bibliographic review has consisted in the search and analysis of the most updated articles of the most recognized authors found in the PubMed database.

It is demonstrated that exposure to CIH increases the chemoreflex response of CB and generates oxidative stress. In addition, studies in animal models recently show that gasotransmitters play a key role in the activation of the chemoreceptor response. Therefore, the pharmacological blockade of this pathway could be a possible therapeutic target in the treatment of AHT in OSAS.

Key words: obstructive sleep apnea, carotid body, chemoreflex, intermittent chronic hypoxia, hypertension, oxidative stress

## **1. INTRODUCCIÓN**

La apnea se define como el periodo de 10 segundos o más durante el que un sujeto deja de respirar. Podemos distinguir varios tipos:

- Obstruktiva: se produce a nivel periférico. Se debe al cierre de la vía aérea superior (VAS). Un tipo especial es la apnea obstruktiva del sueño, que consiste en el colapso de la VAS durante el sueño; de forma que se produce un bloqueo de esta, que obstaculiza la normal circulación del aire. Se acompaña de un aumento del esfuerzo toracoabdominal para vencer la obstrucción.
- Central: se origina por alteraciones del ritmo respiratorio por parte del encéfalo, con la consecuente ausencia de esfuerzo respiratorio.
- Mixta: la producida generalmente por un descenso de los estímulos a nivel central (apnea central), que va seguida de componente obstruktivo (apnea obstruktiva).

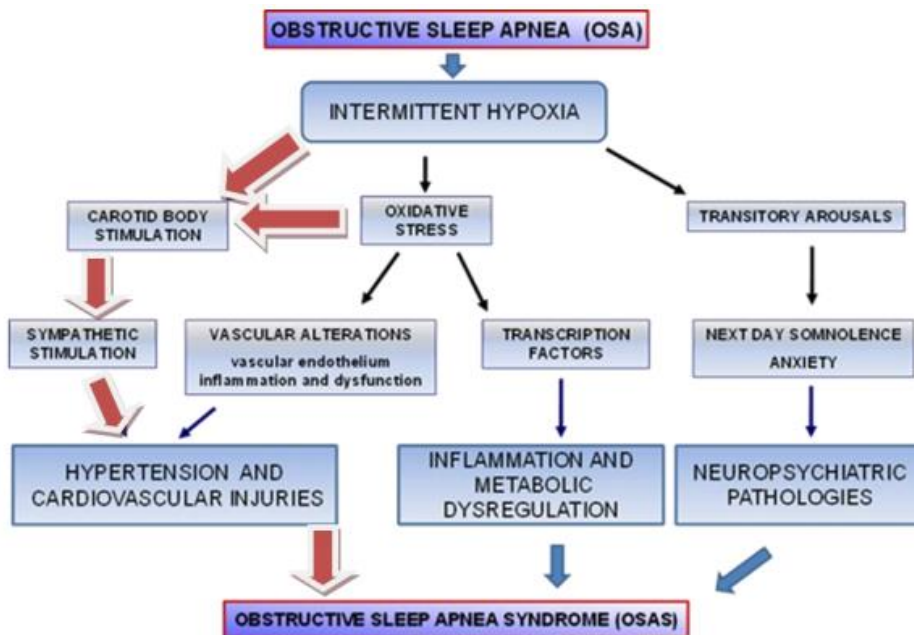
## 1.1. Apnea obstructiva del sueño (AOS) y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

Es un trastorno causado por la obstrucción total o parcial de la vía aérea de forma intermitente y repetitiva durante el sueño. En ella se produce el colapso de la vía aérea provocando disminución o abolición del flujo aéreo (hipopnea o apnea), hipoxemia, hipercapnia y acidosis plasmáticas [ver 1 y 2].

Si la apnea obstructiva del sueño (AOS) es grave y se cronifica, se producen una serie de trastornos que conducen al síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Estos trastornos afectan a las esferas cognitivo-conductual, cardiovascular, endocrino-metabólica y neuropsiquiátrica. En este último tienen gran importancia los microdespertares (recuperación inconsciente de la vigilia de corta duración) que tienen lugar durante la AOS.

Por tanto, el concepto de SAOS se fundamenta en dos elementos bien diferenciados que son los eventos respiratorios que caracterizan la enfermedad y las consecuencias que derivan de ellos [ver 3 y 4].

Los mecanismos que intervienen en la aparición de estos trastornos son las alteraciones en la producción de ROS y mecanismos de tipo inflamatorio; pudiendo ser dependientes o independientes del CC, como se muestra a continuación.



**Figura 1.** Alteraciones fisiopatológicas asociadas a la AOS que conllevan a SAOS. Mecanismo dependiente del corpúsculo carotideo (flechas grandes)

## **1.2. Epidemiología, fisiopatología y etiología del SAOS**

### **1.2.1. Epidemiología**

El SAOS es uno de los problemas médicos más importantes identificados en los últimos 50 años. Es causa notable de complicaciones y mortalidad en todo el mundo, además de ser la causa más frecuente de la somnolencia diurna y sus consecuencias [ver 5].

Los factores de riesgo más importantes son el sexo masculino, la edad y el índice de masa corporal (IMC). El sexo masculino aumenta el riesgo de 2-3 veces respecto a las mujeres hasta la menopausia, tras la cual tiende a igualarse. La edad puede llegar a incrementarlo hasta tres veces, mientras que el IMC está directamente relacionado con la gravedad y prevalencia del SAOS, siendo particularmente grave en los sujetos con obesidad mórbida ( $IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$ ).

Otras variables son: alcohol, tabaco, sedantes, hipnóticos, barbitúricos y el decúbito supino durante el sueño, que favorecen la aparición del SAOS o su agravamiento [ver 3 y 4].

### **1.2.2. Fisiopatología y etiología**

El AOS se caracteriza por la presencia de apneas en la fase inspiratoria, causadas por el colapso del tercio superior de la VAS durante el sueño. El cierre de la vía respiratoria sucede conforme se relajan los músculos dilatadores del tercio superior de la vía aérea, la disminución de su tono deja de contrarrestar la presión negativa en la vía aérea durante la inspiración y se produce el colapso.

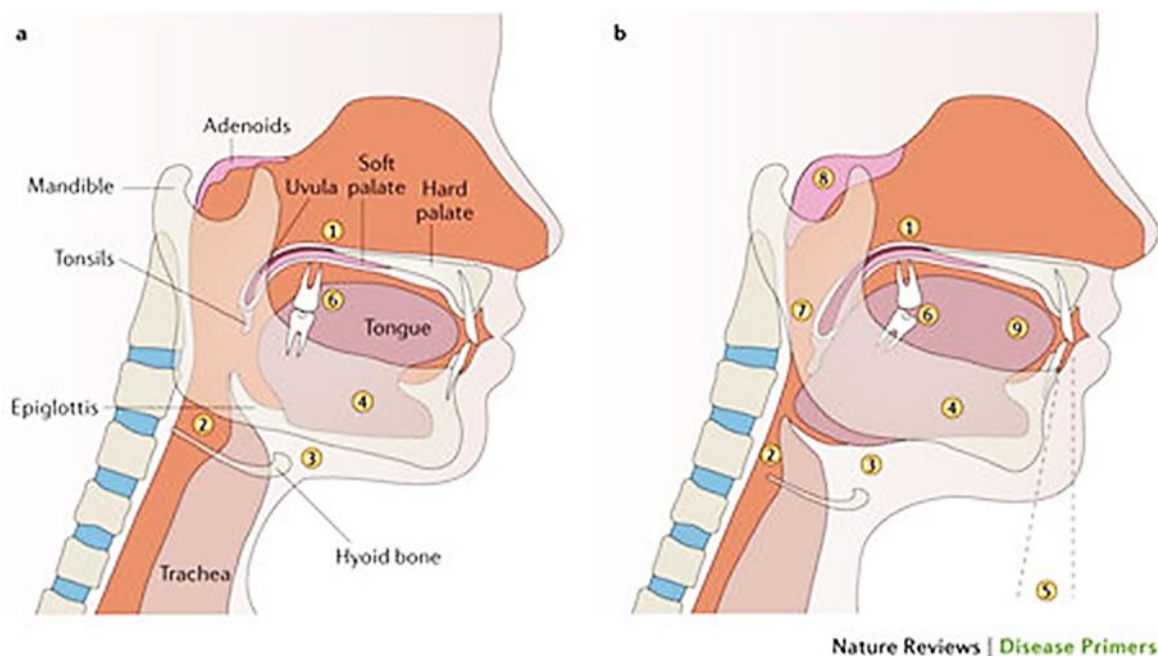
Durante el sueño disminuye el tono muscular y el conducto respiratorio se estrecha dando lugar a la aparición de la apnea precedido, normalmente, del ronquido. La apnea termina cuando el sujeto despierta o recupera brevemente la conciencia (microdespertares), asociado con la activación del corpúsculo carotideo (CC) por disminución de la presión parcial de oxígeno ( $PaO_2$ ). Al despertar, el tono de los músculos dilatadores se restablece y se reanuda el libre flujo de aire [ver 3,4,5].

La etiología del AOS es multifactorial e incluye las siguientes causas:

- Modificaciones / alteraciones cráneo-faciales (predisposición anatómica): la reducción del calibre de la vía respiratoria puede ser debido a obesidad (acúmulo

de tejido graso en la retrofaringe) y/o cambios cráneo-faciales o de tejidos blandos, como: retrognatia, micrognatia, hipertrofia tonsilar, hipertrofia adenoidea, macroglosia, alteración de la oclusión dental, distancia aumentada entre el hueso hioides y la mandíbula, paladar blando alargado o estrechamiento de la faringe (Figura 2).

- Factores funcionales: alteraciones del nervio hipogloso que condicionan la aparición de neuropatía faríngea, lo que favorece el colapso de la vía aérea.
- Otros factores: antecedentes genéticos y familiares; o enfermedades que cursen con edema donde se puede experimentar una redistribución del agua corporal hacia las estructuras del cuello durante el sueño, favoreciendo de esta forma el colapso de la vía aérea superior [ver 3].



**Figura 2.** a) Anatomía normal. b) Alteraciones anatómicas típicas del SAOS: paladar blando y úvula alargados (1); espacio aéreo faríngeo estrecho (2); distancia aumentada entre el hueso hioides y la mandíbula (3); mandíbula más corta y vertical, micrognatia (4); posición más posterior de la mandíbula, retrognatia (5); sobremordedura o pérdida de la oclusión dental normal (6); hipertrofia tonsilar (7); hipertrofia adenoidea (8); y macroglosia (9) [ver 3].

### 1.3. Diagnóstico y clasificación

El estudio diagnóstico se inicia por la presencia de síntomas como fatiga, insomnio, somnolencia diurna, respiración entrecortada con apneas respiratorias y microdespertares que son los que dan la voz de alarma para acudir al médico.

Su diagnóstico se confirma con una polisomnografía o estudio del sueño, que consiste en el registro de la actividad cerebral y muscular, la frecuencia respiratoria y cardiaca, y la saturación de oxígeno sanguíneo mientras el paciente duerme.

Obtenemos una serie de índices como el índice de eventos apneicos-hipopneicos por horas de sueño; o lo que es lo mismo, el índice de alteración respiratoria (IAR) o índice de apneas-hipopneas (IAH); mediante el que se realiza una clasificación basada en la intensidad del proceso patológico [ver 3 y 4].

$$IAH = \frac{\sum \text{apneas} - \text{hipopneas}}{\text{horas de sueño}}$$

<b>Intensidad</b>	<b>IAH</b>
<i>Leve</i>	5 – 15
<i>Moderado</i>	15 – 30
<i>Severo</i>	> 30

**Tabla 1.** Clasificación del AOS, basada en datos de Levy et al. (2015); Campos Rodríguez et al. (2016).

Un IAH  $\geq 5$  se considera “anormal”, y en presencia de otros síntomas relacionados confirma el diagnóstico de AOS. Sin embargo, puede realizarse el diagnóstico en ausencia de síntomas o signos acompañantes con un IAH  $\geq 15$ . Se considera severo un IAH  $> 30$  [ver 3].

Como previamente se ha explicado, durante el tránsito de vigilia al sueño, se produce la disminución del tono simpático y aumento de la actividad vagal; que provoca la disminución de parámetros como la presión arterial y las frecuencias respiratoria y cardiaca. El desequilibrio fisiológico a favor de la actividad vagal, genera hipotonía en los músculos faríngeos, que desemboca en la de oclusión de las VAS de forma intermitente, lo que a su vez induce hipoxia e hipercapnia intermitentes, que estimulan los quimiorreceptores del CC, provocando estimulación del sistema nervioso simpático, junto con activación de mecanismos inflamatorios, aumento del estrés oxidativo generalizado y disregulación metabólica.

Teniendo en cuenta la relevancia de la enfermedad y la amplitud de mecanismos que en ella intervienen; los objetivos de este trabajo consistirán en la revisión y actualización de la información existente sobre la participación del CC en el SAOS, y más concretamente en la HTA. Se analizarán los mecanismos propuestos, dando especial relevancia a aquellos más recientemente publicados.



## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

Se ha realizado una revisión de 19 artículos relacionados con la implicación del CC en el SAOS y su relación con la HTA. En el proceso se han consultado revisiones y artículos originales. Para la búsqueda de los artículos se ha usado la base de datos científica PubMed y se han empleado criterios de búsqueda como “carotid body”, “obstructive sleep apnea”, “hypertension”, “chemoreflex”, “intermittent hypoxia” o “hypoxia-inducible factors”. Además, se ha realizado una búsqueda sobre el SAOS en libros del área de neumología en la biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Se escogieron aquellos artículos más actuales que perteneciesen a los autores más reconocidos en el área de investigación.

## **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **3.1. El cuerpo carotideo y el SAOS**

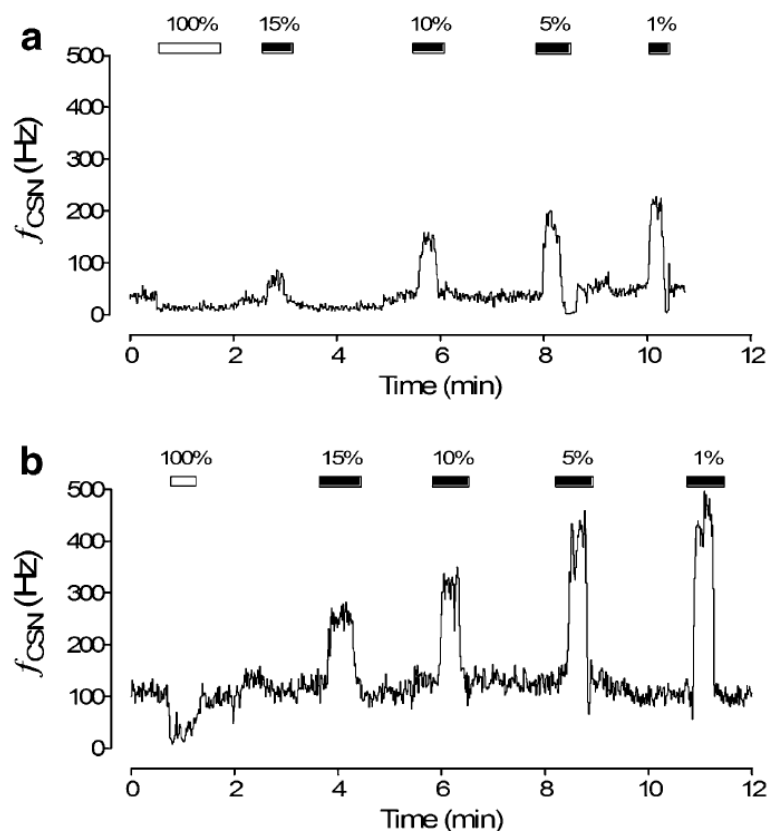
El CC es el órgano quimiorreceptor arterial principal del organismo localizado en la bifurcación carotidea. Está muy irrigado e innervado y es sensible a la hipoxia, hipercapnia y acidosis plasmáticas, así como el flujo arterial. En respuesta a estos estímulos se produce estimulación quimiorreceptora que activa núcleos troncoencefálicos que inducen ajustes respiratorios, autonómicos y cardiovasculares.

Su principal estímulo es la disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial ( $\text{PaO}_2$ ) que según la hipótesis de membrana induce la despolarización de las células glómicas por inhibición de canales de potasio ( $\text{K}^+$ ) sensibles a hipoxia. Esto produce la entrada de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y estimula la secreción de neurotransmisores, principalmente acetilcolina, adenosin-trifosfato y catecolaminas. Otras sustancias se han descrito con capacidad de modular la respuesta quimiorrefleja como: serotonina, histamina, endotelina-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa). Además de transmisores gaseosos que han sido objeto de estudios más recientes como óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) y ácido sulfhídrico ( $\text{H}_2\text{S}$ ) [ver 6].

Como se ha comentado el CC posee un papel fundamental para resolver los episodios de apnea durante el sueño. Cuando un individuo sufre un episodio de apnea se detiene la ventilación respiratoria que se traduce en hipoxia, hipercapnia y acidosis plasmáticas. El CC se activa y emite una respuesta quimiorrefleja que estimula el tono

simpático, la ventilación, aumenta la presión arterial y produce microdespertares. Estos mecanismos permiten vencer la resistencia al flujo de aire y restablecer la ventilación para mantener una óptima oxigenación de los tejidos.

Durante el sueño se repiten episodios de apnea de estas características que reproducen de manera cíclica los efectos descritos anteriormente los cuales tienen consecuencias que participan en el desarrollo del SAOS. Así, se ha demostrado en experimentos mediante el registro de potenciales de acción del CC *in situ* e *in vitro* que la exposición a hipoxia crónica intermitente (HCI) incrementa precisamente la descarga de potenciales de acción basales en normoxia, y potencia la respuesta quimiorrefleja a la hipoxia aguda (Figura 3). Precisamente una respuesta quimiorrefleja elevada o exagerada del CC es la principal responsable de que los sujetos que sufren HCI presenten una actividad simpática y presión arterial elevadas durante los episodios apneicos nocturnos, además de una elevación residual de la presión arterial y del tono simpático durante el día. Asimismo, se ha observado en estos pacientes un aumento de los niveles de catecolaminas en sangre y orina que son atribuidos a una mayor actividad simpática. También, se ha descrito que simultáneamente se produce una disminución de la actividad barorrefleja del seno carotideo que favorece la sobreactividad simpática [ver 6,7,8]. La ablación del CC en ratas expuestas a HIC anula la HTA y las alteraciones autonómicas inducidas por el quimiorreflejo exagerado [8,9]. Esto evidencia que el CC cumple un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la HTA por exposición a HCI.



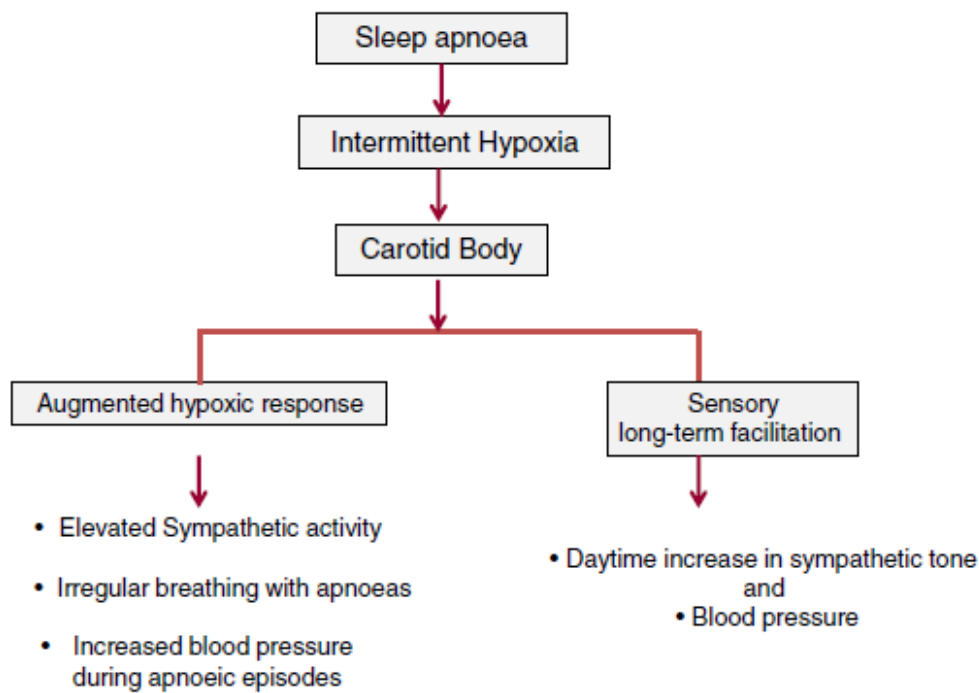
**Figura 3.** La HCl incrementa la descarga basal de potenciales de acción del CC e induce el incremento de la respuesta quimiorrefleja ante la hipoxia aguda. La respuesta quimiorrefleja frente a varios niveles de  $O_2$  inspirado ( $PO_2 \approx 100\text{-}1\%$ ) fue medida del nervio del seno carotideo de una rata control (a) y de una rata expuesta a ciclos de hipoxia ( $PO_2$  de 35 mmHg, 12 veces por hora durante 8 horas) por 21 días. (b).  $f_{CSN}$ , frecuencia de descarga de potenciales de acción del CC en Hz. Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sódico (40 mg/kg ip) y respiraron espontáneamente aire ambiente [6].

La HCl es considerada el principal factor que produce cambios que modifican la actividad del CC e interviene en el desarrollo de la HTA en los pacientes con SAOS. El papel de la hipercapnia y la acidosis plasmática ha sido relegado a un segundo plano ya que en estudios con modelos animales la sola exposición a HCl consigue mimetizar los efectos fisiopatológicos que desencadena AOS en humanos sin necesidad de modificar los niveles en sangre de  $CO_2$  ni pH plasmático (Figura 3). Los efectos que produce la HCl sobre el CC pueden clasificarse en dos tipos:

**A. DIRECTOS.** El CC posee cierta plasticidad de manera que la exposición a HCl induce una remodelación de su función que da como resultado:

1. Una sensibilización de la respuesta sensorial a la disminución aguda de  $PaO_2$ .
2. Un aumento duradero y progresivo de la actividad basal del CC, llamado *facilitación sensorial a largo plazo* o "*sensory long-term facilitation*".

**B. INDIRECTOS.** Aumenta la respuesta simpática y la elevación de la presión arterial ante la disminución aguda de PaO<sub>2</sub> y de forma sostenida a lo largo del día. Acción indirecta mediada por el aumento de la estimulación quimiorreceptora sobre núcleos troncoencefálicos implicados en la actividad simpática: núcleo tracto solitario (nTS) y médula ventrolateral rostral (RVLM); y sobre la secreción de catecolaminas de la médula suprarrenal [ver 7]. (Figura 4).



**Figura 4.** Efectos de HCl en la actividad sensorial del CC y sus consecuencias para la función cardiorrespiratoria [7].

Además, también existen otros mecanismos no dependientes de la activación del CC. Así, la HCl ejerce un efecto directo mediante mecanismos de estrés oxidativo sobre otras estructuras propias del reflejo quimiorreceptor como nTS, RVLM o la médula suprarrenal, y sobre otros órganos diana como las estructuras vasculares en relación con la HTA.

### **3.2. Mecanismos moleculares implicados en la respuesta quimiorrefleja inducida por hipoxia crónica intermitente: ROS y HIF.**

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) han sido propuestas como mediadoras en la generación de la respuesta quimiorrefleja exagerada inducida por HCl. Estudios en roedores expuestos a HCl han mostrado una elevación de la concentración de ROS

en los tres niveles principales del reflejo quimiorreceptor: el CC, nTS y RVLM y la médula suprarrenal [ver 7].

El aumento de la génesis de ROS se debe a un desequilibrio entre su formación mediada por enzimas prooxidantes y su degradación mediada por enzimas antioxidantes. Se producen dos fenómenos que predisponen a la formación y acúmulo de ROS:

- Aumento de la actividad enzimática prooxidativa de NADPH-oxidasa-2 (NOX2) y xantin-oxidoreductasa.
- Disminución de la actividad enzimática antioxidante principalmente por superóxido dismutasa (SOD2).

La importancia de la generación de ROS se ha demostrado tratando ratas expuestas a HCl con antioxidantes. El tratamiento con antioxidantes durante la exposición a HCl previno la elevación de los niveles de ROS, así como, la actividad exagerada del CC, los altos niveles de catecolaminas en sangre y la HTA [ver 6,7].

En el efecto que ejerce la HCl en los niveles de ROS participan cambios transcripcionales sobre la expresión de las enzimas prooxidantes y antioxidantes implicadas. Estos cambios se dan sobre la familia de activadores transcripcionales conocida como "*hypoxia-inducible factor*" (HIF) que a su vez regulan la transcripción de otros 1.500 genes [10]. Los HIFs son heterodímeros proteicos formados por una subunidad HIF- $\alpha$  regulada por oxígeno ( $O_2$ ) y una subunidad HIF- $\beta$  constitutiva. Los dos heterodímeros más estudiados son:

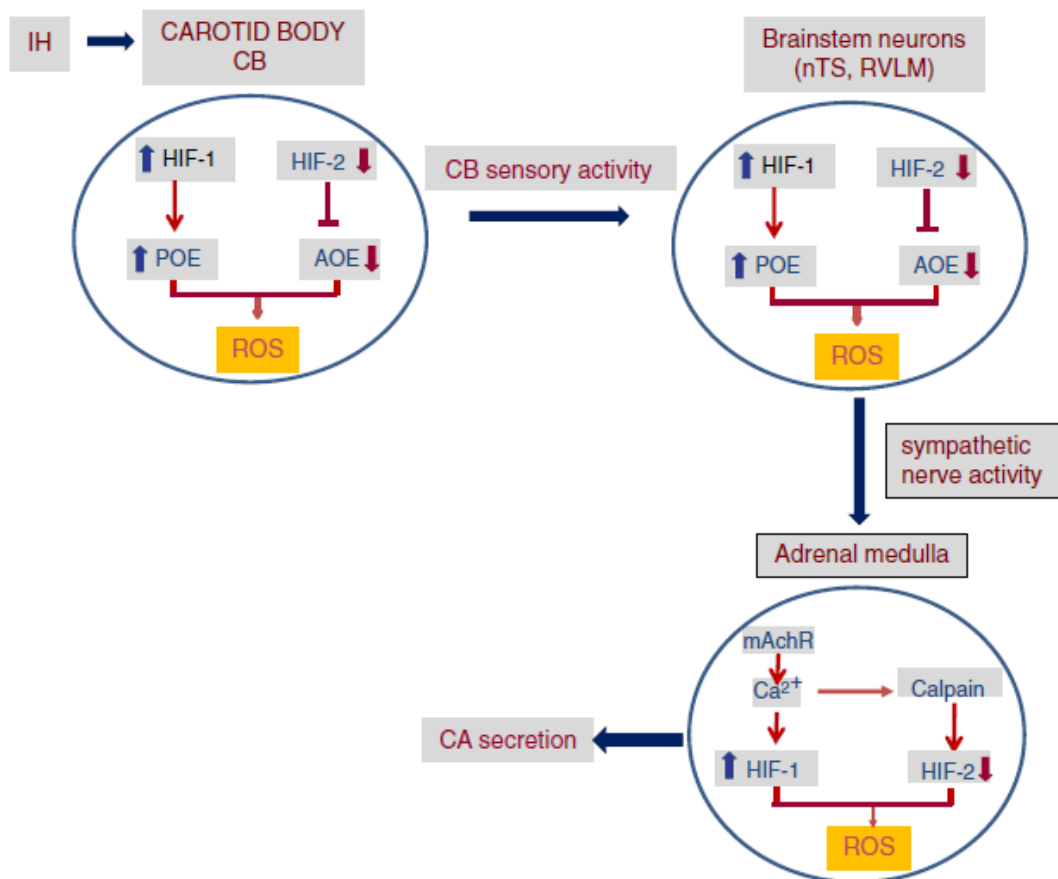
- HIF-1. Heterodímero formado por dos subunidades: HIF-1 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$ .
- HIF-2. Heterodímero formado por dos subunidades: HIF-2 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$ .

La HCl aumenta la expresión de la proteína HIF-1 $\alpha$  en el CC, nTS y RVLM, así como en la médula suprarrenal. El aumento de esta proteína conlleva un aumento de los niveles de HIF-1 que potencian la transcripción de enzimas prooxidantes (NOX2) dando lugar a la generación de ROS. El bloqueo farmacológico o genético de la activación de HIF-1 $\alpha$  elimina la generación de ROS mediado por HCl [11].

Por otro lado, la HCl produce la degradación la proteína HIF-2 $\alpha$  mediante la proteasa calpaína en el CC, nTS y RVLM, así como en la médula suprarrenal. La degradación de esta se traduce en una disminución de los niveles HIF-2 que conlleva la reducción de la expresión de enzimas antioxidativas (SOD2) dando lugar al acúmulo de ROS.

Los ratones con déficit parcial de HIF-2 $\alpha$  muestran características fenotípicas muy parecidas a los ratones expuesto a HCl [12].

El desequilibrio entre la concentración de las proteínas HIF-1 y HIF-2 y la alteración resultante en la regulación transcripcional sobre las enzimas prooxidativas y antioxidativas es el mecanismo molecular responsable de la generación de ROS inducida por HCl (Figura 5).



**Figura 5.** Efectos directos e indirectos de la hipoxia crónica intermitente en la vía quimiorrefleja, incluyendo el CC (receptor), neuronas de nTS y RVLM y médula suprarrenal (órgano simpático final). Abreviaciones: AOE, enzimas antioxidantes; CA, catecolaminas; CB, cuerpo carotideo; HIF-1 y HIF-2; factor inducido por hipoxia 1 y 2; IH, hipoxia crónica intermitente; mAChR, receptor muscarínico de acetilcolina; nTS, núcleo tracto solitario; POE, enzimas prooxidantes; ROS, especies reactivas de oxígeno; y RVLM, médula ventrolateral rostral [7].

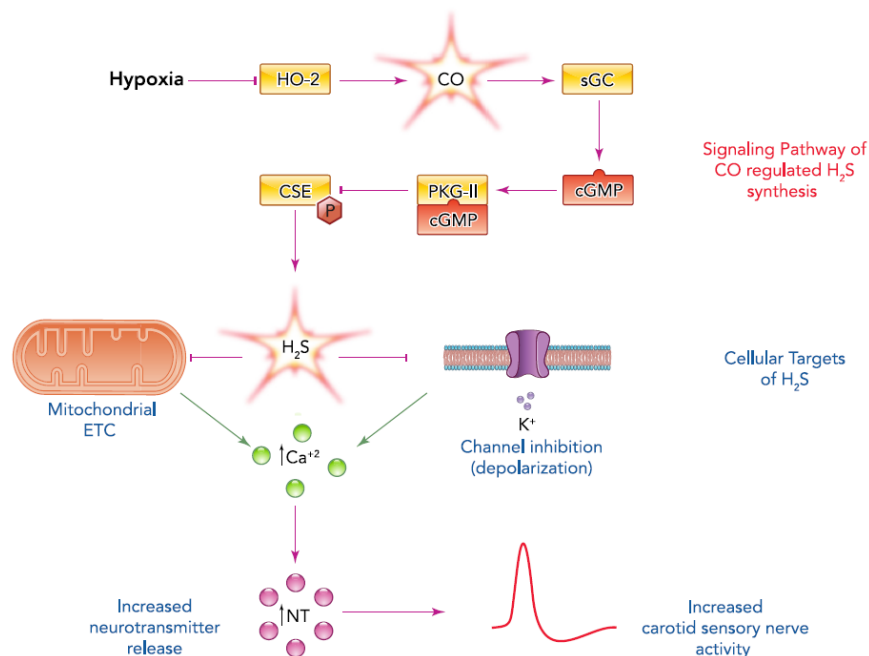
### **3.3. Transmisores gaseosos implicados en la respuesta quimiorrefleja del CC y el SAOS: CO y H<sub>2</sub>S.**

Los transmisores gaseosos son unas moléculas de señalización responsables de un amplio abanico de respuesta fisiológicas. A diferencia de otros transmisores, no son almacenados en vesículas, sino que son sintetizados en respuesta a los estímulos y

liberados instantáneamente. Recientemente se ha descrito que el CO y H<sub>2</sub>S desempeñan un papel fundamental en la detección de O<sub>2</sub> y la modulación de la actividad del CC [10,13,14].

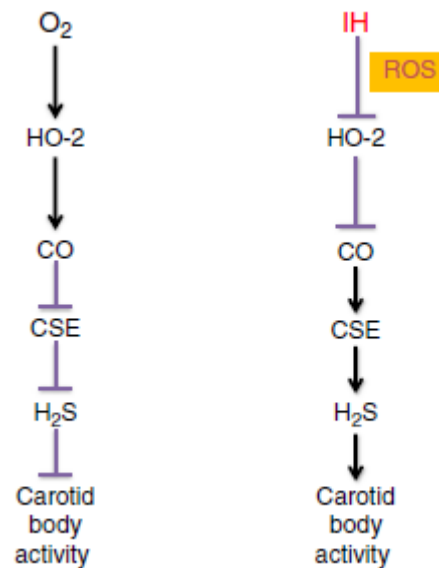
Las células glómicas del CC expresan la enzima hemo-oxigenasa 2 (HO-2) y la enzima CSE (cystathionine-γ-lyase), las cuales sintetizan CO y H<sub>2</sub>S, respectivamente. En condición de normoxia, CO inhibe la enzima CSE y su producción de H<sub>2</sub>S mediante señalización de una proteinkinasa G-dependiente. El resultado es la inhibición de la actividad del CC. Por el contrario, la disminución de PaO<sub>2</sub> hace que HO-2 produzca menos CO aumentando la producción de H<sub>2</sub>S. Se ha propuesto que H<sub>2</sub>S estimula la actividad del CC por dos posibles mecanismos que implican la hipótesis de membrana y/o la hipótesis mitocondrial, que inician la respuesta quimiorrefleja.

La actuación a través de la hipótesis de membrana propone que la disminución de los niveles de O<sub>2</sub> despolarizan las células glómicas por inhibición de la conductancia al K<sup>+</sup> causando la entrada de Ca<sup>2+</sup>, la despolarización de la membrana y la liberación de neurotransmisores. Por otro lado, la actuación a través de la hipótesis mitocondrial propone que la disminución de PaO<sub>2</sub>, al reducir un citocromo mitocondrial, conduce a la despolarización de la mitocondria que inicia una transducción sensorial (Figura 6).



**Figura 6.** La detección de O<sub>2</sub> y la vía de señalización en el CC. Presentación sistemática de la generación de H<sub>2</sub>S regulada por CO en las células glómicas y su impacto en la actividad del nervio sensitivo. HO-2, hemo-oxigenasa 2; sGC, soluble guanylate cyclase; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; PKG- II, proteinkinasa G-II; CSE, cystathionine-γ-lyase; ETC, cadena transportadora de electrones; NT, neurotransmisor [10].

En los sujetos con AOS la generación de ROS por exposición a HCl produce la inhibición de la HO-2, dando lugar a la disminución los niveles de CO. La enzima CSE se activa y sintetiza H<sub>2</sub>S dando lugar al aumento de la actividad del CC (Figura 7).



**Figura 7.** Esquema de los mecanismos celulares subyacentes a la activación del CC por la HCl [7].

La señalización mediada por CO y H<sub>2</sub>S puede aumentar la respuesta ventilatoria a la hipoxia (HVR), la frecuencia de aparición de apneas e hipopneas, la hipersensibilidad del CC a la disminución de PaO<sub>2</sub> y la HTA [13,14].

Por un lado, recientemente se ha descrito en modelos animales el papel fundamental que juega el CO. En ratones con delección genética de HO-2 (HO-2<sup>-/-</sup>), los cuales poseen niveles bajos de CO, presentan características típicas de la apnea del sueño que han sido descritas en humanos. Al igual que en los humanos con SAOS, estos ratones presentaron HVR y altos índices de apneas e hipopneas durante el sueño, pero no durante la vigilia. La administración sistémica de CORM-3, un donador de CO, previno la aparición de apneas y restableció la respiración normal. Por otro lado, se ha demostrado que la estimulación crónica del quimiorreflejo carotideo por parte de H<sub>2</sub>S contribuye a la aparición de la apnea del sueño. Los ratones con doble delección genética de HO-2 y CSE (HO-2<sup>-/-</sup>CSE<sup>-/-</sup>) no sintetizan H<sub>2</sub>S y mostraron una respiración estable sin apneas ni hipopneas, así como, ausencia total de hipersensibilidad del CC a la disminución de PaO<sub>2</sub>. El bloqueo farmacológico de CSE mediante la administración parenteral u oral de L-proparglicina (L-PAG), un inhibidor de la síntesis de H<sub>2</sub>S, en ratones HO-2<sup>-/-</sup> redujo la frecuencia de apneas obstructivas y centrales,



así como, los índices de apnea e hipopnea y la respuesta carotidea a la disminución de PaO<sub>2</sub> [13].

Por otro lado, las ratas SH (spontaneously hypertensive rat), al igual que los ratones HO-2<sup>-/-</sup>, presentan una respuesta carotidea elevada a la disminución de PaO<sub>2</sub>, asociado a elevados niveles de H<sub>2</sub>S y bajos niveles de CO. La administración de L-PAG normaliza la respiración y disminuye el índice de apneas e hipopneas [13] y también consigue disminuir los niveles de presión arterial [14].

### **3.4 Perspectivas de futuro**

La literatura anteriormente citada desvela algunos de los mecanismos que explican cómo funciona e interviene el CC en el SAOS, sin embargo, aún se desconoce si otros procesos del CC podrían estar implicados en su génesis. Por ejemplo, se conoce que la respuesta a hipoxia del CC posee una marcada variabilidad interindividual pero las causas responsables son desconocidas. También se sabe que el desequilibrio de las isoformas HIF- $\alpha$  afecta a la transcripción de una gran cantidad genes que aún no han sido estudiados en su relación con el SAOS [15]. Son necesarias nuevas líneas de investigación que ayuden a arrojar luz sobre este tema.

Algunas líneas de investigación recientes sugieren que la epigenética desempeña un papel importante en el SAOS. Recientemente se ha descrito que estos mecanismos actúan inhibiendo la expresión de enzimas antioxidantes por hipermetilación de islas CpG dando lugar al incremento de ROS. El papel de la epigenética está apoyado por la reversión del estrés oxidativo, la respuesta quimiorrefleja y la HTA en modelos animales tras el tratamiento con un agente hipometilante (decitabina) [16]. Estos recientes descubrimientos tienen una considerable relevancia para entender el impacto de los cambios a largo plazo sobre la función autonómica, sin embargo, los mecanismos que activan la metilación del ADN aún no han sido investigados. Además, se desconoce que otros mecanismos epigenéticos están implicados y cuál es su verdadero papel en el SAOS [7,16,17].

Otras investigaciones recientes implican al NO, modulador gaseoso, en el incremento del quimiorreflejo del CC y la HTA en el SAOS. Estos estudios sugieren que ROS reacciona con NO para producir peroxinitrito (3-NT), el cual a su vez nitrifica una gran cantidad de residuos proteicos. Esta hipótesis está apoyada por la reversión de la

respuesta quimiorrefleja y la HTA en modelos animales tratados con ebselen, un potente eliminador de 3-NT [6,18].

Actualmente el tratamiento del SAOS se basa en evitar la HCl y la sintomatología asociada utilizando CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). La CPAP es un dispositivo mecánico que actúa enviando una presión positiva continua a las vías aéreas para mantenerlas abiertas y evitar su colapso. Cabe destacar que el control de la HTA en los pacientes con SAOS es un objetivo primordial en la práctica clínica. Sin embargo, existen subgrupos de pacientes con SAOS que son resistentes al tratamiento con CPAP y antihipertensivos convencionales. Por lo tanto, desde el punto de vista clínico se necesitan estrategias terapéuticas alternativas para el control de la presión arterial.

Algunos autores plantean, fundamentalmente en experimentos en modelos animales, la extirpación quirúrgica del CC como una posibilidad, pero tiene algunas limitaciones. La ablación carotídea afectaría a varias funciones fisiológicas propias del CC como la adaptación a altas altitudes, la tolerancia al ejercicio o la respuesta cardiorrespiratoria a la disminución de PaO<sub>2</sub> [7,8,19]. También se ha investigado el uso de antioxidantes para combatir la generación de ROS, pero estos tienen un valor terapéutico limitado. Esto es debido a que necesitan ser administrados durante toda la exposición a HCl para normalizar la respuesta quimiorrefleja y la HTA, pero no son eficaces una vez que estos efectos se han establecido [7,15].

La propuesta más reciente es la administración sistémica de L-PAG. Este inhibidor de la síntesis de H<sub>2</sub>S constituye una nueva estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento de la HTA grave y refractaria al tratamiento en estos pacientes. Su principal ventaja es conseguir normalizar la actividad del CC y la presión arterial, aunque la HTA ya se haya establecido. Pero se necesitan más estudios sobre este posible tratamiento [7,13,14].

#### **4. CONCLUSIONES**

El objetivo de esta revisión era analizar la participación del CC en la generación de la HTA en los pacientes con SAOS. Está descrito que la hiperactividad quimiorrefleja del CC en pacientes con SAOS y en modelos animales produce un estado de hiperactividad simpática sistémica que predispone al desarrollo y mantenimiento de la

HTA. Los estudios en modelos animales muestran que la principal causa de esta hiperactividad quimiorrefleja es la exposición a HCl la cual produce la acumulación de ROS y alteraciones en la expresión de HIF. En vista de estos descubrimientos se ha propuesto que ROS es el responsable de inducir la hiperactividad quimiorrefleja. Aparte de los efectos sobre el CC, HCl produce otros efectos mediados por ROS a nivel sistémico, que favorecen la aparición de HTA.

En el estudio del funcionamiento del CC se ha descrito que los transmisores gaseosos CO y H<sub>2</sub>S son clave en la detección de O<sub>2</sub> y en la vía de activación intracelular del quimiorreflejo. Para evitar los efectos del incremento de la actividad quimiorreceptora se ha propuesto el bloqueo farmacológico de la enzima CSE, productora de H<sub>2</sub>S, como diana terapéutica. El uso de L-PAG con este fin previene y reduce la HTA en modelos animales. Por este motivo algunos autores plantean su ensayo en humanos.

Por último, otras líneas de investigación recientes sugieren que la epigenética y el peroxinitrito pueden cumplir un papel determinante en la hiperactividad quimiorrefleja. Sin embargo, a pesar de todo lo expuesto en esta revisión, no todos los mecanismos fisiopatológicos implicados se entienden actualmente.

## **5. BIBLIOGRAFÍA**

1. Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012 Jan;39(1):215–7.
2. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest*. 2014 Apr;124(4):1454–7.
3. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 25;1:15015.
4. F. Campos Rodríguez, N. Reyes Núñez, J. Hilaes Vera, J. Santos Moreno. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. En: J. G. Soto Campos. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 3<sup>o</sup> edición. Madrid. Ergon: 2016. 407-419.
5. Neil J. Douglas. Apnea hípica. En: Joshep Loscalzo. Harrison Neumología y cuidados intensivos. Edición 1<sup>o</sup>. México. McGraw-Hill Interamericana de España S.L.: 2012. 228-232.

6. Iturriaga R, Del Rio R, Idiaquez J, Somers VK. Carotid body chemoreceptors, sympathetic neural activation, and cardiometabolic disease. *Biol Res*. 2016 Feb 26;49:13.
7. Prabhakar NR. Carotid body chemoreflex: a driver of autonomic abnormalities in sleep apnoea. *Exp Physiol*. 2016 Aug 1;101(8):975–85.
8. Rio RD, Andrade DC, Lucero C, Arias P, Iturriaga R. Carotid Body Ablation Abrogates Hypertension and Autonomic Alterations Induced by Intermittent Hypoxia in Rats. *Hypertension*. 2016 Aug 1;68(2):436–4
9. Abdala AP, McBryde FD, Marina N, Hendy EB, Engelman ZJ, Fudim M, et al. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. *J Physiol (Lond)*. 2012 Sep 1;590(17):4269–77.
10. Prabhakar NR, Semenza GL. Oxygen Sensing and Homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2015 Sep;30(5):340–8.
11. Yuan G, Khan SA, Luo W, Nanduri J, Semenza GL, Prabhakar NR. Hypoxia-inducible factor 1 mediates increased expression of NADPH oxidase-2 in response to intermittent hypoxia. *J Cell Physiol*. 2011 Nov;226(11):2925–33.
12. Peng Y-J, Nanduri J, Khan SA, Yuan G, Wang N, Kinsman B, et al. Hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) heterozygous-null mice exhibit exaggerated carotid body sensitivity to hypoxia, breathing instability, and hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Feb 15;108(7):3065–70.
13. Peng Y-J, Zhang X, Gridina A, Chupikova I, McCormick DL, Thomas RJ, et al. Complementary roles of gasotransmitters CO and H<sub>2</sub>S in sleep apnea. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Feb 7;114(6):1413–8.
14. Peng Y-J, Makarenko VV, Nanduri J, Vasavda C, Raghuraman G, Yuan G, et al. Inherent variations in CO-H<sub>2</sub>S-mediated carotid body O<sub>2</sub> sensing mediate hypertension and pulmonary edema. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jan 21;111(3):1174–9.
15. Prabhakar NR, Semenza GL. Regulation of carotid body oxygen sensing by hypoxia-inducible factors. *Pflugers Arch*. 2016 Jan;468(1):71–5.

16. Nanduri J, Peng Y-J, Wang N, Khan SA, Semenza GL, Kumar GK, et al. Epigenetic regulation of redox state mediates persistent cardiorespiratory abnormalities after long-term intermittent hypoxia. *J Physiol (Lond)*. 2017 Jan 1;595(1):63–77.
17. Nanduri J, Prabhakar NR. Epigenetic Regulation of Carotid Body Oxygen Sensing: Clinical Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2015;860:1–8.
18. Moya EA, Arias P, Varela C, Oyarce MP, Del Rio R, Iturriaga R. Intermittent Hypoxia-Induced Carotid Body Chemosensory Potentiation and Hypertension Are Critically Dependent on Peroxynitrite Formation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:9802136.
19. Paton JFR, Sobotka PA, Fudim M, Engelman ZJ, Engleman ZJ, Hart ECJ, et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension*. 2013 Jan;61(1):5–13.



# PARTICIPACIÓN DEL CUERPO CAROTIDEO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN EN EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

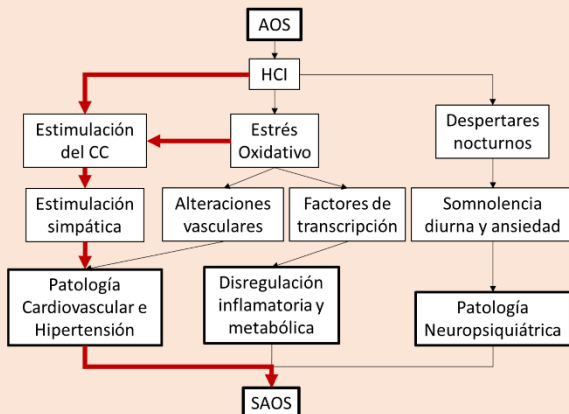
AUTORES: ALEJANDRO GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ Y CRISTINA COLMENERO CALLEJA

TUTOR: DR. RICARDO RIGUAL BONASTRE

## INTRODUCCIÓN

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) es un trastorno causado por la obstrucción total o parcial de la vía aérea durante el sueño.

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) se origina por la repetición cíclica de episodios de AOS que produce hipoxia crónica intermitente (HCl). A largo plazo se producen trastornos cardiovasculares, endocrino-metabólicos, inflamatorios y neuropsiquiátricos que constituyen el SAOS (Figura 1).



La hipertensión arterial (HTA) desarrollada en el SAOS es grave y refractaria al tratamiento y supone un problema clínico importante. Conocer los mecanismos fisiopatológicos mediados por el cuerpo carotideo (CC) y la participación de CO y H<sub>2</sub>S permitirá desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

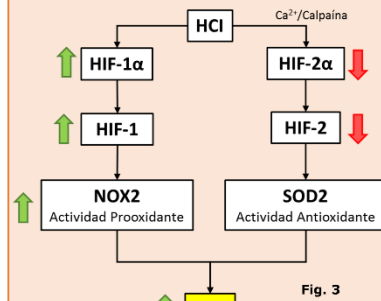
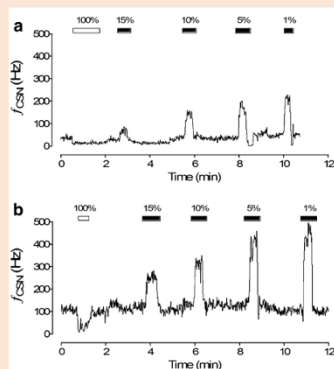
Se han revisado 19 artículos originales, revisiones y libros, escogiendo los más actuales y de los autores más reconocidos en el área de investigación.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El CC es el quimiorreceptor principal que es sensible a la disminución de PaO<sub>2</sub> y posee un papel fundamental para resolver los episodios de apnea. En un episodio de AOS disminuye la PaO<sub>2</sub> y el CC origina una respuesta refleja que estimula el tono simpático, eleva la presión arterial y activa la ventilación lo que permite restablecer la ventilación (microdespertares).

**Figura 2.** Registro de actividad eléctrica sensorial en el nervio del CC ante prueba de hipoxia aguda. a) control b) HCl.

La HCl induce cambios funcionales en el CC y la vía del reflejo quimiorreceptor que incrementan la respuesta refleja ante la hipoxia aguda. De manera que la actividad simpática y presión arterial se elevan durante los episodios de AOS y se mantienen durante el resto del día. Iturriaga R, et al. Biol Res. 26:49:13. 2016.



**Figura 3.** La respuesta quimiorreceptora exagerada que produce la HCl se debe fundamentalmente al incremento de ROS.

La HCl altera el cociente de las isoformas HIF generando un desequilibrio a favor de las reacciones oxidativas dando lugar al acúmulo de ROS.

**Figura 4.** CO y H<sub>2</sub>S son transmisores gaseosos implicados en la activación del CC por hipoxia. Durante HCl el incremento de ROS inhibe la enzima HO-2 y disminuye los niveles de CO. La activación de CSE incrementa H<sub>2</sub>S que activa la respuesta del CC.

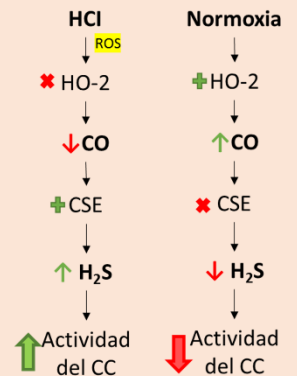


Fig 4. Modificada de Prabhakar NR. Exp Physiol. 101:975-85. 2016.

**Figura 5.** Los modelos animales en los que aumenta la actividad del CC presentan mayor predisposición a padecer apneas y HTA que se previenen al administrar L-PAG, inhibidor de CSE.

Modelo Animal	Niveles de CO	Niveles de H <sub>2</sub> S	Características fenotípicas	Bloqueo de los efectos fenotípicos
Ratas HO-2 <sup>-/-</sup>	↓	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Actividad del CC frente a hipoxia aguda</li> <li>↑ HVR</li> <li>↑ IAH</li> </ul>	L-PAG
Ratas HO-2 <sup>-/-</sup> y CSE <sup>-/-</sup>	↓	↓	Normal	---
Ratas SH	↓	↑	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Actividad del CC frente a hipoxia aguda</li> <li>HTA</li> <li>↑ HVR</li> <li>↑ IAH</li> </ul>	L-PAG

Fig. 5

## CONCLUSIONES

La HCl induce hiperactividad del CC que de manera refleja incrementa la actividad simpática, esto predispone al desarrollo y mantenimiento de la HTA en modelos animales que reproducen esta sintomatología en el SAOS en humanos.

El acúmulo de ROS y el desequilibrio de HIF en el CC son los principales responsables de estos cambios funcionales. Además, producen otros efectos a nivel sistémico que favorecen la aparición de HTA.

Se ha demostrado recientemente que los transmisores gaseosos, CO y H<sub>2</sub>S, son clave en la detección de O<sub>2</sub> y activación del CC. El bloqueo farmacológico de la enzima CSE con L-PAG puede ser una alternativa terapéutica prometedora para el tratamiento de la HTA en los pacientes con SAOS.