

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ALTERACIONES RESPIRATORIAS NOCTURNAS

EN LA ACROMEGALIA ACTIVA

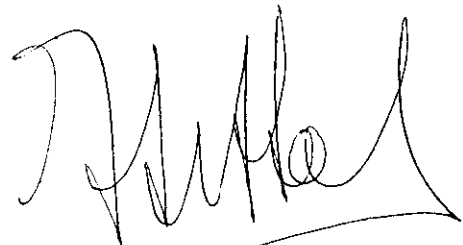
CARMEN JIMENEZ-ALFARO LARRAZABAL

MADRID 1995

DOMINGO ESPINOS PEREZ, Catedrático de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y JOSE LUIS ALVAREZ-SALA WALTHER, Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina UCM,

CERTIFICAN : Que la presente Tesis Doctoral titulara **"Alteraciones respiratorias nocturnas en la acromegalia"**, realizada por D^a **CARMEN JIMENEZ-ALFARO LARRAZABAL** bajo nuestra dirección. reúne méritos suficientes y originalidad para que su autora pueda obtener con ella el título de Doctora en Medicina por la Universidad Complutense.

Y para que conste, expido el presente Certificado en Madrid a veinte de febrero de mil novecientos noventa y cinco.



Fdo.: Prof. D. Espinós Pérez

Fdo.: Prof JL Alvarez-Sala

A mis padres

A Mercedes

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral y en especial:

Al profesor Domingo Espinós, Catedrático de Medicina Interna de la Universidad Complutense de Madrid, director de la tesis, quien me acogió en su Servicio de Medicina Interna durante el periodo de mi Residencia y cuyo ejemplo académico ha guiado mi esfuerzo.

Al profesor Jose Luis Alvarez-Sala, codirector de esta tesis, quien me ha facilitado en todo momento la realización de este trabajo y otros muchos, por el estímulo científico que de él he recibido.

Al profesor Elpidio Calvo, modelo de docente y amigo, sin el que no hubiera sido posible la finalización de este trabajo. Gracias a su ayuda desinteresada y continuo aliento, los momentos de desánimo han sido fácilmente superados.

Al Dr. Gonzalo García de Casasola, quien me animó a comenzar en las tareas de investigación y a su colaboración constante.

A los doctores Isabel de la Azuela, Jorge Cabello, Jose Manuel Fernandez, José Bascuñana y Jose Manuel Casas, compañeros de equipo, y después de estos años de trabajo también amigos.

A la Dra. Ana María Elias que ha sufrido los avatares de esta tesis con encomiable paciencia.

A todos los médicos del Servicio de Medicina Interna I del Hospital Clínico San Carlos que me han formado como médico y de los que he aprendido tanto en el aspecto científico como en el humano.

A los doctores Tomás Lucas y Miguel Paja que me facilitaron el estudio de los enfermos acromegálicos.

A las enfermeras de la planta 2R de la Clínica Puerta de Hierro, en especial al turno de noche, que colaboraron en la realización de este estudio.

A Dña. Yolanda Recio que siempre estuvo dispuesta a realizar las pruebas complementarias necesarias.

Al Dr. Antonio Alonso por su apoyo con los datos estadísticos.

Y por último, a mi familia que me apoyó, con todo su entusiasmo y cariño durante todos estos años.

I	<u>INTRODUCCION</u>	1
1.	La respiración durante el sueño y sus alteraciones	1
1.1	Etapas del sueño	2
1.1.a	Fase NREM o de "sueño pasivo"	3
1.1.b	Fase REM o de "sueño paradójico"	4
1.2	Arquitectura del sueño	6
1.3	La ventilación durante el sueño	8
1.3.a	La regulación de la ventilación	8
1.3.b	Efectos del sueño sobre la ventilación	10
1.3.b.I	La ventilación durante la fase de sueño NREM	10
1.3.b.II	La ventilación durante la fase de sueño REM	12
1.4	Análisis de las principales alteraciones ventilatorias inducidas por el sueño	13
1.4.a	Apneas	13
1.4.b	Hipopneas	14
1.4.c	Patogenia de las apneas obstructivas	15
1.4.d	Patogenia de las apneas centrales	17

1.5 Efectos de las alteraciones ventilatorias producidas por el sueño sobre la saturación de la hemoglobina	19
1.6 Síndrome de apnea del sueño	21
1.6.a Manifestaciones clínicas relacionadas con el síndrome de apnea del sueño	21
1.6.b Complicaciones asociadas al síndrome de apnea del sueño	24
1.7 Hipoxemia y síntesis de eritropoyetina	28
1.8 Métodos diagnósticos en el estudio de las alteraciones ventilatorias del sueño	30
1.8.a Polisomnografía convencional	30
1.8.a.I Identificación de las diferentes etapas del sueño	30
1.8.a.II Estudio de los flujos ventilatorios	30
1.8.a.III Detección de los movimientos tóraco-abdominales	32
1.8.a.IV Medición de la oxigenación	32
1.8.a.V Registro electrocardiográfico	33
1.8.b Alternativas a la polisomnografía convencional	36

2. La acromegalia	38
2.1 Fisiología de la hormona del crecimiento	39
2.2 Etiología	43
2.3 Anatomía patológica	44
2.4 Clínica	44
2.5 Patogenia	48
2.6 Diagnóstico	49
2.7 Diagnóstico diferencial	52
2.8 Tratamiento	53
2.9 Pronóstico	53
3. Alteraciones respiratorias en la acromegalia	55
3.1 Obstrucción de la vía aérea superior. Síndrome de apnea del sueño	55
3.2 Acromegalia y volúmenes pulmonares	59
3.3 Obstrucción de la pequeña vía aérea	60
II <u>HIPOTESIS Y OBJETIVOS</u>	61
III <u>METODOLOGIA</u>	64

1. Individuos estudiados	64
1.1 Enfermos acromegálicos	64
1.2 Sujetos sanos	68
1.3 Enfermos con síndrome de apnea del sueño	70
2. Métodos empleados	71
2.1 Estudio polisomnográfico	71
2.2 Espirometría y pletismografía	83
2.3 Determinaciones hormonales: hormona de crecimiento, somatomedina y eritropoyetina	84
2.4 Otras determinaciones	86
3. Plan de trabajo	87
4. Estudio estadístico	89
<u>IV RESULTADOS</u>	91
1. Enfermos estudiados	91
2. Resultados poligráficos	94
3. Espirometrías	101
4. Pletismografías	104
5. Eritropoyetina sérica	108

6. Correlaciones entre variables	112
7. Comparaciones entre grupos	114
<u>V DISCUSION</u>	121
1. Limitaciones del estudio	121
2. Factores relacionados con el síndrome de la apnea del sueño en la acromegalia	125
3. Volúmenes pulmonares en la acromegalia	135
4. Hipoxia nocturna, niveles de eritropoyetina sérica y hemoglobina	138
<u>VI CONCLUSIONES</u>	143
<u>VII BIBLIOGRAFIA</u>	145

CLAVE DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

CPAP:	ventilación nasal con presión positiva continua
2-3 DPG:	2,3-difosfoglicerato eritrocitario
ECG:	electrocardiograma
EEG:	electroencefalograma
EMG:	electromiograma
EOG:	electrooculograma
EPO:	eritropoyetina
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fase NREM:	fase de no movimientos oculares rápidos
Fase REM:	fase de movimientos oculares rápidos
FEV1:	volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FVC:	capacidad vital forzada
GH:	hormona de crecimiento
Hb:	hemoglobina
HbCO:	carboxihemoglobina
IA:	índice de apnea
IAC:	índice de apnea central
IAH:	índice de apnea-hipopnea
ID:	índice de desaturación
IGF-1:	factores de crecimiento insulínico
IHN:	índice de hipoxia nocturna
IMC:	índice de masa corporal

ITGV:	volumen de gas intratorácico
PaCO2:	presión arterial de anhídrido carbónico
PaO2:	presión arterial de oxígeno
RV:	volumen residual pulmonar
SaO2:	saturación de oxígeno de la hemoglobina
SAS:	síndrome de apnea del sueño
SNC:	sistema nervioso central
Sm C:	somatomedina C
TLC:	capacidad pulmonar total

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

1. LA RESPIRACION DURANTE EL SUEÑO Y SUS ALTERACIONES

En comparación con los avances y descubrimientos acaecidos en muchas especialidades médicas, el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño está en sus inicios. Durante la última década se han multiplicado las unidades médicas dedicadas a la investigación de los trastornos ventilatorios inducidos por el sueño y a su tratamiento. Desafortunadamente, el equipamiento necesario para realizar un análisis polisomnográfico convencional es costoso y estos estudios son, sobre todo, muy laborioso. Por este motivo resulta muy difícil desarrollar estudios epidemiológicos lo suficientemente amplios como para permitir establecer, con precisión, la diferencia entre las alteraciones ventilatorias del sueño normales y las patológicas (69).

El sueño constituye una actividad fisiológica a la que dedicamos hasta un tercio de nuestra vida y en el que se produce una desconexión y falta de respuesta a los estímulos medioambientales. Su misión fundamental es la regulación y modulación de la actividad del sistema nervioso central (SNC), pero ineludiblemente conlleva una serie de riesgos. Produce pérdida del tono muscular, disminución de los reflejos cutáneos y profundos, elevación del umbral para la estimulación sensorial, disociación del medio ambiente, descenso del índice metabólico, reducción de la temperatura corporal central, incremento de la temperatura

cutánea, caída de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial y, sobre todo, alteraciones de la ventilación. No es una casualidad que la mayor incidencia de mortalidad en el ser humano se produzca entre las 4:00 y las 7:00 horas de la madrugada (124,157,167).

1.1 ETAPAS DEL SUEÑO

El sueño normal no es un fenómeno homogéneo. Suele dividirse en dos grandes etapas: -fase REM ("rapid eye movement" o movimientos oculares rápidos) y fase NREM ("non-rapid eye movement"), según los patrones del electroencefalograma (EEG), del electromiograma (EMG) y de los movimientos oculares detectados en el electrooculograma (EOG)(tabla 1). Estas dos etapas del sueño se producen en todos los mamíferos y aves (34).

TABLA 1. Características más destacadas de las diferentes fases del sueño

	VIGILIA	SUEÑO	
		NREM	REM
Párpados	Abiertos o cerrados	Cerrados	Cerrados
Movimientos oculares	Lentos o rápidos	Lentos o ausentes	Rápidos
Respuestas a estímulos	Complejas	Simples	Ausentes
Electroencefalograma	Bajo voltaje y elevada frecuencia	Alto voltaje y baja frecuencia	Bajo voltaje y elevada frecuencia
Electromiograma	Actividad tónica incrementada	Actividad tónica disminuida	Actividad tónica ausente
Electrooculograma	Lentos o rápidos	Lentos	Rápidos

1.1.a. Fase NREM o de "sueño pasivo"

Se subdivide, a su vez, en cuatro estadios, arbitraria aunque precisamente diferenciados. El estadio 1 o de "sueño ligero" es generalmente la primera etapa del sueño y la que sirve de transición con el despertar y entre las fases NREM y REM. Representa un 5 a 10% del tiempo total de sueño en los adultos jóvenes. El EEG se caracteriza por ondas de voltaje medio y baja frecuencia (de 4 a 7 Hz u ondas

theta) y en el EOG se detectan lentos movimientos circulares de los ojos. El estadio 2 es normalmente el de mayor duración, ocupa un 50% del tiempo total de sueño y se define por la presencia de husos o "spindles" (breves salvas de rítmicos de 12 a 14 Hz) y complejos K (ondas polifásicas lentas), superimpuestos al EEG basal de ondas theta. Los estadios 3 y 4 o de "sueño profundo", que ocupan un 10 a 20% del tiempo total del sueño, se caracterizan por la presencia en el EEG de ondas de muy baja frecuencia y alto voltaje (de 1 a 3 Hz u ondas delta). La diferencia entre los estadios 3 y 4 se determina por el porcentaje de ondas delta. El registro EEG del estadio 3 está compuesto por un 20 a 50% de ondas delta y el estadio 4 por más de un 50% (Fig. 1).

1.1.b. Fase REM o de "sueño paradójico"

También se conoce como fase de "sueño activo", de "sueño paradójico" o de "sueño desincronizado". En el EEG se observan ondas de alta frecuencia (de 8 a 12 Hz u ondas alfa), desincronizadas y de bajo voltaje, similares a las detectadas durante la vigilia y que indican la existencia de una gran actividad neuronal (fig. 1). Se acompaña de una marcada atonía de los músculos antigravitatorios, detectable en el EMG, y de salvas de rápidos movimientos oculares, observables en el EOG. Durante la fase REM sólo el diafragma y los músculos extraoculares mantienen el tono inalterado. Coincidiendo con las salvas de movimientos rápidos oculares se detectan sacudidas musculares, que expresan episodios de súbita actividad muscular sobre la hipotonía basal. También son típicos los cambios significativos en la

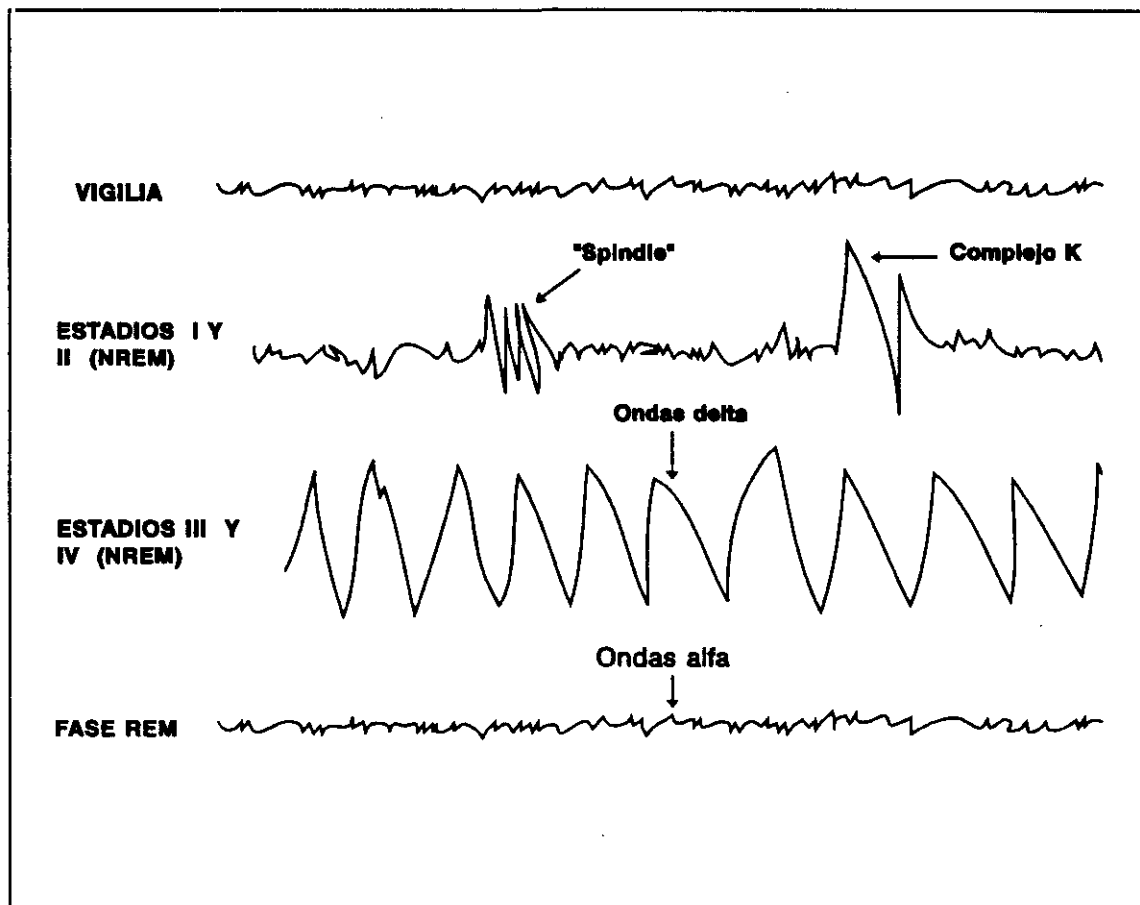


FIGURA 1. Representación esquemática de las ondas electroencefalográficas que se observan en las diferentes fases del sueño.

frecuencia cardíaca, en el patrón ventilatorio y en la tensión arterial. En esta fase existe una intensa actividad metabólica y una excitación del sistema nervioso, a pesar de la inhibición de las aferencias sensoriales y de las respuestas motoras. Se supone que es en esta fase en la que se produce la actividad onírica fundamental y parece que está relacionada, asimismo, con los procesos de aprendizaje y memoria. Se ha planteado la hipótesis de que durante las fases de sueño REM se establece una transferencia de la información acumulada en la memoria reciente hacia los sistemas de almacenamiento de la memoria a largo plazo. Ocupa un 20 a 25% del tiempo total de sueño (171).

1.2. ARQUITECTURA DEL SUEÑO

El sueño comienza con una fase NREM, que luego se alterna cíclicamente con fases REM. La primera fase REM se produce a los 70 ó 100 minutos del inicio del sueño. Durante un sueño normal hay de cuatro a seis fases REM. Los primeros episodios de sueño REM son de muy corta duración, se alargan paulatinamente a medida que transcurre el sueño. De esta forma, la última fase REM puede durar más de media hora (34,163,181) (fig. 2). La estructura y los porcentajes de las diferentes etapas del sueño varían con la edad. Desde un punto de vista ontogénico, se comprueba como el recién nacido duerme unas 17 horas diarias, con una fase REM que ocupa el 50% de dicho sueño. Con el paso de los meses se reduce el tiempo total de sueño (12 horas al año de edad) y el porcentaje de fase REM (30% a los seis meses, 25% al año). A partir de los 10 años el sueño rápido ocupa ya únicamente un 20% del tiempo total de sueño y se estabiliza a lo largo de la vida del individuo. En la vejez aumentan las fases 1 y 2 de sueño NREM a expensas de la disminución de las fases 3 y 4, que prácticamente desaparecen a partir de los 60 años. En los ancianos disminuye, asimismo, la cantidad total de sueño y éste se hace más fragmentado, con despertares frecuentes. Esta arquitectura del sueño mantiene cierta uniformidad, pero se rompe en procesos como el síndrome de apnea del sueño (SAS) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (69).

El ciclo vigilia-sueño tiene un ritmo circadiano. Es decir, se repite cada 24 horas y se ajusta a otros ritmos biológicos, también con carácter circadiano, como

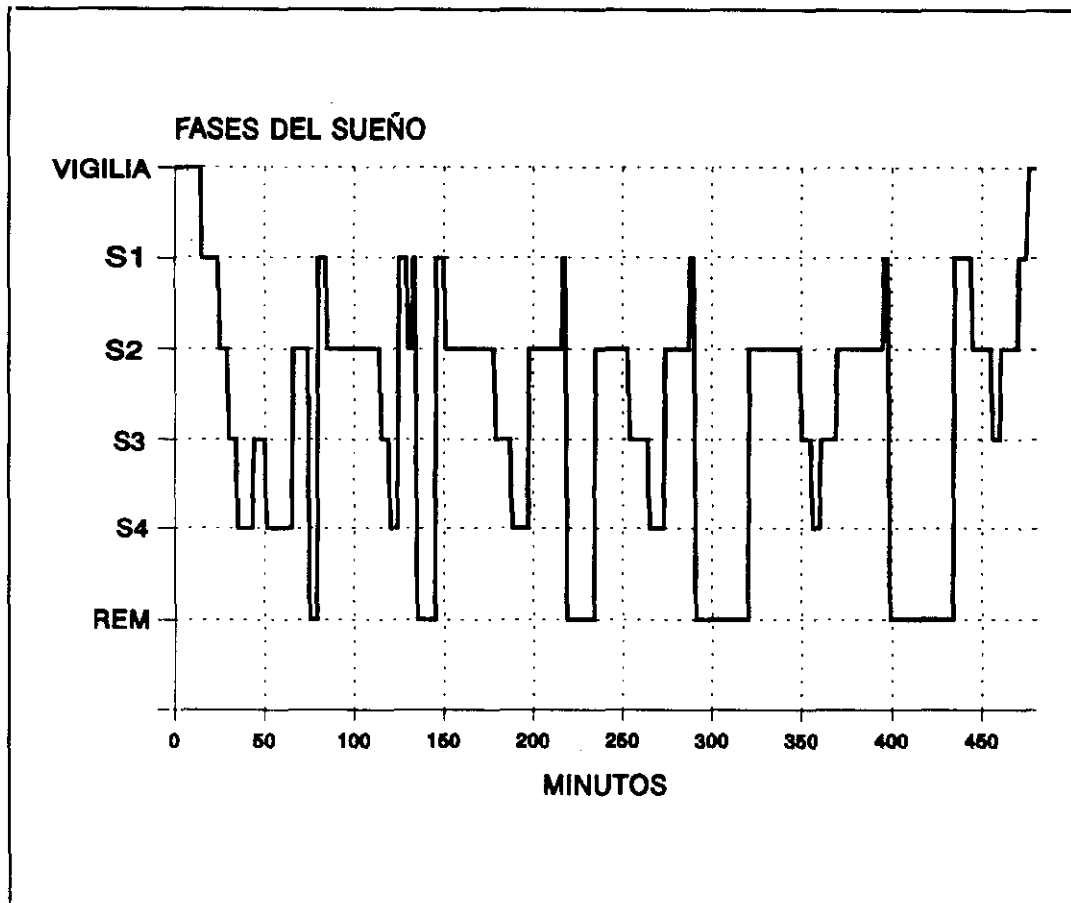


FIGURA 2.Arquitectura de un sueño normal en un adulto joven. El 50% del sueño está ocupado por el estadio 2 de la fase NREM. Las fases REM de mayor duración se observan al final del sueño.

el de la temperatura corporal (18). Así, por ejemplo, el mayor porcentaje de las fases de sueño REM sucede a primeras horas de la madrugada, coincidiendo con los periodos de mayor hipotermia y menores tasas de metabolismo basal (34).

1.3. LA VENTILACION DURANTE EL SUEÑO

1.3.a. La regulación de la ventilación

A diferencia del corazón, que posee una actividad intrínseca propia, la ventilación está regulada desde el centro respiratorio. Este último está constituido por cuatro grupos neuronales: el inspiratorio y el espiratorio, que se localizan en el bulbo, y el apnéusico y el neumotáxico, situados en la protuberancia. La interrelación entre ambos determina el patrón ventilatorio (94).

El centro respiratorio (fig. 3) está sometido a un control voluntario, a través de estímulos procedentes del córtex, y a un control automático, por medio de las aferencias que recibe de tres tipos de receptores: químicos, neuromusculares y pulmonares. Los quimiorreceptores periféricos se sitúan en el cayado aórtico y en la bifurcación carotídea, se estimulan por cambios en el pH, la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la presión arterial de anhídrido carbonico ($PaCO_2$), son de respuesta rápida y transmiten su información por el IX y X pares craneales. Los quimiorreceptores centrales, localizados cerca del centro respiratorio, sólo responden a cambios del pH y de la $PaCO_2$ y lo hacen de modo lento. Los receptores pulmonares se sitúan en el parénquima y son de tres clases: de estiramiento, responsables del reflejo de Hering-Breuer; irritantes, que provocan una broncoconstricción y receptores J, que se estimulan ante cambios en el intersticio pulmonar, tales como el edema o la fibrosis. Por último, los receptores neuro-

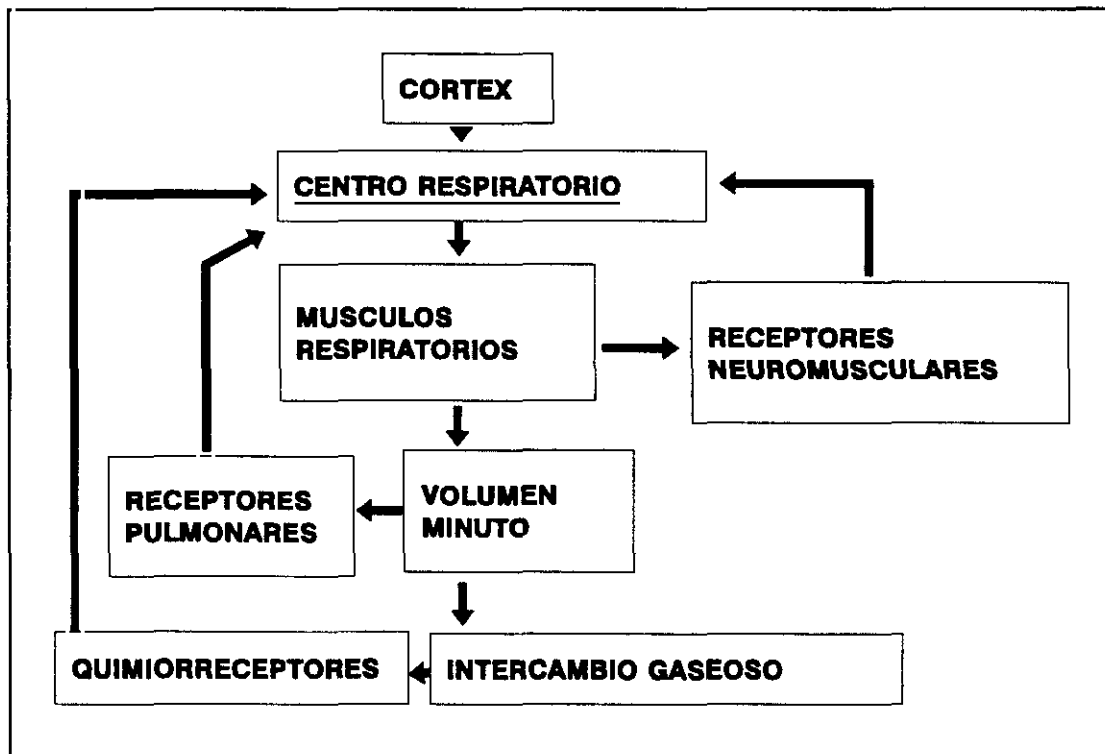


FIGURA 3. Sistema de control ventilatorio

musculares se encuentran en los husos de la musculatura accesoria de la respiración y regulan la ventilación, aumentando o disminuyendo la contracción muscular.

Una vez integrada toda la información procedente de los receptores y de las estructuras nerviosas superiores, el centro respiratorio envía su rama eferente, que desciende por los cordones anterolaterales de la médula espinal, para el control automático, y por los dorsolaterales para el control voluntario. De la médula cervical surge el nervio frénico, destinado al diafragma, y desde la médula torácica salen los nervios intercostales hacia los músculos respiratorios accesorios.

Mediante la contracción muscular se produce la movilización de la caja torácica, que permite el intercambio gaseoso, con lo que se completa el circuito de control de la ventilación (75).

1.3.b. Efectos del sueño sobre la ventilación

Se ha podido comprobar que en las personas sanas, durante el sueño, existen irregularidades ventilatorias, que comprenden desde francos episodios de apnea (cese de la ventilación) hasta una respiración periódica tipo Cheyne-Stokes. En general, durante el sueño se objetiva una reducción de la ventilación debida a que la respiración se hace más superficial, mientras que se mantiene la frecuencia respiratoria. Existe un significativo descenso, especialmente durante la fase de sueño REM, del volumen minuto, del volumen corriente y de los flujos inspiratorios y espiratorios. Esta reducción no está en proporción con la caída del metabolismo basal corporal (51,79). Por este motivo, se observan elevaciones de la PaCO₂ y descensos de la PaO₂ (95).

1.3.b.I. La ventilación durante la fase de sueño NREM

Cuando una persona comienza a dormirse, durante los estadios 1 y 2 de la fase NREM, la situación del SNC fluctúa entre la no vigilia y el no sueño, por lo que el control central sobre el centro respiratorio es inestable. Este fenómeno determina

una respiración periódica, que puede ser parecida a la respiración de Cheyne-Stokes o a la de Biot, caracterizadas por amplias oscilaciones en la amplitud de la ventilación. La frecuencia respiratoria no se modifica y pueden aparecer cortos periodos de apnea, muchas veces centrales. La respiración periódica disminuye poco el volumen minuto y apenas modifica, en los individuos normales, el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina (SaO_2) (47,69).

Una vez que se ha estabilizado el sueño NREM (estadios 3 y 4), se pierde toda la influencia descendente de la vigilia y se produce una reducción de la compensación motora. La ventilación en los estadios 3 y 4 es bastante más regular que en los estadios 1 y 2. Sin embargo, surge un característico aumento de la resistencia al flujo aéreo en las vías superiores, atribuible a la hipotonía de los músculos dilatadores de la faringe. Este aumento de la resistencia al flujo aéreo se compensa gracias a que la actividad tónica de los músculos intercostales y del diafragma se mantiene o incluso aumenta. En determinadas circunstancias pueden observarse apneas obstructivas (181). Además, todas las aferencias no químicas se minimizan y la respiración pasa a ser regulada exclusivamente por un control metabólico. No obstante, con respecto al estado de vigilia se aprecia una disminución variable de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia, pero de menor intensidad que la que se observa en la fase de sueño REM. El trabajo ventilatorio se estabiliza, aunque es menor que el de la vigilia. Todos estos fenómenos justifican que en los estadios 3 y 4 NREM disminuya el volumen minuto de 0,5 a 2 litros/minuto (un 15% menos que durante la vigilia), aumente la $PaCO_2$

de 2 a 8 mmHg y caiga la PaO₂ de 5 a 10 mmHg (167).

1.3.b.II. La ventilación durante la fase de sueño REM

Durante las fases de sueño REM la ventilación se hace muy irregular, con bruscos cambios en la amplitud y frecuencia respiratoria. La ventilación desciende coincidiendo especialmente con las salvas de movimientos oculares rápidos. Las respuestas ventilatorias a estímulos químicos, como la hipoxia o la hipercapnia, están transitoriamente disminuidas (20,48,51,72). Asimismo, en las fases REM también es menor la capacidad que la hipoxia, la hipercapnia y las presiones negativas endotorácicas (resistencia a la inspiración) tienen para inducir el despertar (20,48). Por otra parte, durante las fases REM se produce una marcada atonía de los músculos accesorios e intercostales, coincidiendo con la inhibición general del tono muscular esquelético que, por supuesto, incluye también a los músculos relacionados con las vías aéreas superiores.

De los músculos respiratorios, únicamente el diafragma mantiene su tono y contractilidad. En definitiva, durante las fases de sueño REM la ventilación alveolar disminuye hasta un 40% con respecto a la basal durante la vigilia y también se reduce la capacidad residual funcional. Los trastornos ventilatorios más significativos inducidos por el sueño se producen, por tanto, durante las fases REM. Las descensos de la SaO₂ (desaturaciones) son casi siempre superiores durante las fases REM que durante las fases NREM (167), a pesar de que el consumo de

oxígeno basal disminuye entre un 15 y un 25% durante las fases REM (169).

1.4. ANALISIS DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES VENTILATORIAS INDUCIDAS POR EL SUEÑO

1.4.a. Apneas

La apnea inducida por el sueño se define como el cese del flujo aéreo (ventilación) por la nariz y por la boca por un periodo de tiempo superior a los 10 segundos. Esta definición es arbitraria, pero internacionalmente ha sido aceptada (American Thoracic Society, 1989) . Sin embargo, algunos investigadores consideran que se ha producido una apnea únicamente cuando el cese de la ventilación supera los 20 segundos, ya que los 10 segundos tradicionales raramente producen descensos significativos de la PaO₂, incluso en sujetos con una EPOC (175).

Tradicionalmente se distinguen tres tipos de apneas.

a) **Apnea central**. Es debida a un mecanismo de transmisión defectuosa del impulso del centro respiratorio. En ella cesa la ventilación y, de forma simultánea, también los movimientos respiratorios.

b) **Apnea obstructiva**. Durante el sueño se produce una obstrucción de las vías aéreas superiores, de modo que el flujo aéreo nasal y bucal se suspende, aunque

se mantienen los movimientos respiratorios activos (esfuerzo toracoabdomina).

c) **Apnea mixta**. Inicialmente existe una pausa ventilatoria de origen central, que se continúa con una apnea obstructiva típica.

Estos tres tipos de apnea pueden observarse en individuos aparentemente sanos. La mayor parte de las apneas observadas en las personas sanas son de tipo obstructivo, algunas hasta de 20 segundos de duración. Más de dos tercios de las mismas se producen durante las fases de sueño REM. Las apneas centrales son menos frecuentes (181).

1.4.b. Hipopneas

Las hipopneas consisten en reducciones significativas del volumen corriente, sin que se alcance el cese total del flujo ventilatorio. Son responsables de muchas de las desaturaciones nocturnas no relacionadas con las apneas (desaturaciones espontáneas) (51,72,175,181). Aunque no existe unanimidad, la definición más ampliamente aceptada de hipopnea es la que la cataloga como una disminución superior al 50% del flujo ventilatorio basal asociada a un descenso de la SaO₂ superior al 4% (6,73). Gould et al (72) creen que se define mejor una hipopnea como una la reducción de un 50% o más en la amplitud de los movimientos tóracoabdominales (cuantificado mediante pletismografía por inductancia) que dura más de 10 segundos. En cualquier caso, todo parece indicar que las hipopneas se

relacionan con muchas de las desaturaciones y despertares que suceden durante el sueño (72) .

1.4.c. Patogenia de las apneas obstructivas

La vía aérea superior incluye la tráquea extratorácica, la laringe, la faringe y la nariz. La faringe, que junto con la pequeña vía aérea intrapulmonar es el único segmento de las vías aéreas que puede colapsarse, se divide a su vez en tres segmentos: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. La naso y la hipofaringe están delimitadas por paredes rígidas, mientras que la orofaringe está rodeada de tejidos blandos. La faringe sirve de encrucijada entre las vías aéreas y el tubo digestivo.

Precisamente su movilidad y su colapsabilidad permiten funciones tan importantes como la fonación y la deglución (155). El incremento de las presiones negativas endotorácicas durante la inspiración favorece el colapso de la faringe, especialmente de su segmento medial u orofaringe, sobre todo cuando fracasa la acción de los músculos dilatadores de la misma, como los genioglosos, los palatinos, los pterigoideos, los intrínsecos de la faringe, los esternotiroideos y los hioideos (geniohioideos, esternohioideos) (12). Los más importantes de todos ellos son los genioglosos, cuya contracción protuye la lengua hacia delante y dilata la orofaringe (14). En total existen 23 pares distintos de músculos que rodean la faringe y que tienen capacidad para dilatarla (5). Durante la vigilia, el incremento de la actividad y del tono de estos músculos impiden el colapso faríngeo. Sin

embargo, durante las fases 3 y 4 NREM y las fases REM del sueño, la pérdida de tono de los mismos favorece el estrechamiento faríngeo. Curiosamente, aunque la hipotonía muscular es máxima durante las fases de sueño REM, un gran número de ronquidos y de apneas obstructivas se produce durante la fase 4 de sueño NREM. En el colapso faríngeo influye también el desplazamiento posterior de la lengua, de la úvula y del paladar blando, especialmente cuando se duerme en decúbito supino o con el cuello flexionado. Estas estructuras son entonces traccionadas por las presiones subatmosféricas endotorácicas en la inspiración (136,155,157,181,198). Asimismo, en la mayoría de los individuos con un incremento patológico en el número de apneas obstructivas, el espacio aéreo faríngeo está disminuido, generalmente en relación con el depósito de grasa asociado a la obesidad. No obstante, ciertas anomalías anatómicas favorecen esta disminución, como la micrognatia, la retrognatia, la hipertrofia de las amígdalas y las adenoides, la desviación del tabique nasal, la macroglosia, etc. (136,155,190). La patogenia del ronquido es muy similar a la de la apnea obstructiva, si bien el colapso faríngeo es sólo parcial (93,147,157).

En las apneas obstructivas, a pesar del impedimento al flujo aéreo, persiste la actividad de los centros respiratorios y ello se traduce en movimientos tóraco-abdominales. En las apneas severas se establece entonces una asfixia progresiva, que finaliza únicamente cuando el individuo se despierta. En los despertares influyen fenómenos mecánicos, como los incrementos anormales de las presiones negativas endotorácicas y la hipoxia. La hipoxia es capaz, por diversos mecanis-

mos, de activar el sistema reticular activador ascendente del SNC, favoreciendo así los despertares (197).

1.4.d. Patogenia de las apneas centrales

La patogenia de las apneas centrales es peor conocida que la de las apneas obstructivas. Ya se ha comentado antes como, en la patogenia de las apneas obstructivas, influye considerablemente la pérdida del tono de los músculos dilatadores de la farínge. En las apneas centrales existe una hipotonía-atonía diafragmática, que precede o se asocia a la hipotonía de los musculos dilatadores de la farínge (191). La consecuencia es la ausencia de esfuerzo respiratorio (inmovilidad tóraco-abdominal) y el cese del flujo aéreo. Cuando, después de la atonía diafragmática, persiste la atonía de los músculos dilatadores de la farínge puede producirse la apnea mixta (se inicia con una primera fase central y luego se hace obstructiva) (191). En la mayoría de los casos, las apneas centrales se alternan con las obstructivas, siendo estas últimas considerablemente más frecuentes. En menos de un 10% de los enfermos con actividad apneica patológica predominan las apneas centrales sobre las obstructivas (159).

La hipotonía diafragmática en las apneas centrales parece ser debida a un fracaso o disminución en la intensidad de los impulsos neurológicos generados en los centros respiratorios centrales sobre el músculo diafragmático (191). Esta falta

de impulso puede ser debida a que la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia, que se genera en los quimiorreceptores, está disminuida en el sueño (20,48,51,79,191). Es preciso aclarar que, durante el sueño, las respuestas ventilatorias a los cambios de la PaCO₂ son fundamentales para mantener el ritmo respiratorio. En individuos sanos sometidos a elevadas altitudes se observan, con mucha frecuencia, apneas centrales. Estas apneas son debidas a la hipocapnia inducida por la hiperventilación inicial, que a su vez es una respuesta a la hipoxia de las grandes alturas. En los enfermos en los que existe una respuesta patológica de los quimiorreceptores a la hipoxia y a la hipercapnia, como es el caso en la enfermedad de Ondine o en el síndrome de Pickwick verdadero, se produce una elevadísimo número de apneas centrales durante el sueño (191).

Por otra parte, los impulsos respiratorios generados en los centros respiratorios ubicados en el tronco cerebral pueden alterarse en enfermedades neurológicas que ocasionan una disfunción autonómica, como el síndrome de Shy-Dräger, la disautonomía familiar o la diabetes mellitus, o en trastornos que afectan directamente al tronco cerebral, como la poliomiелitis, los infartos, las hemorragias, los tumores, la encefalitis, etc (191). También se ha observado una alta incidencia de apneas centrales en personas con obstrucción nasal (desviación del tabique, rinitis alérgica). Se piensa que en la nariz pueden existir receptores capaces de detectar los flujos aéreos y que pueden estimular la ventilación (191).

1.5. EFECTOS DE LAS ALTERACIONES VENTILATORIAS PRODUCIDAS POR EL SUEÑO SOBRE LA SATURACION DE LA HEMOGLOBINA

El oxígeno se almacena en el cuerpo humano de la siguiente forma: un 25% en el pulmón, un 15% en los diferentes órganos y tejidos corporales y un 60% en la hemoglobina intraeritrocitaria (62). Del estado funcional de estos almacenes depende la adecuada oxigenación tisular. Cuantitativamente, el almacén más importante es la hemoglobina intraeritrocitaria. Un porcentaje de saturación de la misma por encima del 90% ($SaO_2 > 90\%$) garantiza un adecuado aporte tisular de oxígeno. Debido a las especiales características de la curva de disociación de la hemoglobina (fig. 4), con PaO_2 iguales o superiores a 60 mmHg la SaO_2 se mantiene siempre por encima del 90%. En una persona sana, cuya PaO_2 basal se sitúa por encima de 90 mmHg, las alteraciones ventilatorias inducidas por el sueño (apneas, hipopneas, respiración periódica, etc.) suelen ser perfectamente toleradas ya que es difícil que su PaO_2 basal descienda por debajo de 60 mmHg. Sin embargo, en los individuos con una enfermedad pulmonar subyacente esos mismos trastornos ventilatorios pueden tener importantes consecuencias clínicas, especialmente si su PaO_2 basal se sitúa alrededor de los 60 mmHg (50,60,68,69,70, 75,123,140,196). Como es lógico, a mayor duración de las apneas o de los periodos de hipoventilación inducidos por el sueño mayores son los descensos de la PaO_2 y las posibilidades de desaturaciones por debajo del 90%. Sin embargo, este factor tiene menor importancia que el nivel de oxigenación arterial basal, como se ha podido demostrar en algunos estudios (62).

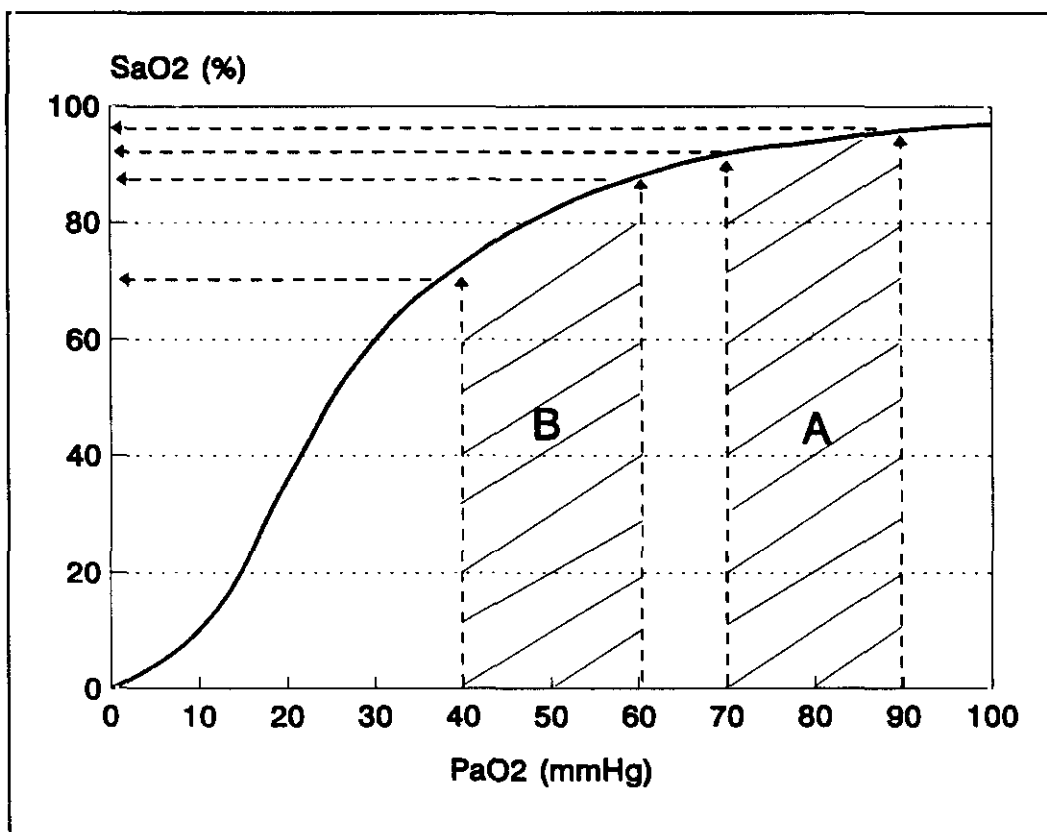


FIGURA 4. Curva de disociación de la hemoglobina. PaO2 superiores a 60 mmHg mantienen la SaO2 por encima del 90% (zona A); descensos de la PaO2 por debajo de 60 mmHg producen desaturaciones importantes (zona B).

El estado de los almacenes pulmonares de oxígeno también tiene su importancia a la hora de valorar las desaturaciones asociadas a las alteraciones ventilatorias inducidas por el sueño. El volumen residual pulmonar, el parámetro que mejor refleja la capacidad de depósito pulmonar de oxígeno, protege de las desaturaciones relacionadas con las apneas (65,168,169). Así, por ejemplo, los individuos con menores volúmenes pulmonares residuales suelen desarrollar desaturaciones más severas (165,166).

1.6. SINDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Aunque no existen todavía criterios diagnósticos claros que permitan diferenciar una actividad apneica asociada al sueño normal de una patológica, está demostrado que los individuos con un número de apneas superior a 20 por hora de sueño tienen una mortalidad más elevada (92) y que, por tanto, se beneficiarían de formas terapéuticas específicas, como es la ventilación nasal con presión positiva continua (CPAP) (73). Una persona con un número de apneas e hipopneas superior a 50 por hora de sueño puede ser catalogado como de enfermo con un síndrome de apnea del sueño (SAS) grave (186). En cualquier caso, no existe una clara relación entre las manifestaciones clínicas típicas del SAS y los hallazgos polisomnográficos.

1.6.a. Manifestaciones clínicas relacionadas con el síndrome de apnea del sueño

Los síntomas y signos más frecuentemente relacionados con el SAS se resumen en la tabla 2 (150).

El enfermo con un SAS típico suele ser un hombre de mediana edad y con exceso de peso, aunque la obesidad no es constante. Los síntomas más significativos son la hipersomnía diurna y los ronquidos nocturnos (que ocasionan graves conflictos conyugales) (52,144). Prácticamente todos los enfermos con un SAS roncan (85,191). Sin embargo, aunque se estima que al menos un 25% de la

población ronca (sobre todo los varones por encima de los 50 años), no todas las personas que roncan tienen un SAS.

TABLA 2. Síntomas relacionados con el síndrome de apnea del sueño

NOCTURNOS	<ul style="list-style-type: none"> . ronquidos sonoros con pausas de apnea . pausas de apnea . insomnio . sueño agitado . enuresis y nicturia . alucinaciones hipnagógicas . sudoración profusa . reflujo gastroesofágico. . somniloquia . sialorrea . despertares incoscientos
DIURNOS	<ul style="list-style-type: none"> . hipersomnolencia . cambios en la personalidad . deterioro de la capacidad intelectual . cefaleas matutinas . hipoacusia . disminución de la libido . impotencia coeundi

Los ronquidos asociados a las apneas obstructivas son especialmente sonoros. Muchas veces su intensidad supera los 65 dB, nivel superior al permitido en algunos ambientes de trabajo, lo que puede ser causa de sordera en estos enfermos. La cadencia de estos ronquidos es bastante irregular, con pausas (apneas) entre los mismos que duran desde 30 a 100 segundos. Al final de un episodio de apnea los ronquidos tienen un carácter explosivo y especialmente

ruidoso. Hay estudios que demuestran que es posible diferenciar los ronquidos asociados al SAS del resto de los ronquidos analizando su cadencia y sonoridad (140). Generalmente el paciente termina despertándose en múltiples ocasiones y rara vez alcanza un sueño profundo. La fragmentación y alteración de la arquitectura normal del sueño condicionan una gran fatigabilidad e hipersomnolencia diurna. Un enfermo con un SAS grave pasa la mayor parte del sueño en estadios I y II NREM; el porcentaje de sueño REM y de las fases III y IV NREM está muy disminuido (104,162). No es raro que un paciente con un SAS grave se quede dormido mientras mantiene una conversación, durante su trabajo o cuando conduce un automóvil (59). Un 20% de estos enfermos tiene cefaleas matutinas y en la mayoría de los casos se detectan cambios de la personalidad (inestabilidad emocional, irritabilidad, agresividad). La hipersudoración nocturna es también un síntoma frecuente. Otras manifestaciones menos habituales son la impotencia, la pérdida del apetito sexual, la enuresis, la nicturia, las alucinaciones hipnagógicas, las depresiones y el deterioro de la capacidad intelectual (5,7,85). También son significativos los movimientos irregulares y bruscos de las extremidades, como si el enfermo estuviese gesticulando o caminando mientras duerme. La tasa de divorcios es muy alta entre estos enfermos (85,181).

En la exploración física, el paciente con un SAS suele ser obeso, con un cuello corto y grueso y una marcada papada. El orificio de la faringe posterior está estrechado, la úvula está hipertrofiada y las amígdalas suelen ser prominentes. También es frecuente la obstrucción nasal.

Un amplio grupo de enfermedades y de variantes anatómicas predisponen al desarrollo de un SAS (tabla 3).

TABLA 3. Situaciones clínicas que se asocian con un alto riesgo de padecer una actividad apneica nocturna patológica

Neurológicas	Obstrucción de las vías aéreas superiores	Hipoventilación alveolar
<ul style="list-style-type: none"> . cordotomía cervical . distrofia miotónica . poliomielitis bulbar . infarto del tronco cerebral . síndrome de Shy-Drager . síndrome de Guillein-Barré . encefalitis . epilepsia 	<ul style="list-style-type: none"> . micrognatia, retrognatia . crecimiento patológico de las amígdalas y/o adenoides . obstrucción nasal . aumento de la úvula . obesidad . acromegalia . hipotiroidismo . síndrome de Down . síndrome de Scheie . platibasia . infiltración linfomatosa cervical . tiroides ectópico 	<ul style="list-style-type: none"> . síndrome de Ondina . síndrome de Pickwick . cifoescoliosis

1.6.b. Complicaciones asociadas al síndrome de apnea del sueño

En teoría, la actividad apneica únicamente tiene implicaciones patológicas cuando ocasiona descensos de la SaO₂ por debajo del 90%. En los enfermos con un SAS grave la duración media de las apneas se sitúa entre los 20 y los 30 segundos, aunque se han observado apneas de hasta 120 segundos. Coincidiendo con estas apneas se aprecian desaturaciones importantes, muchas veces superiores a un 20% con respecto a las cifras basales de SaO₂ (167). La mayor parte de las consecuencias patológicas de la actividad apneica (tabla 4) derivan, precisamente,

de los episodios nocturnos de hipoxia, hipercapnia y acidosis (94). Hipoxia y acidosis son dos potentes estímulos para la vasoconstricción pulmonar y condicionan el desarrollo de una hipertensión pulmonar. En los enfermos con un SAS se ha demostrado claramente como se producen elevaciones de la presión en la arteria pulmonar coincidiendo con la hipoxia y acidosis nocturnas debidas a las apneas, especialmente durante las fases REM (167). Un 10 a 15% de los enfermos con un SAS presentan insuficiencia cardíaca derecha.

TABLA 4. Complicaciones relacionadas con el síndrome de apnea del sueño

- Hipertensión pulmonar y "cor pulmonale crónico"
 - Insuficiencia respiratoria global
 - Poliglobulia
 - Hipertensión arterial
 - Isquemia miocárdica
 - Taquiarritmias: extrasístoles auriculares o ventriculares
 - fibrilación auricular
 - taquicardia paroxística supraventricular
 - taquicardia ventricular
 - Bradiarritmias: bradicardia sinusal
 - bloqueo aurículo-ventricular
 - Aumento del riesgo de muerte súbita
-

No obstante, la mayor parte de los enfermos con SAS que desarrollan "cor pulmonale", poliglobulia o hipercapnia tienen una enfermedad respiratoria asociada, con PaO₂ basales claramente inferiores a lo normal (24,61,67). Más de un 20% de los enfermos con un SAS padecen simultáneamente una EPOC (63). La asociación SAS-EPOC constituye el denominado síndrome mixto o de solapa-

miento, que no debe considerarse como una rareza en los países desarrollados, en los que es muy frecuente entre la población la obesidad mórbida y el tabaquismo (66). En este sentido se ha llegado a afirmar que sólo desarrollan hipercapnia, "cor pulmonale" o poliglobulia aquellos enfermos con SAS que tengan cierto grado de obstrucción crónica al flujo aéreo (EPOC) (24,66). En el síndrome de Pickwick verdadero (SAS una respuesta ventilatoria inadecuada a la hipoxia y a la hipercapnia y con pruebas funcionales respiratorias normales) sí es posible la hipercapnia y el "cor pulmonale". Esto sucede en una minoría de los enfermos con un SAS (152). No obstante, muchas personas con poliglobulia de origen incierto o inexplicado tienen un SAS (107).

En los pacientes con un SAS se produce, inicialmente, durante los episodios de apnea, un descenso de la tensión arterial, como consecuencia del aumento del retorno venoso y de la disminución del gasto cardíaco. Cuando finaliza la apnea y la SaO₂ retorna a sus valores basales, se observa un incremento medio de la tensión sistólica y diastólica de un 25% (167,169). En definitiva, la hipoxia tiene un marcado efecto hipertensivo (presor) en el SAS. Es posible que la hipoxemia induzca una estimulación simpática y la liberación de catecolaminas, que podrían ser responsables de hipertensión arterial, del desarrollo de ciertas taquiarritmias (extrasistolias auriculares o ventriculares múltiples, fibrilación auricular, taquicardia paroxística supraventricular, taquicardia ventricular) y de isquemia miocárdica (46,167,169). Un argumento a favor de esta teoría se encuentra en el síndrome de Shy-Dräger, en el que existe una marcada disfunción del sistema nervioso

simpático. En este caso apenas se modifican la frecuencia cardíaca y la tensión arterial en respuesta a las apneas (169).

La hipertensión arterial sistémica se observa en un 25% a un 60% de los enfermos con un SAS (13,52,64,167). Por otra parte, también existe una elevada frecuencia de trastornos ventilatorios asociados al sueño entre las personas con una hipertensión arterial esencial (103).

Las presiones negativas que se originan en la caja torácica cuando surge una apnea obstructiva (algo muy similar a lo que sucede en la maniobra de Müller) estimulan el nervio vago y son responsables de trastornos del ritmo, como la bradicardia sinusal, el bloqueo aurículo-ventricular, la asistolia, etc (167,169). Una vez finalizada la apnea la frecuencia cardíaca se acelera considerablemente, presumiblemente como consecuencia del cese de la estimulación vagal y del incremento de la actividad del sistema servioso simpático inducido por la hipoxemia. En definitiva, un 80% de los enfermos con un SAS grave presenta braditaquiarritmias sinusales coincidiendo con las apneas (fase inicial de bradicardia seguida de taquicardia cuando finaliza la apnea) (132,169). Las paradas sinusales pueden durar de 2 a 13 segundos (169). La presión intratorácica negativa también dificulta la correcta contracción miocárdica y disminuye significativamente la fracción de eyección (132,159). Todas estas alteraciones cardiovasculares generan un aumento de la mortalidad en los enfermos con SAS, con una mayor incidencia de fallecimientos durante la madrugada (124,169).

Un rasgo característico del SAS son los frecuentes despertares nocturnos, que impiden conciliar un sueño reparador y que son responsables de la hipersomnia diurna. La hipoxemia aguda y grave es un potente estímulo para el sistema reticular activador ascendente del SNC y puede facilitar estos despertares. No obstante, recientes estudios parecen indicar que los despertares nocturnos se relacionan, más que con el grado de hipoxia, con las presiones intratorácicas negativas que se alcanzan durante las apneas (que pueden llegar a ser hasta de - 60 mmHg). Otros factores que pueden influir en los despertares son el aumento de la presión pulmonar, los estímulos propioceptivos procedentes de la caja torácica y el estímulo condicionado por la sensación de asfixia (12).

1.7. HIPOXEMIA Y SINTESIS DE ERITROPOYETINA

La eritropoyetina (EPO) es una proteína altamente glicosilada, de unos 36.000 daltons de peso molecular, incluida en el grupo de las alfa-globulinas del espectro electroforético. Se sintetiza en los riñones (55) y, en mucha menor medida, en el hígado. Es capaz de estimular la proliferación y diferenciación de las células progenitoras eritroides de la médula ósea (72). La EPO puede ser considerada, por tanto, como un factor de crecimiento hematopoyético (54).

La hipoxemia es el estímulo más importante para la síntesis renal de EPO. En experimentación animal (ratas) se ha podido comprobar que la exposición a una

hipoxia hipobárica mantenida durante al menos 30 minutos ocasiona elevaciones significativas en los niveles séricos de EPO (32). Sin embargo, la hipoxia prolongada (superior a 10 días), tanto en seres humanos como en ratas o ratones, genera incrementos iniciales de EPO, que alcanzan un pico a las 10 ó 36 horas, para después mantenerse (32) o, más frecuentemente, descender gradualmente hasta la normalidad a pesar de que persista la hipoxia (53), de forma especial cuando aumenta el hematocrito (53). El hematocrito comienza a elevarse de 2 a 4 días después de la exposición a la hipoxia y alcanza un estado de equilibrio a los 20 días.

Aunque no se conocen con exactitud los factores que influyen en la metabolización y catabolismo de la EPO, se calcula que su semivida es de 5 a 13 horas (55). No obstante, esta semivida puede prolongarse en algunas circunstancias patológicas, como en la hipoplasia de la médula ósea (55). Un porcentaje variable de la EPO se excreta intacta por el riñón y el resto se metaboliza en las propias células eritroides o en el hígado (72).

En los últimos años se han desarrollado diversos métodos (ELISA, RIA) para cuantificar con exactitud la EPO en sangre y orina, que han resultado de gran utilidad en la clínica y en el laboratorio (194).

1.8. METODOS DIAGNOSTICOS EN EL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES VENTILATORIAS DEL SUEÑO

1.8.a. Polisomnografía convencional

Para el diagnóstico definitivo de las alteraciones ventilatorias durante el sueño es deseable realizar un estudio polisomnográfico convencional, en el que se cuantifican o determinan los siguientes aspectos (6,69,73).

1.8.a.I. Identificación de las diferentes etapas del sueño

Para ello son necesarios registros del EEG, del EOG y del EMG (generalmente del músculo digástrico). El EOG y el EMG son importantes para el diagnóstico de la fase REM, en la que se producen rápidos movimientos oculares y una marcada hipotonía muscular. En muchos laboratorios también se incluye, de forma rutinaria, un EMG del músculo tibial anterior, con el objeto de detectar las mioclonias y otros movimientos de la pierna inducidos por los despertares y la fragmentación del sueño (69). Este registro es, sin embargo, opcional.

1.8.a.II. Estudio de los flujos ventilatorios

Es fundamental para la detección de las apneas. Se deben monitorizar los

flujos espiratorios nasales y bucales. El método más fiable es el dasado en un neumotacógrafo conectado a una mascarilla facial, que registra de forma cuantitativa los cambios de volumen de la caja torácica y abdominal y se ajusta, con bastante fiabilidad, al volumen corriente real (6,78,181). Sin embargo, el neumotacógrafo se tolera mal. Otro método cuantitativo bastante fiable es la pletismografía de superficie por inductancia ("Respitrace"), que monitoriza los cambios de volumen de la caja torácica y abdominal. Parece tener menor fiabilidad que los neumotacógrafos y es difícil de calibrar, sobre todo en las personas obesas (109).

El termistor, que detecta los cambios de temperatura entre el aire de la habitación (frío) y el aire espirado (caliente), es uno de los métodos más utilizados para medir los flujos aéreos, sobre todo por su sencillez. Sin embargo, su medición es cualitativa y puede tener artefactos, especialmente si no se coloca de forma adecuada y en verano, por el calor, o con la calefacción en invierno. Así, por ejemplo, una inspiración muy prolongada puede ser falsamente interpretada como una apnea (108). Debido a su carácter cualitativo, es difícil valorar las hipopneas mediante el termistor.

Otro método cualitativo de medición de flujos espiratorios bastante usado es el capnógrafo, que detecta las modificaciones de PaCO₂ inducidas por la ventilación (69,108).

1.8.a.III. Detección de los movimientos tóraco-abdominales

Resulta fundamental para distinguir los diferentes tipos de apneas. El método más fiable es la medición de las presiones pleurales, preferiblemente con un catéter de presión intraesofágico. Sin embargo, esto tiene el enorme inconveniente de resultar realmente incómodo para el enfermo, dificultando su descanso nocturno. Además, es difícil de calibrar y de situar en el lugar apropiado. Otro instrumento bastante eficaz es la pletismografía de superficie por inductancia antes referida que, además de su capacidad para cuantificar los flujos ventilatorios, detecta los movimientos tóraco-abdominales (108).

Otros métodos utilizados para valorar los esfuerzos respiratorios son los diferentes tipos de cinturones distensibles, los elastómeros de silicona y la neumografía por impedancia eléctrica. Aunque sólo aportan información cualitativa, son eficaces para diferenciar la apnea central de la obstructiva. Existe también la posibilidad de emplear la electromiografía de los músculos de la pared torácica, aunque tiene poca precisión y fiabilidad, ya que puede detectarse actividad eléctrica en los músculos respiratorios y no producirse una ventilación efectiva.

1.8.a.IV. Medición de la oxigenación

Para monitorizar los efectos que las alteraciones ventilatorias producidas por el sueño originan sobre la oxigenación arterial suele hacerse un registro continuo

de la SaO₂ mediante oximetría trascutánea. La oximetría puede realizarse en el lóbulo de la oreja o en los dedos. Los factores que determinan mediciones oximétricas erróneas son el aumento de los niveles de carboxihemoglobina, la hiperpigmentación cutánea y la ictericia. Otras limitaciones de la oximetría son los artefactos que, en su medición, producen la luz externa, la posición del sensor y los cambios en la perfusión capilar (vasoconstricción, hipotermia, hipotensión). Además, su fiabilidad y tiempo de respuesta son menores cuando la SaO₂ es inferior al 70% (8).

1.8.a.V. Registro electrocardiográfico

Aunque no es imprescindible, en la mayoría de los estudios polisomnográficos se realiza un registro electrocardiográfico continuo en una única derivación, con el objetivo de detectar las arritmias y los cambios cíclicos de la frecuencia cardíaca, muchas veces relacionados con la actividad apneica (69).

Lo ideal es que el registro polisomnográfico incluya, al menos, 240 minutos (4 horas) de sueño para que sea significativo (181). Si el individuo en estudio duerme menos de 4 horas es posible que algunos enfermos, con un SAS leve o moderado, presenten estudios polisomnográficos convencionales negativos (44). Para otros autores (73,123), estudios de 120 minutos de sueño real que incluyan al menos una fase REM son suficientes. Como ya se ha comentado, el mayor porcentaje de las fases REM se produce entre las 3:00 y 6:00 horas de la

madrugada, lo que suele coincidir con las mayores alteraciones ventilatorias. Los registros que se realizan durante la siesta o durante sólo una mitad de la noche son, por este motivo, incompletos o pueden no resultar significativos (85), aunque su positividad sirve perfectamente para confirmar el diagnóstico. En una siesta difícilmente se alcanza una fase REM. Por último, es conocida la posible variabilidad entre los registros poligráficos realizados en noches distintas en una misma persona. Sin embargo, esta variabilidad tiene escasa trascendencia clínica y generalmente una sola noche de estudio poligráfico es suficiente para diagnosticar o excluir un SAS de importancia (6).

En la figura 5 se muestra un ejemplo de registro polisomnográfico convencional.

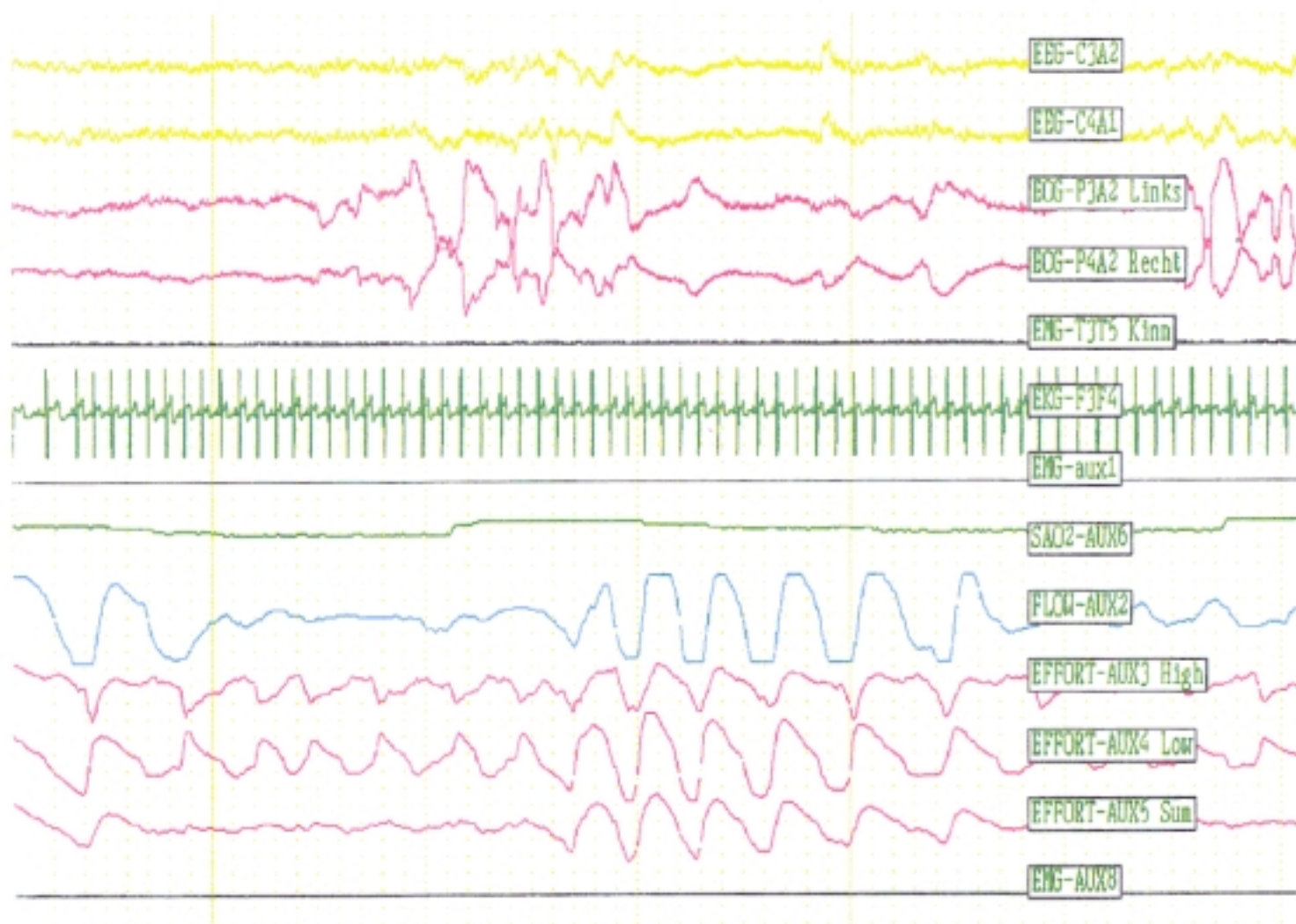


FIGURA 5. Registro polisomnográfico convencional. En los canales del EEG (EEG-C3A2 y EEG-C4A1) se observan ondas alfa y en los canales del EOG (EOG-P3A2 y EOG-P4A2) salvas de movimientos oculares rápidos: fase de sueño REM. En el canal del flujo (FLOW-AUX2, thermistor) se aprecia un cese de la ventilación, mientras se mantienen los movimientos tóraco-abdominales (canales EFFORT, impedancimetría): apnea obstructiva.

1.8.b. Alternativas a la polisomnografía convencional

La polisomnografía convencional antes descrita es compleja, laboriosa, costosa y disponible actualmente en pocos laboratorios. En un estudio polisomnográfico se consumen unos 200 a 300 metros de papel y su posterior análisis resulta muy tedioso. Es difícil, por tanto, diseñar estudios con fines epidemiológicos o repetir los estudios a un mismo individuo para valorar la eficacia del tratamiento. Por estos motivos, en los últimos años se han desarrollado métodos alternativos a la polisomnografía convencional en el estudio de las alteraciones ventilatorias inducidas por el sueño.

La valoración exclusivamente clínica, basada en el análisis de síntomas y signos compatibles con la presencia de una actividad apneica patológica (tabla 2), no sirve para identificar correctamente a los enfermos con un SAS (149,186). No obstante, la valoración clínica sí tiene la suficiente sensibilidad como para señalar si una persona tiene escasa probabilidad de padecer un SAS; en tal caso, el estudio polisomnográfico estaría poco justificado (186).

La cuantificación de las desaturaciones en los registros oximétricos nocturnos aislados sirve para detectar, con elevada especificidad, a los enfermos con un SAS severo y, con una sensibilidad aceptable (superior al 80%), a los que tienen un SAS moderado o grave (49). El problema de la oximetría aislada estriba en que, en los individuos con un SAS leve, muchas de las apneas no producen

desaturaciones. La sensibilidad de la oximetría es entonces mucho más baja (108). Por otra parte, las personas con una enfermedad pulmonar crónica y con una PaO₂ basal próxima a 60 mmHg pueden tener importantes desaturaciones inducidas por alteraciones ventilatorias del sueño no calificables como patológicas. En estos casos, un registro oximétrico aislado es poco específico (108).

Ultimamente se han validado algunos sistemas para la detección y diagnóstico de la actividad apneica del sueño, como es el colchón con carga eléctrica estática ("static charge sensitive bed") (8) ó los equipos portátiles como el MESAM 4 (oximetría, frecuencia cardíaca, posición corporal y ronquidos) (173,174) o el Vitalog (esfuerzo respiratorio mediante pletismografía por inductancia, oximetría transcutánea, ritmo cardíaco y temperatura, posición y movimientos corporales) (27). La alternativa a la polisomnografía convencional con más futuro parece ser la denominada "poligrafía respiratoria", en la que, en definitiva, únicamente se prescinde, con respecto a la primera, de los registros neurofisiológicos (EEG, EOG y EMG). La eficacia de la poligrafía respiratoria ha sido perfectamente establecida. Para algunos autores (49) el diagnóstico de un SAS se podría establecer perfectamente con estos equipos simplificados con la misma fiabilidad que con la polisomnografía convencional.

2. LA ACROMEGALIA

Pierre Marie (en 1886) se refirió por primera vez a la acromegalia al describir dos pacientes y revisar otros ocho casos más publicados anteriormente (180). Minkowsky, en 1887, sugirió la posible relación entre la existencia de un tumor hipofisario y el desarrollo de esta enfermedad (180).

La acromegalia es debida a un aumento en la producción de hormona de crecimiento (GH) que produce, de forma crónica e insidiosa, crecimiento anormal sobre todo, pero no exclusivamente, de los huesos y tejidos blandos. La prevalencia exacta de la acromegalia no es bien conocida, pero se estima unos 35 a 70 casos por millón de habitantes según las series. La incidencia anual es de unos 3 casos por millón de habitantes (17,151). Dentro de los tumores pituitarios el porcentaje de los que originan una acromegalia oscila entre un 13,7 y un 17% (151). La acromegalia se observa con igual frecuencia en hombres y en mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la cuarta y quinta décadas de la vida. Cuando ocurre antes del cierre de las epífisis produce un crecimiento lineal acelerado.

La acromegalia puede formar parte del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (MEN). En las series quirúrgicas de síndromes MEN 1, de la Clínica Mayo, la prevalencia de la acromegalia ha sido de un 5,9 % (180). El síndrome de MEN 1 incluye adenomas de paratiroides (hiperparatiroidismo), tumores de los islotes

pancreáticos (insulinoma) y adenomas pituitarios. El más frecuente de estos últimos es el prolactinoma.

2.1. FISIOLOGIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento (GH) se segrega por las células somatotropas de la hipófisis, que constituyen cerca del 50% de las células de la pituitaria anterior. La GH es un polipéptido simple constituido por 191 aminoácidos, con un peso molecular de 22000 daltons, y con dos enlaces disulfuro interiores. Una molécula precursora mayor (proGH) se rompe en el interior de la célula para dar origen a la GH. Su estructura es similar a la del lactógeno placentario humano. El gen que codifica la GH se localiza en el cromosoma 17. Los genes de ambas hormonas se encuentran en el mismo cromosoma y parecen haberse originado por duplicación genética.

La semivida plasmática de la GH oscila entre los 17 y los 45 minutos y su tasa de secreción es de 17 mcg/hora ó 400 mcg/24 horas (3). Debido a la corta semivida de la GH, sus concentraciones plasmáticas fluctúan mucho a lo largo del día.

La GH no estimula directamente el crecimiento, sino que actúa de manera indirecta a través de las somatomedinas (Sm), cuyas estructuras son similares a las de la proinsulina. Las Sm o factores de crecimiento insulínico (IGF) son proteínas

sintetizadas mediante la acción de la GH en el hígado y, en menor medida, en los cartílagos, el riñón, los pulmones, etc. Las Sm estimulan la proliferación y la síntesis proteica en los tejidos esqueléticos y no esqueléticos del organismo y son realmente las hormonas responsables del crecimiento. De todas ellas, la somatomedina C (Sm C) es la más importante. Tiene una semivida de 3 a 18 horas, considerablemente superior a la de la GH. En consecuencia, las concentraciones séricas de la Sm C permanecen relativamente constantes durante las 24 horas del día. No se sabe bien como responde el hígado a los pulsos de la GH en cuanto a la producción de la Sm.

Durante el periodo neonatal y prenatal, el crecimiento es independiente de la GH, como lo demuestra la talla normal al nacer de los niños con deficiencia de GH. La correlación entre las concentraciones de Sm C y el crecimiento lineal no es exacta. Es posible que la GH tenga influencia directa en el crecimiento u origine somatomedinas en las células diana.

La GH puede ejercer un efecto directo como antagonista de la insulina. Es una de las hormonas contrarreguladoras que ayuda a normalizar las cifras bajas de glucemia. La hipoglucemia es un potente estímulo para su liberación. Las concentraciones de GH son casi indetectables la mayor parte del día, aunque aumentan después de las comidas y presentan una elevación sostenida durante el sueño. El factor liberador de la GH (GHRH) estimula la secreción de la GH, mientras que la somatostatina, producida en el hipotálamo y en el tubo digestivo, la inhibe.

Diversos neurotransmisores influyen en la liberación de la GH:

- a) la dopamina y el factor inhibidor de la prolactina estimulan la secreción de la GHRH;
- b) los agonistas alfa-adrenérgicos favorecen la liberación de la GH y de la GHRH; los beta-bloqueantes intensifican el efecto estimulante de GH de la clonidina; y
- c) los agonistas de la serotonina estimulan la liberación de la GH y su síntesis nocturna puede depender de los mismos.

La obesidad disminuye la liberación de la GH. Por el contrario, la desnutrición frecuentemente se asocia con concentraciones altas de GH. Aunque los estrógenos aumentan los niveles de GH, disminuyen su efecto biológico porque inhiben la producción de Sm.

Las acciones de la GH son múltiples y se ejercen sobre numerosas células diana. Produce un aumento de la síntesis proteica con un balance nitrogenado positivo. Sobre el metabolismo de las grasas, promueve la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos. Sobre el metabolismo hidrocarbonado tiene inicialmente una acción similar a la de la insulina. Sin embargo, su administración prolongada antagoniza con la acción periférica de la insulina y, eventualmente, puede ocasionar una diabetes. Ejerce también algunas acciones sobre el metabolismo mineral, favoreciendo el balance positivo de calcio, magnesio, fósforo y potasio. La GH

estimula la síntesis del tejido conectivo y, finalmente, tiene una actividad lactotrópica ligera, que carece de importancia fisiológica con las concentraciones plasmáticas normales. Podría, sin embargo, explicar la galactorrea de algunos acromegálicos con prolactina normal (113) (fig. 6).

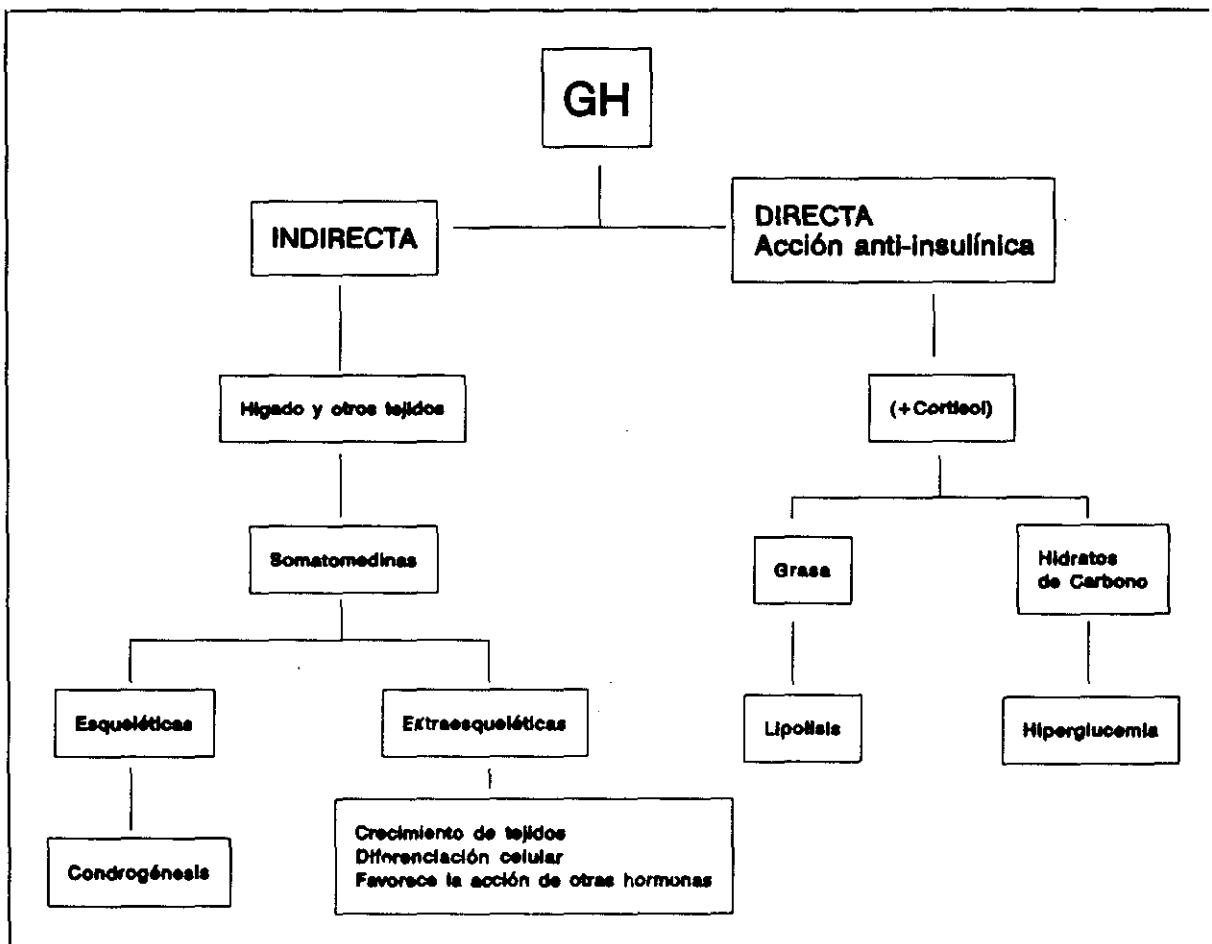


FIGURA 6. Acciones metabólicas de la hormona de crecimiento

2.2. ETIOLOGIA

Las causas más frecuentes de la acromegalia se recogen en la tabla 5.

TABLA 5. Causas más frecuentes de acromegalia (9,120,180)

- 1.- Gangliocitoma hipotalámico o hipofisario
 - 2.- Adenoma hipofisario (son el 99%)
 - 3.- Tumores productores de GHRH ectópica
 - *** tumores carcinoides (pulmón, tracto gastrointestinal, etc.): 59%
 - *** tumor de los islotes pancreáticos: 21%
 - *** carcinoma pulmonar de células pequeñas: 7%
 - *** adenoma adrenal: 3%
 - 4.- Secreción ectópica de GH
-

La proporción de macroadenomas en los pacientes con acromegalia es muy diferente a la hallada en los prolactinomas, los tumores productores de ACTH o los tumores no secretores. En estos, el número de macroadenomas es generalmente menor del 20%, a pesar de que la duración de la enfermedad previa al diagnóstico sea similar, por lo menos en el caso de los prolactinomas (125,126). Esto implica una diferencia biológica fundamental entre los tumores productores de GH y los otros tumores en su pauta de comportamiento, que solo ahora empieza a ser investigada. En el 40 % de los tumores secretores de GH se ha identificado la mutación gsp. Esta mutación resulta de un cambio en los aminoácidos de la posición 201-227. La presencia de esta mutación se relaciona con una tendencia del tumor a crecer más que aquellos tumores en los cuales esta no se encuentra

(110). Probablemente deben de existir otras razones que expliquen por qué los tumores productores de GH son mayores que otros tumores pituitarios, aunque estas todavía no son bien conocidas.

2.3 ANATOMIA PATOLOGICA

En la tabla 6 se recogen los distintos tipos anatomopatológicos con sus frecuencias de los adenomas hipofisarios.

TABLA 6. Anatomía patológica de los adenomas hipofisarios

1. Somatotropo (GH)	15%
2. Acidófilo de célula madre (PRL y GH)	2%
3. Lactotropo (PRL)	30%
4. Mixto (somatotrópicos y lactotrópicos)	10%
5. Mamosomatotropo (GH y PRL en la misma célula)	2%
6. Corticotropo sintomático	10%
7. Tirotropo aislado	1%
8. Gonadotropo aislado	1%
9. Plurihormonal (GH-PRL-FSH-LH-TSH)	5%
10. Corticotropo silente	5%
11. Adenoma "null cell" y oncocitoma	15%

2.4. CLINICA

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia pueden ser divididas en dos categorías: las directamente relacionadas con el crecimiento del tumor y las que se

producen por el exceso de secreción de GH.

En el primer caso, cefaleas, defectos visuales fundamentalmente campimétricas y grados variables de hipopituitarismo son las consecuencias principales.

Antiguamente, más del 89% de los pacientes presentaba defectos visuales en el momento del diagnóstico (126). Actualmente, estos defectos sólo están presentes en el 14 a 40% de los enfermos (126,129). La cefalea está presente en el 50 a 60% de los enfermos, (58,94,126) y se aprecia una alta concordancia entre cefalea y alteraciones visuales (120). Sin embargo, en diversas series la presencia de cefalea no se correlaciona bien con el tamaño del tumor o con la extensión supraselar (99,100,120). La cefalea parece ser mayor en los tumores productores de GH que en otros de similar tamaño secretantes de prolactina o de ACTH o no secretores. La cefalea y las alteraciones visuales se corrigen con cirugía (126), radiación (126) u octeótrido (126,185), un análogo de la somatostatina que se utiliza, en la actualidad, como tratamiento médico de la acromegalia . El octeótrido hace desaparecer la cefalea a los pocos minutos de su inyección, antes de que se haya podido reducir el tamaño del tumor (126,192), debido a su acción sobre los receptores opiáceos del SNC.

La masa tumoral puede ocasionar un hipopituitarismo secundario. Una reducción de la función adrenal (ACTH) y de la tiroidea(TSH) se ha visto entre un 0 y un 20 % y entre un 0 y un 9% de los casos, respectivamente (126). Alrededor

del 50 al 70% de las mujeres premenopáusicas con acromegalia tiene amenorrea y un porcentaje similar de hombres tiene impotencia y disminución de la libido; en la mitad de los casos esto es debido a una hiperprolactinemia asociada (99, 100, 127).

Pueden aparecer episodios clínicos sugerentes de una apoplejía hipofisaria (necrosis de la hipófisis por hemorragia). Esto se ha observado en un 3,5% de los pacientes de la serie de Nabarro (129). En la intervención quirúrgica se encuentra hemorragia en un 30 a 40% de los tumores (126).

El exceso de hormona de crecimiento produce crecimiento de las partes acras y de los tejidos blandos. La facies del enfermo acromegálico es característica por su aspecto grosero, protusión de la mandíbula inferior y de los senos frontales, labios gruesos nariz agrandada y aumento de los surcos nasolabiales. Son características la mala oclusión mandibular y la separación de los dientes (diastema).

La hinchazón de los tejidos blandos por depósitos de mucopolisacáridos junto con el ensanchamiento acro, dan lugar a las típicas manos y pies de estos enfermos. La piel muestra, asimismo, hiperhidrosis, aumento de seborrea e hirsutismo en algunas mujeres, que se atribuye a la hipersecreción de andrógenas suprarrenales inducidos por la GH.

La astenia es frecuente. También las organomegalias, como bocio, aumento del tamaño hepático y renal y del tracto gastrointestinal, con presencia de pólipos en colon.

Se observa intolerancia a los hidratos de carbono, que se correlaciona más con la cifra de IGF-I que con la de GH. La hipertensión arterial es tres o cuatro veces más frecuente que en la población general. Su mecanismo no está claro, pero se cree que se debe a la retención de sodio, por efecto directo de la GH en la bomba de sodio renal.

Un tercio de los acromegálicos padecen una enfermedad cardíaca. En la mayoría de los casos parece ser secundaria a una hipertensión arterial o a una enfermedad coronaria, pero una pequeña proporción parece tener una verdadera miocardiopatía relacionada con la GH o con la Sm C (9,45,129).

Aunque muchos de los hallazgos clínicos de la acromegalia son bien conocidos, no lo es su asociación con una mayor mortalidad (2,17,126,195). Muchas de las manifestaciones clínicas de la acromegalia pueden ser mejoradas al tratar el exceso de hormona o al reducir la masa tumoral, pero en muchos casos el daño es irreversible.

Los síntomas causados por la masa tumoral suelen correlacionarse bien con el tamaño del tumor.

En la tabla 7 se resumen las principales manifestaciones clínicas de la acromegalia.

TABLA 7. Manifestaciones clínicas de la acromegalia

<u>Trastorno</u>	<u>Porcentaje (%)</u>
Crecimiento acro y aumento de los tejidos blandos	10
Hiperhidrosis	82
Cefalea	70
Neuropatía periférica	65
Diabetes mellitus e intolerancia hidrocarbonada	60
Manifestaciones cardiovasculares	34
Hipertensión arterial	32
Bocio	32
Alteraciones menstruales	87
Disminución de la libido e impotencia	46
Alteraciones del campo visual	25
Galactorrea	20

2.5 PATOGENIA

Los mecanismos por los cuales el exceso de GH en la acromegalia causa las manifestaciones clínicas descritas no está del todo aclarado. Los cambios en el cartílago y el hueso que tienen lugar en esta enfermedad están mediados principalmente por los incrementos de la GH, que inducen un aumento del IGF-I o de la Sm C (120). Los niveles sanguíneos de Sm C están sustancialmente elevados en los pacientes con acromegalia y pueden ser usados en el diagnóstico y en el

seguimiento de la respuesta al tratamiento. En general, las manifestaciones clínicas de la acromegalia se relacionan mejor con los niveles sanguíneos de Sm C que con los de GH (126). Sin embargo, la Sm C generada localmente en el hueso y en otros tejidos por la acción de la GH, debido a su forma de acción paracrina, puede ser mucho más importante como mediadora de los efectos de la GH que de los de la Sm C, originada en el hígado su mayor parte (96,126).

2.6. DIAGNOSTICO

El tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y su diagnóstico puede variar, pero se estima, como promedio, en unos 6 a 9 años (126,129). La edad a la que suele diagnosticarse oscila entre los 30 y los 40 años de vida. La progresión gradual de los cambios referidos hace que estos sean difícilmente observados, tanto por el propio paciente como por sus familiares. Muchas veces se atribuyen a modificaciones debidas a la edad. Raramente el exceso de producción de GH se produce antes del cierre de las epífisis; cuando esto ocurre se origina un gigantismo (126).

El síntoma principal que motiva el diagnóstico es variable. En un 40% de los casos la sospecha de acromegalia la establece un médico, que no está directamente relacionado con el enfermo (dentista, generalista), o surge por un hallazgo radiológico accidental. La clínica y el aspecto físico del paciente hacen sospechar

la enfermedad pero su diagnóstico ha de confirmarse con pruebas bioquímicas específicas.

Antes de los años sesenta el diagnóstico de la acromegalia se retrasaba debido a la dificultad técnica de medir la GH y porque el diagnóstico se basaba en alteraciones radiológicas de la silla turca una técnica que hoy se sabe es relativamente poco sensible para detectar adenomas pituitarios. En una serie de 188 casos publicados por Wright en 1970, el tiempo medio de retraso en el diagnóstico fue de 16 a 18 años (195). Sin embargo, desde que se usa la neumoencefalografía, la tomografía computadorizada o la resonancia magnética nuclear para evaluar el tamaño del tumor, se encuentran microadenomas (tumores con un diámetro inferior de 10 mm), que antes pasaban desapercibidos, en un 25% de los pacientes (126,129). En la serie de Nabarro (129), de 256 casos, un 18% de los pacientes tenía microadenomas, un 47% tenía macroadenomas confinados a la silla turca (grado II de Hardy), 30% tenía macroadenomas que erosionaban la silla turca (grado III de Hardy) y un 5% tenía macroadenomas con invasión generalizada de las paredes de la silla turca (grado IV de Hardy) (129).

El diagnóstico bioquímico de la acromegalia precisa de pruebas analíticas y se basa en la demostración de un exceso de producción de GH y de alteraciones en la dinámica de su secreción (183). Las cifras séricas, basales o al azar, de GH pueden estar elevadas en personas normales, sobre todo en mujeres activas, por lo que no deben emplearse como prueba única para diagnosticar una acromegalia.

Deben usarse pruebas fisiológicas que inhiban la liberación de GH. La más usada es la prueba de la sobrecarga oral de glucosa, que consiste en cuantificar las concentraciones séricas de GH entre 60 y 120 minutos después de administrar 75-100 mg de glucosa por vía oral. En la acromegalia se parte de una cifra basal elevada que la sobrecarga oral de glucosa no suprime adecuadamente a valores inferiores a 2 ng/ml (99,100). Algunos pacientes presentan incluso una elevación paradójica (113).

La prueba más utilizada, en segundo lugar, para el diagnóstico de la acromegalia es el test de la TRH. Alrededor del 70 a 80% de los acromegálicos responden con una elevación de la GH tras la administración de TRH, estímulo que no afecta a las células somatotropas normales (1,116,183). La positividad del test de la TRH, aunque muy típica, no es específica de la acromegalia y también puede observarse en la anorexia nerviosa, adolescentes altos, depresión, porfirias, etc.

La administración de LHRH también provoca en los acromegálicos una elevación de la GH sérica, pero en una menor proporción de los casos, que se sitúa alrededor de un 15% de ellos (87,161). Los agonistas de la dopamina estimulan la liberación de GH en personas normales, pero la inhiben en un 75% de los acromegálicos (1,183).

La hormona de crecimiento se elimina por la orina en muy pequeña proporción, menos del 0,01% de la segregada (15). La determinación en orina

podría ser un buen índice de acromegalia activa. Sin embargo, su determinación es difícil y está disponible en pocos centros.

La determinación de la Sm C o IGF-I es de gran utilidad. Tiene la ventaja, frente a la GH, que mantiene sus concentraciones plasmáticas de forma constante y que es suficiente una única determinación, sin tener que realizar pruebas de estimulación ni de supresión. La concentraciones de la Sm C se correlaciona con la actividad del proceso (10,40,158,160,187). Valores séricos elevados de Sm C sugieren excesiva producción de GH, excepto en el embarazo o en la pubertad.

2.7. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se plantea fundamentalmente con el acromegaloidismo (151) y con el pseudoacromegaloidismo (16), que son cuadros clínicos caracterizados por rasgos acromegálicos con niveles de GH y Sm C normales.

Enfermedades como el gigantismo cerebral, el prognatismo simple, la enfermedad de Paget del cráneo y mandíbula y la paquidermoperiostosis también pueden plantear problemas en el diagnóstico diferencial, aunque en general son fácilmente solucionables.

2.8. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son las siguientes : 1) restituir las cifras de GH y Sm C a cifras normales, controlando así la sintomatología clínica y los trastornos metabólicos asociados; 2) frenar el crecimiento o reducir la masa tumoral de tamaño y, si es posible, erradicarlo; y 3) conservar la función hipofisaria. Las modalidades terapéuticas con las que se cuenta tienen grados variables de éxito, aunque ninguna es perfecta para lograr estos tres objetivos (19).

Las posibilidades terapéuticas son las siguientes:

- **Cirugía:** transesfenoidal, transfrontal o criocirugía
- **Radioterapia:** radioterapia convencional, irradiación con partículas pesadas o implante de elementos radiactivos
- **Tratamiento médico:** agentes dopaminérgicos o análogos de la somatostatina.

Cada modalidad puede utilizarse sólo o en combinación simultánea o sucesiva con las otras.

2.9. PRONOSTICO

Se ha demostrado en diversos estudios epidemiológicos (17,195) que la

mortalidad de los enfermos con acromegalia es unas dos veces superior a la del resto de la población (2,17,126,195). Asimismo, se ha comprobado que el control de la acromegalia mejora claramente la supervivencia. Las causas de muerte más frecuentes en la acromegalia son las enfermedades cardiovasculares en los hombres (195), la patología cerebrovascular en las mujeres y las complicaciones respiratorias (especialmente el síndrome de apnea del sueño) en ambos sexos (76).

3. ALTERACIONES RESPIRATORIAS EN LA ACROMEGALIA

3.1 OBSTRUCCION DE LAS VIA AEREA SUPERIOR. SINDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Las complicaciones respiratorias más importantes asociadas a la acromegalia son las derivadas de la obstrucción de las vías aéreas superiores y, en menor medida, las relacionadas con las alteraciones en el control de la ventilación y otras de la función pulmonar.

Aunque se han realizado estudios para demostrar la asociación entre la acromegalia y el SAS, no se conoce con exactitud la prevalencia, naturaleza y severidad de esta asociación, debido sobre todo a los pocos trabajos existentes y al número insuficiente de casos. Mediante diversas pruebas de función pulmonar (57) y diferentes estudios radiológicos (127) se ha demostrado la presencia de una obstrucción extratorácica de las vías aéreas hasta en un 30% de los enfermos acromegálicos (57).

Se discute la repercusión que el tiempo de evolución de la enfermedad y los niveles de GH ejercen sobre el estrechamiento, si es que existe de las vías aéreas. Para algunos autores (57), el factor determinante de la gravedad de este proceso es el tiempo de evolución de la enfermedad, mientras que para otros, como Perks, existe una relación directa con los niveles de GH sérica (142).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se ha descrito en algunos pacientes con acromegalia. Algunos autores (184) afirman que el SAOS es una complicación rara de esta enfermedad, a pesar de que existen rasgos clínicos sugerentes (ronquidos, cefalea). Las manifestaciones clínicas relacionadas con el SAOS en los enfermos acromegálicos no tienen ninguna característica peculiar y son muy similares a las ya descritas. Parece ser más común en hombres que en mujeres (82).

El prolapso posterior de la lengua, aumentada de tamaño (121), puede ser uno de los factores etiológicos principales en el SAS en estos enfermos. La macroglosia causa un estrechamiento de la vía aérea superior y, como consecuencia, origina una presión negativa en la faringe durante la inspiración, con colapso de la misma. Otros autores (29) afirman que el factor patogénico principal en la obstrucción aérea de la acromegalia es el cierre de la hipofaringe, con obliteración del tracto respiratorio, siendo entonces la participación de la lengua secundaria. Pueden contribuir también otros factores etiológicos, como el engrosamiento o la hipertrofia de los tejidos blandos de la lengua, la faringe o la laringe (177).

La obstrucción de las vías aéreas superiores origina otros problemas, aparte del SAS, y entre ellos destaca la dificultad para la intubación de estos pacientes (76,128,199). Ello se debe a varios factores, como son la hipertrofia de los tejidos blandos, la compresión de la tráquea por el tiroides y la parálisis o la hipomotilidad de las cuerdas vocales. Por estos motivos se recomienda realizar un estudio

tomográfico de laringe y unas pruebas de función respiratoria a todos los enfermos, antes de practicarles una anestesia general (127).

La restricción de los movimientos de las cuerdas vocales puede ser unilateral o bilateral y, en cada caso, parcial o total. Gotting y Pemberton, en 1950, en una revisión de 453 pacientes acromegálicos, describieron siete casos de fijación de las cuerdas vocales y de hipertrofia de la mucosa. La fijación de las cuerdas vocales se ha relacionado con numerosos factores:

- 1.- crecimiento cartilaginoso, que origina un estiramiento del nervio recurrente;
- 2.- hipertrofia de la mucosa laringea, que interfiere con el movimiento del aritenoides;
- 3.- desmielinización axonal con proliferación perineural y subperineural, que también puede afectar al nervio recurrente ; y
- 4.- miopatía proximal, que está presente en la mitad de los pacientes acromegálicos en el momento del diagnóstico y que normalmente se manifiesta con una disminución de la tolerancia al ejercicio (146). Esta miopatía se asocia con mínimas elevaciones de las enzimas musculares en algunos casos y en otros con alteraciones en el EMG (146). Sin embargo, enfermos sin debilidad clínicamente manifiesta pueden presentar también hallazgos en el EMG (146). Se pueden encontrar anomalías en la biopsia muscular, tanto en pacientes asintomáticos como en los sintomáticos, que consisten en hipertrofia de las fibras tipo 1 y atrofia de las fibras tipo 2. Estas alteracio-

nes pueden hallarse juntas o de forma aislada (130). La miopatía puede afectar también a los músculos laríngeos.

Aunque el SAS en la acromegalia parece ser principalmente de naturaleza obstructiva, en estos enfermos también se han descrito de apneas centrales y mixtas. Sullivan et al, en una serie de 40 enfermos acromegálicos, encontraron en el 30% de ellos un SAS central (80,81,178). Por esto, aparte de los mecanismos anteriormente descritos deben de existir otros que expliquen estos otros tipos de apneas.

La existencia de apneas centrales en los enfermos acromegálicos sugiere una alteración en la regulación central de la respiración (26,80,81,98,178,179). La somatostatina interviene en el control de la respiración (191) y en la inhibición de la secreción de la GH. Debido a que la acromegalia se produce como consecuencia de una liberación ilimitada de GH, sería quizás posible que en algunos pacientes la acromegalia y el SAS tuviese un mecanismo fisiopatológico común, a través de una alteración a nivel central de la somatostatina (82). Para explicar este hecho, Hart et al mantienen la teoría de que los niveles elevados de GH podrían tener un efecto depresor en el control de la respiración (90,177). Además, los enfermos acromegálicos activos con apneas centrales tienen una respuesta ventilatoria elevada a la hipercapnia, por una mayor respuesta a los estímulos químicos. En este sentido, también hay que señalar que los tratamientos con análogos de la

somatostatina reducen las respuestas ventilatorias y suprimen las apneas centrales, curando a veces la enfermedad (36,80,81,178,201).

3.2. ACROMEGALIA Y VOLUMENES PULMONARES

Las alteraciones en la función pulmonar que presentan los enfermos acromegálicos también contribuyen a su mayor mortalidad. Son hallazgos bien conocidos en la acromegalia el aumento del tamaño de las vísceras y órganos, entre ellos el del corazón y los riñones (126). Sin embargo, los volúmenes pulmonares en estos enfermos han sido medidos en pocas ocasiones (36,80,81,-178,201), y los resultados, hasta ahora, son dispares.

La influencia del sexo en el crecimiento del pulmón en el enfermo acromegálico no está clara. Algunos autores (26) han encontrado aumentos de hasta un 140% sobre el valor teórico en la capacidad pulmonar total (TLC), capacidad funcional residual (FRC) y la capacidad vital (VC) en los hombres, pero no lo han observado en las mujeres. Sin embargo, otros estudios (182,184) también han observado aumentos significativos de estos volúmenes pulmonares en el sexo femenino, sin que objetivaran diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto al tamaño pulmonar, a pesar del papel protector que se creía que deberían tener los estrógenos.

No se ha aclarado el mecanismo por el cual se produce el crecimiento del pulmón en la acromegalia. Brody et al (26) dedujeron que era el tamaño del alveolo y no el número de ellos lo que aumentaba, debido al exceso de producción de GH y mostraron, en contraposición, que en el hipopituitarismo se producía una reducción del volumen pulmonar y del tamaño alveolar (101). En ese trabajo, el incremento en el tamaño pulmonar se asociaba con un aumento proporcional en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (TLCO), demostrándose que, sin embargo, la difusión por unidad de volumen era normal. En dicho estudio no se encontró relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la neumomegalia, a pesar de que Harrison et al señalaban que el aumento en el tamaño pulmonar se encuentra con más frecuencia en aquellos acromegálicos en los que el tiempo de evolución de la enfermedad es mayor de ocho años (89).

3.3. OBSTRUCCION DE LA PEQUEÑA VIA AEREA

En los enfermos con acromegalia también se ha hallado una obstrucción de la pequeña vía aérea. Es discutida la repercusión del exceso de GH sobre la pequeña vía aérea. En ausencia de otras causas predisponentes (tabaco), el estrechamiento de éstas podría ser debido a una elevación del volumen sanguíneo, con estancamiento en la vasculatura pulmonar, o bien a un incremento en el tamaño de los tejidos blandos de las pequeñas vías aéreas (89). La importancia de este hecho en el SAS vendría condicionada por su repercusión en la intensidad de las desaturaciones nocturnas de oxígeno.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Se ha sugerido la posibilidad de una relación causal entre la acromegalia y el síndrome de apnea del sueño. Sin embargo, han sido muy escasos los estudios realizados hasta la fecha para demostrar esta asociación. Y ello por varios motivos. Cabe destacar la dificultad para realizar series con un suficiente número de pacientes acromegálicos activos, al ser esta una enfermedad con una baja prevalencia e incidencia. Por otra parte, los registros polisomnográficos encaminados al análisis de las alteraciones ventilatorias producidas por el sueño son muy laboriosos y costosos. Además, pese a todo aún no están claros los criterios para diferenciar la actividad apneica patológica de la normal, por lo que hoy no parecen que los parámetros electroneurofisiológicos sean suficientes para establecer el diagnóstico de un síndrome de apnea del sueño.

La edad, el sexo masculino, la obesidad y el ronquido habitual parecen ser los factores de riesgo más importante en relación con una mayor actividad apneica. El consumo de tabaco, debido a sus efectos nocivos sobre las vías aéreas y a los niveles altos de carboxihemoglobina, debe potenciar la aparición de las alteraciones ventilatorias y oximétricas inducidas por el sueño. Por otro lado, en la acromegalia se produce un aumento de las partes blandas de las vías aéreas, como consecuencia del exceso de hormona de crecimiento y de somatomedinas, lo que posiblemente debe dar lugar a un estrechamiento nasofaríngeo que favorezca la aparición de una apnea obstructiva del sueño.

Una actividad apneica del sueño patológica debe originar descensos de la PO₂ y, en relación directa con ello, de la SaO₂ (desaturaciones). La hipoxemia nocturna podría estimular la síntesis de eritropoyetina y, en este sentido, cabe esperar que los niveles de dicha hormona sean superiores en los individuos con grados de hipoxemia más intensos. Asimismo, las concentraciones séricas de eritropoyetina deberían ser superiores después del sueño que antes del mismo, sobre todo en los enfermos con un síndrome de apnea del sueño e hipoxemia nocturna importantes. Los niveles elevados de eritropoyetina deben relacionarse con aumentos en las cifras de hemoglobina y hematocrito.

El efecto de la hormona de crecimiento sobre algunas visceras y órganos, como el corazón o el riñón, parece demostrado (67). Sin embargo, los volúmenes pulmonares en esta enfermedad han sido medidos en pocos sujetos y los resultados han sido dispares. Podría pensarse que la GH tuviese sobre este órgano un efecto similar al descrito en otros y que el tamaño del pulmón estaría en relación con los niveles de GH y con el tiempo de evolución de la enfermedad.

En consonancia con todo lo señalado establecemos nuestra hipótesis de trabajo. Creemos que las alteraciones ventilatorias nocturnas deben ser frecuentes entre los enfermos acromegálicos, que el consumo de tabaco debería potenciar las mismas y que la hipoxia nocturna debería de estimular la síntesis de eritropoyetina, produciendo un aumento de la masa eritrocitaria, es decir, de las cifras de hemoglobina y hematocrito. La neumomegalia debería modificar los volúmenes y

capacidades pulmonares, por lo que debería repercutir en las alteraciones ventilatorias nocturnas de estos enfermos.

En relación directa con la hipótesis anteriormente expuesta , los objetivos de esta tesis doctoral han sido los siguientes:

1. Estudiar la frecuencia y el tipo de los trastornos ventilatorios y oximétricos que se producen durante el sueño en los enfermos acromegálicos.
2. Valorar la influencia que el sexo, la edad, el índice de masa corporal, el tiempo de evolución de la enfermedad, los niveles séricos de hormona de crecimiento y de somatomedinas tienen sobre dichas alteraciones ventilatorias.
3. Analizar la repercusión del tabaquismo en la actividad apneica y la oximetría nocturna en la población estudiada.
4. Conocer la influencia de la hipoxia nocturna sobre la síntesis de eritropoyetina y las cifras de hemoglobina y hematocrito en estos enfermos.
5. Establecer los patrones de función pulmonar en la acromegalia y la influencia de la hormona de crecimiento, el sexo, y el tiempo de evolución de la enfermedad dicha.

III. METODOLOGIA

III. METODOLOGIA

1. INDIVIDUOS ESTUDIADOS

1.1. ENFERMOS ACROMEGALICOS

Se ha estudiado un grupo de 30 enfermos (13 hombres y 17 mujeres) diagnosticados de acromegalia activa en atención a parámetros clínicos y analíticos. Los valores individuales de la GH y Sm C séricas se exponen en la tabla 8. Los niveles medios de estas hormonas para todo el grupo fueron de $28,8 \pm 17$ ng/ml para la GH y de 826 ± 207 ng/ml para la Sm C. Todos los enfermos padecían un tumor hipofisario productor de GH y habían sido diagnosticados y estaban siendo tratados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, centro de referencia nacional para el estudio de la acromegalia. Estaban ingresados para valorar su clínica y en la mayoría de los casos pendientes de tratamiento quirúrgico. La media de edad fue de $46,2 \pm 13$ años (límites 23-77 años). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de $27,5 \pm 4,2$ kg/m² (24,65). Once pacientes eran fumadores (36,6%) y seis (20%) eran hipertensos. Desde la noche previa a su estudio no consumieron alcohol ni recibieron tratamiento con ningún fármaco depresor respiratorio.

TABLA 8. Situación hormonal de los enfermos acromegálicos

Paciente	GH (ng/ml)	Sm C (ng/ml)
HEC	44	1129
JBC	5	1207
RNV	24	809
CSC	14,7	937
GCV	9	722
RAM	15,1	490
PGG	32,6	724
CBF	20	572
ASR	10	1215
CPB	14,7	760
CMC	6	655
JRJ	39	1022
ERA	40	984
JAE	31,7	585
FRJ	41	1120
CCH	70	968
PRB	22,1	709
AGC	8,5	835
AFF	60	800
FRJ	11	501
IPM	39,2	858
SLL	40	896
MVA	22	986
AZB	6,43	800
JPB	19,4	506
RFL	20,6	-
RFM	6	806
LMP	13	-
MAM	47	900
GBV	17	632

Los datos clínicos de los enfermos acromegálicos se recogieron siguiendo las normas del protocolo que habitualmente se utiliza para la acromegalia en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Este protocolo permite una valoración numérica de los síntomas y signos más importantes, entre 0 y 3 puntos (0: no existe; 1: leve; 2: moderado o medio; 3: grave o severo), y detecta la presencia de otros menos específicos, recogidos solamente como positivos o negativos con el vocablo SI o NO.

La puntuación final se obtiene conforme a las normas que se especifican en la tabla 9. El crecimiento acro, la hiperhidrosis y el engrosamiento del pliegue cutáneo, indicados en la tabla 9 como grupo I, se computan por su valor numérico, pudiendo alcanzar un máximo de 9 puntos. En el crecimiento acro se valora tanto la deformidad ósea como el aumento de las partes blandas (labios, manos y pies). Para la calificación de la hiperhidrosis se tiene en cuenta el componente subjetivo manifestado por el enfermo, referido a su sudoración habitual, y el objetivo apreciado por el médico. El pliegue cutáneo se mide siempre en el dorso de la mano, en comparación con el del explorador. La astenia, aunque es muy típica de la acromegalia, es muy subjetiva y muy inespecífica por lo que, aunque en el protocolo se puntúa entre 0 y 3, al igual que el crecimiento acro, la hiperhidrosis y el pliegue cutáneo, para obtener el computo total se divide por dos, siendo su puntuación máxima, por tanto, de 1,5 puntos. El síndrome del tunel carpiano que, con la astenia, constituye el grupo II de la tabla 9, se valora por el mismo procedi-

miento que ella, en este caso no por su inespecificidad, sino por su relativa rareza. Las simples parestesias de las manos, tan frecuentes, se valoran en compensación independientemente y con 0,5 puntos. En este mismo grupo de la tabla 9 se incluye la existencia de cefalea, hipertensión arterial, artralgias, visceromegalias, hirsutismo en la mujer y diabetes mellitus clínicamente manifiesta.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de $9,3 \pm 5,6$ años y se calculó con una encuesta clínica dirigida a determinados signos y síntomas clínicos (aumento del número en la talla de los zapatos, imposibilidad para usar anillos habituales , separación de los dientes, etc; en ocasiones, los enfermos también aportaron fotografías personales antiguas).

TABLA 9. Índice de actividad clínica de la acromegalia

<u>GRUPO</u>	<u>SINTOMA</u>	<u>PUNTUACION</u>	<u>MAXIMO</u>
I	Crecimiento acro Hiperhidrosis Pliegue cutáneo	0-3	9
II	Astenia Síndrome del tunel carpiano	0-3	6
III	Cefalea Hipertensión arterial Visceromegalia Diabetes mellitus Artralgias Parestesias de las manos Hirsutismo	0-0,5	3,5

CLASIFICACION DE LA ACROMEGALIA EN ATENCION A SU INDICE DE ACTIVIDAD CLINICA

Inactiva.....0 a 3,5 puntos
 Leve..... 4 a 5,5 puntos
 Moderada.....6 a 7,5 puntos
 Grave..... > 8,5 puntos

1.2. SUJETOS SANOS

Se utilizó un grupo formado por 42 voluntarios aparentemente sanos y

clínicamente asintomáticos (23 varones y 19 mujeres), escogidos, sin ninguna condición especial previa, entre familiares y amigos. La media de edad fue de $41 \pm 12,6$ años (límites 24-64 años). Ninguno de ellos refería hipersomnolencia diurna, aunque 14 (33,3%) eran roncadores habituales. El IMC medio fue de $23,5 \pm 3,5$ kg/m². No se incluyeron personas con un IMC mayor de 35 kg/m². Se consideró excluyente un consumo de alcohol superior a 25 g/día y fue obligatoria la abstinencia de cualquier bebida alcohólica en las 24 horas previas al estudio polisomnográfico.

Veintidós individuos (52,3%) eran fumadores y 18 (42,8%) tenían un índice de tabaquismo superior a 10 paquetes/año. Ninguno de los sujetos del grupo control tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, todos eran normotensos y no recibían tratamiento farmacológico alguno. Como criterio de inclusión se exigió la normalidad de la hemocitometría, de la bioquímica sérica básica, del ECG y de la espirometría forzada y una saturación basal de oxígeno de la hemoglobina superior al 90%.

Para el estudio de los efectos de la hipoxia nocturna sobre la síntesis de eritropoyetina, se escogió un grupo de referencia seleccionado entre las personas sanas especificadas anteriormente, compuesto por 26 personas (14 hombres y 12 mujeres; edad media $38,3 \pm 12$ años, IMC medio $22,8 \pm 3$ kg/m²) a las que se les exigió que tuvieran menos de 60 apneas-hipopneas por noche de estudio

poligráfico y un índice de hipoxia nocturno menor de 20 (véase más adelante).

1.3. ENFERMOS CON SINDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Se ha escogido un grupo de 27 individuos (24 varones y 3 mujeres; edad media $56,7 \pm 11,5$ años; IMC medio $33,4 \pm 8$ kg/m²) diagnosticados consecutivamente de SAS en la Unidad de Neumología del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. Todos los enfermos de este grupo tenían índices de apnea-hipopnea claramente superiores a 10 e índices de hipoxia nocturna mayores de 20. Este grupo se utilizó para comparar el efecto de la hipoxia nocturna sobre la síntesis de eritropoyetina.

2. METODOS EMPLEADOS

2.1. ESTUDIO POLISOMNOGRAFICO

A todos los individuos se les practicó un estudio polisomnográfico nocturno mediante un polígrafo respiratorio portátil (Polygraphics CNS, USA), con capacidad para registrar:

- el flujo aéreo nasobucal (thermistor);
- el esfuerzo tóraco-abdominal (impedanciometría);
- el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina (pulsí-oximetría transcutánea)(Fig. 7A y 7B);
- la posición corporal;
- el ECG; y
- la presión de la CPAP.



FIGURA 7A. Polígrafo respiratorio portátil (Polygraphics CNS). Sobre la camilla puede observarse el pulsioxímetro, el thermistor, los cinturones para el registro de los movimientos toracoabdominales y los electrodos del ECG.



FIGURA 7B. Polígrafo respiratorio portátil (Polygraphics CNS). Conexión de sus diferentes elementos al individuo de estudio.

Los registros nocturnos de los enfermos acromegálicos se realizaron en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, siempre antes de la intervención quirúrgica. Para considerar válido el estudio se exigió una duración estimada de sueño de más de 6 horas. En dos ocasiones se desechó el registro por falta de sueño y en una ocasión por desconexión del aparato. Estos casos no se incluyeron en el trabajo.

El polígrafo utilizado posee un programa capaz de cuantificar, de forma automática, los diversos trastornos ventilatorios y oximétricos, previa definición de los mismos. No obstante, se analizaron y valoraron de forma manual, a lo largo de toda la noche, en la pantalla del ordenador, dichas alteraciones (Fig. 8-14).

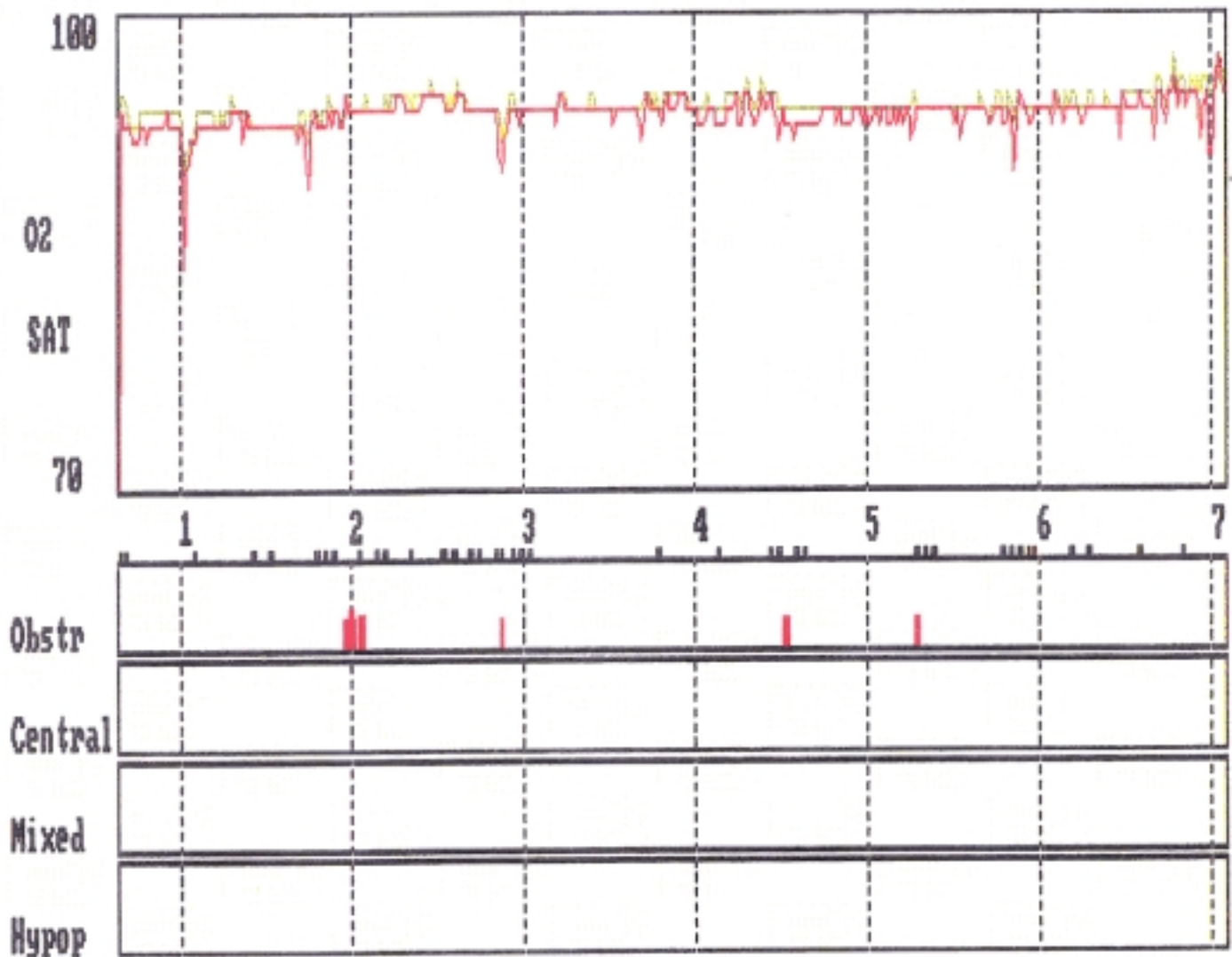


FIGURA 8. Representación gráfica de un registro poligráfico en un individuo sano que tuvo 14 apneas obstructivas y 2 desaturaciones. En la parte superior de la figura se observa el trazado oximétrico y en la parte inferior se dibujan las apneas e hipopneas.

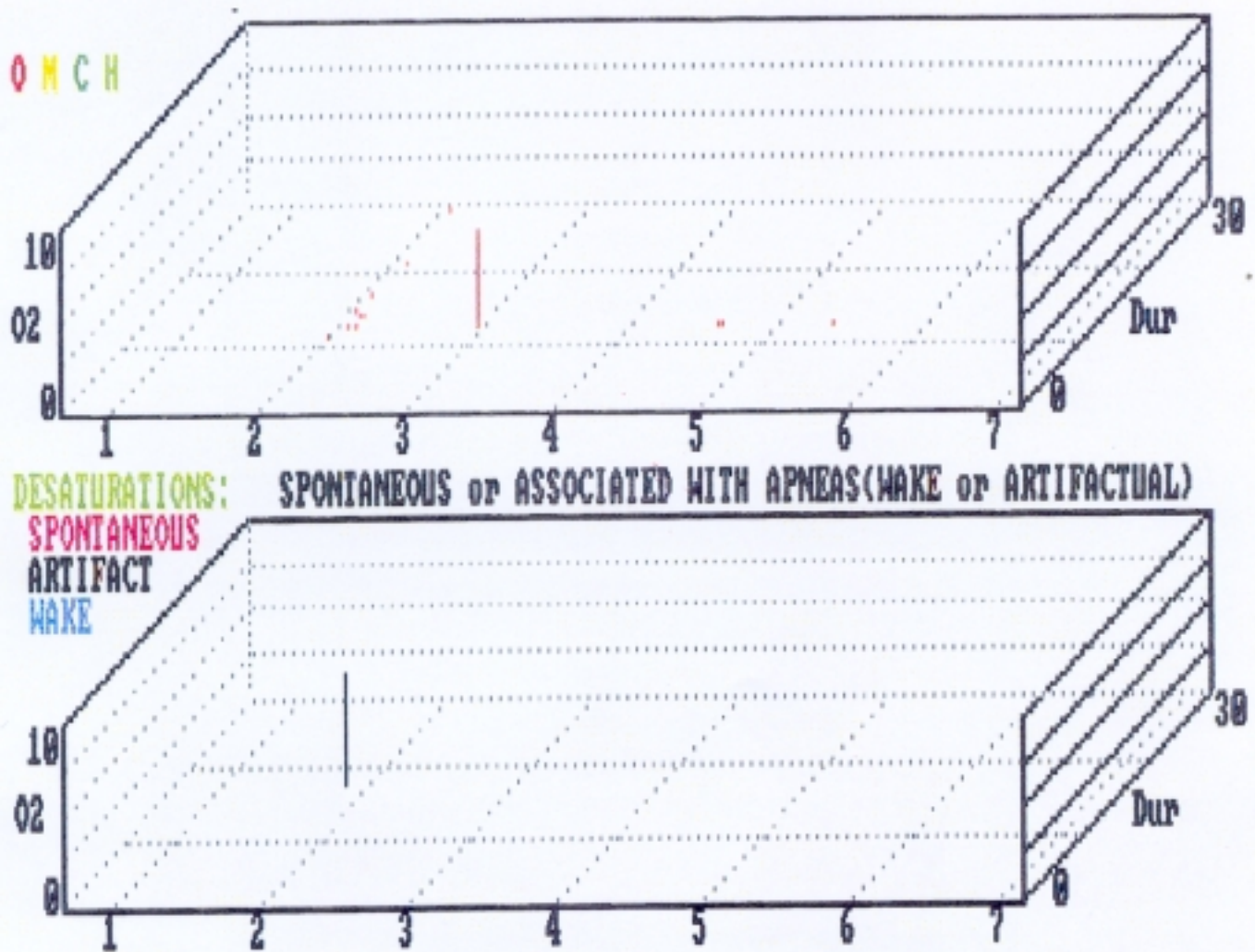


FIGURA 9. Representación gráfica en tres dimensiones de un registro poligráfico en el mismo individuo sano de la Fig.8. En la parte superior se observan las apneas e hipopneas. Cada barra representa una apnea (de color rojo si es obstructiva), cuya altura está en relación directa con la desaturación que ocasiona y cuya profundidad en el gráfico está definida por su duración. En la parte inferior se aprecian las desaturaciones espontáneas o los artefactos.

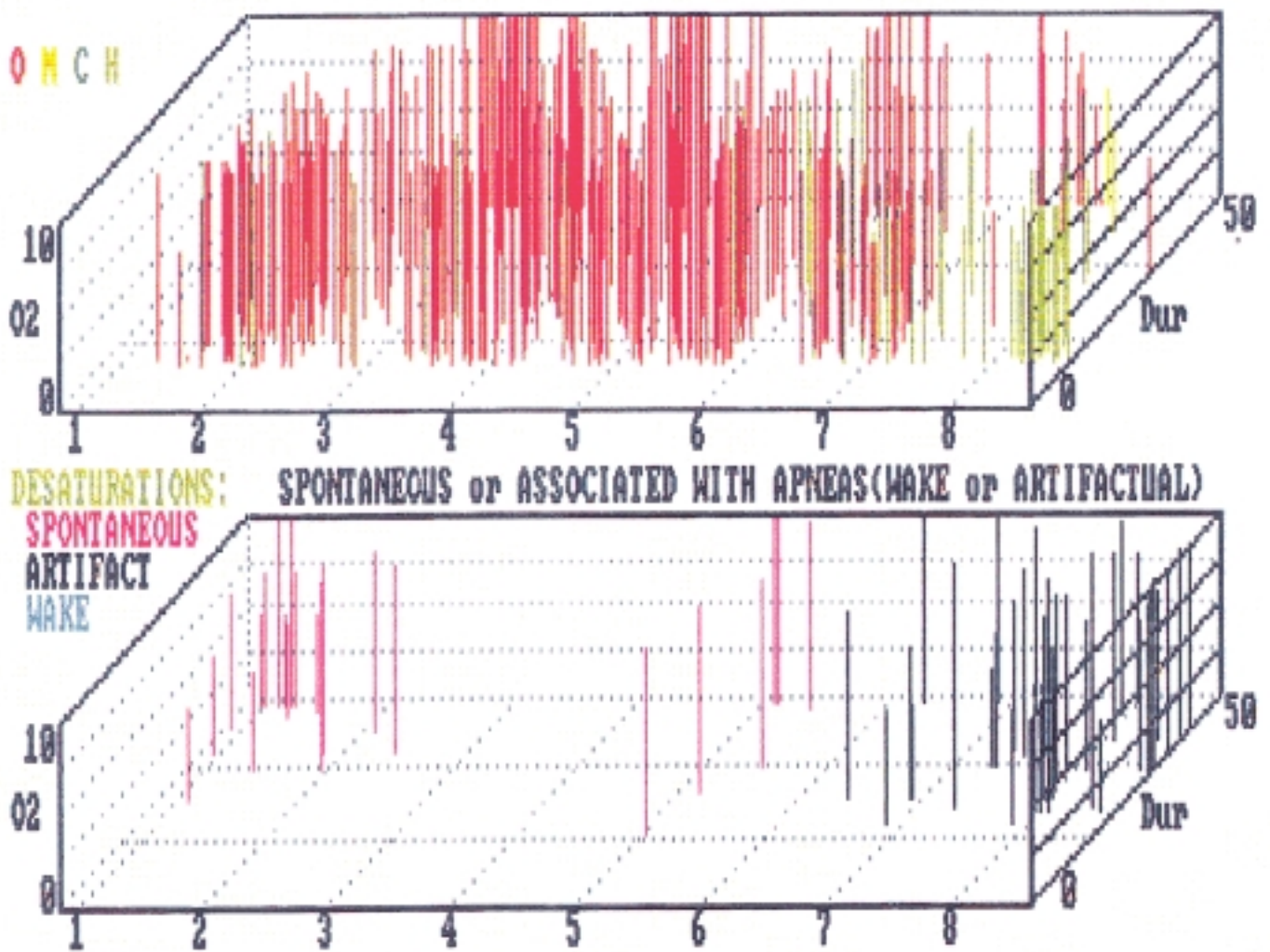


FIGURA 10. Representación gráfica en tres dimensiones de un registro poligráfico en un enfermo con síndrome de apnea del sueño que tuvo 343 apneas obstructivas, 61 hiponeas y 2 apneas centrales

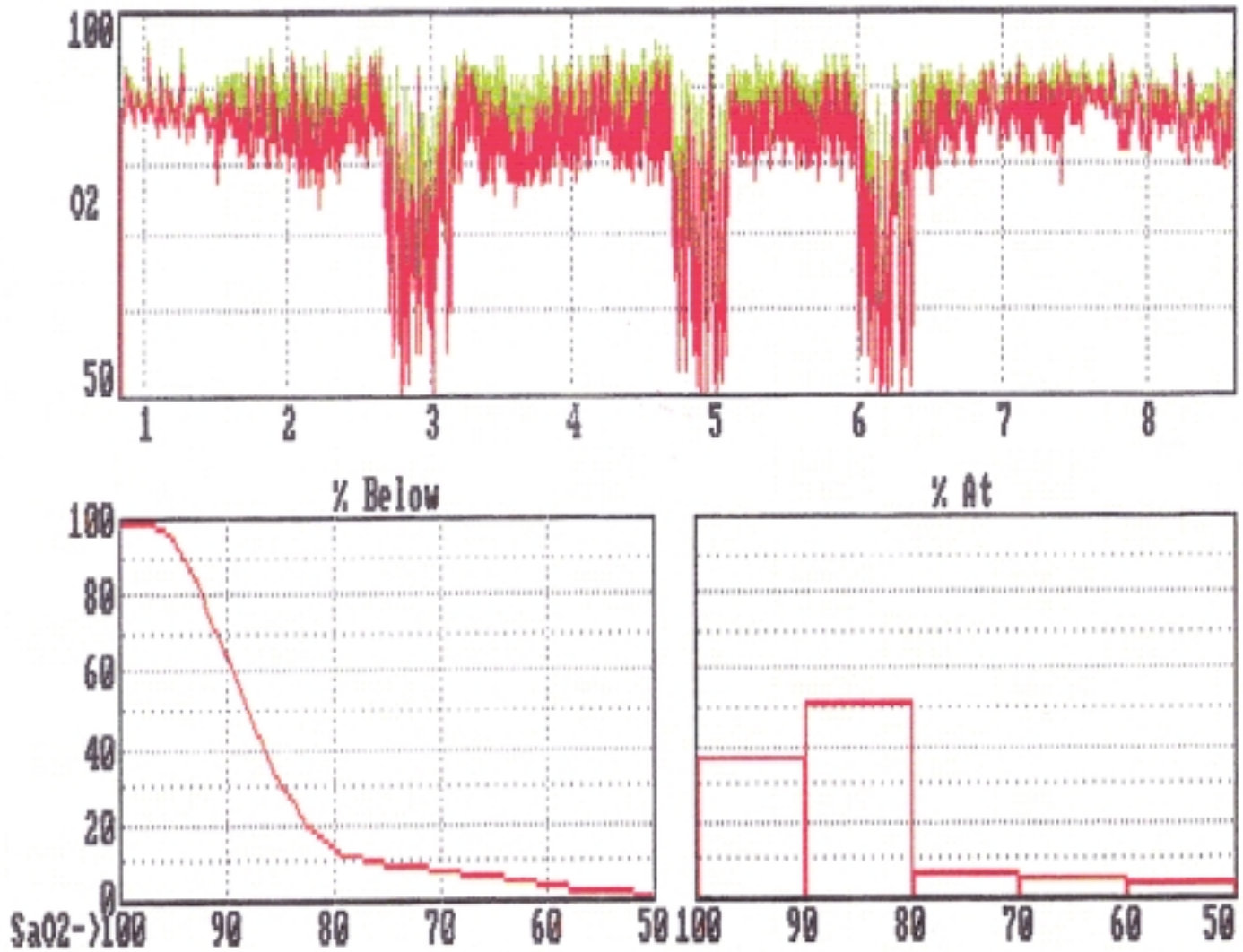


FIGURA 11. Representación gráfica del trazado oximétrico del mismo enfermo con síndrome de apnea del sueño que en la Fig. 10. En total se detectaron 438 desaturaciones, con una SaO₂ mínima de 44%. Las desaturaciones más severas se agrupan cíclicamente, posiblemente coincidiendo con las fases de sueño REM.

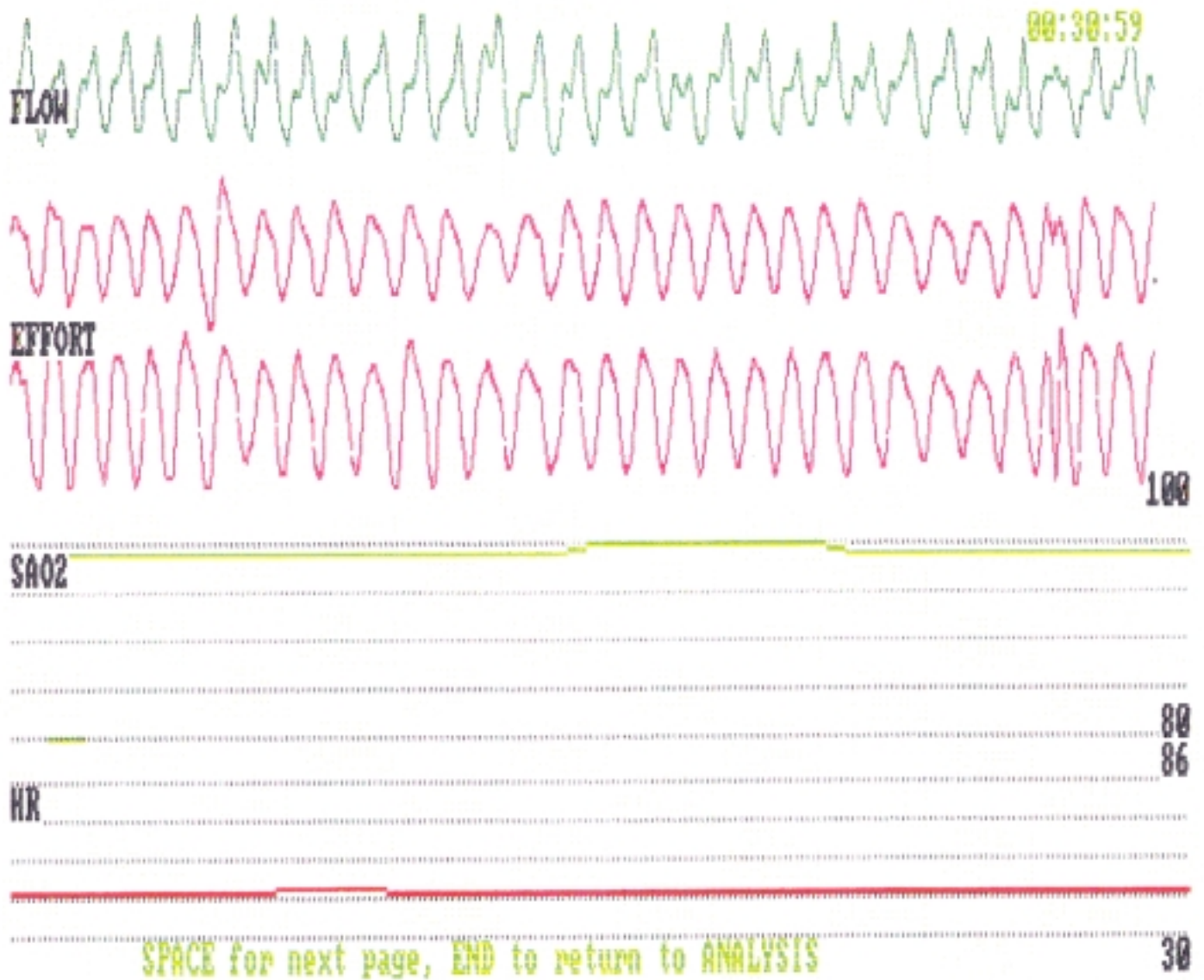


FIGURA 12. Visualización manual de 30 segundos de registro poligráfico normal. de arriba a abajo se observa el canal del flujo ventilatorio ("FLOW"), los canales de los movimientos tóraco-abdominales ("EFFORT") y los trazados de la SaO2 y de la frecuencia.

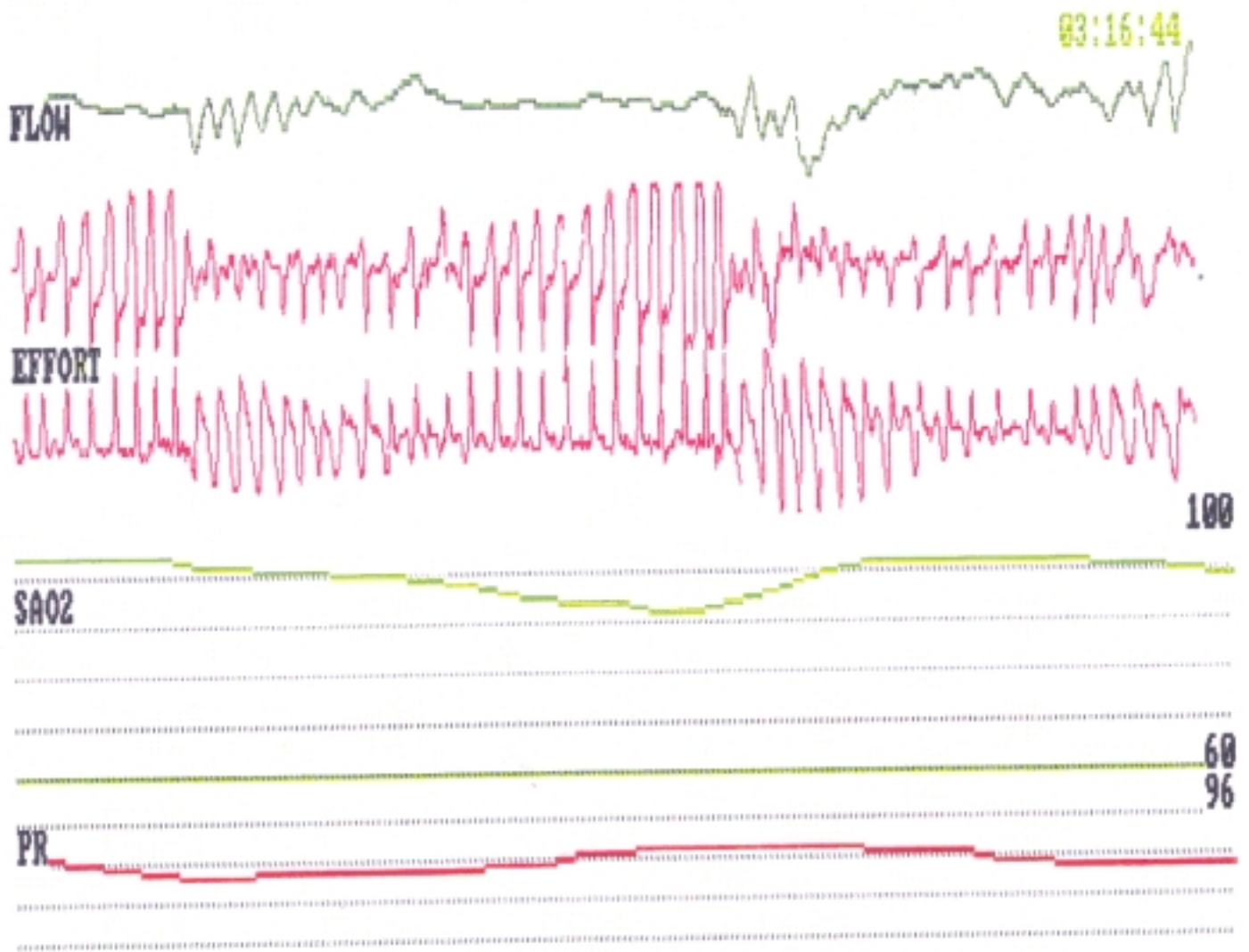


FIGURA 13. Visualización manual de una apnea obstructiva. Se aprecia una pausa ventilatoria (trazado plano en el canal "FLOW"), mientras que se mantienen los movimientos tóraco-abdominales (canales "EFFORT"). Coincidiendo con la apnea se observa un descenso transitorio de la SaO2.

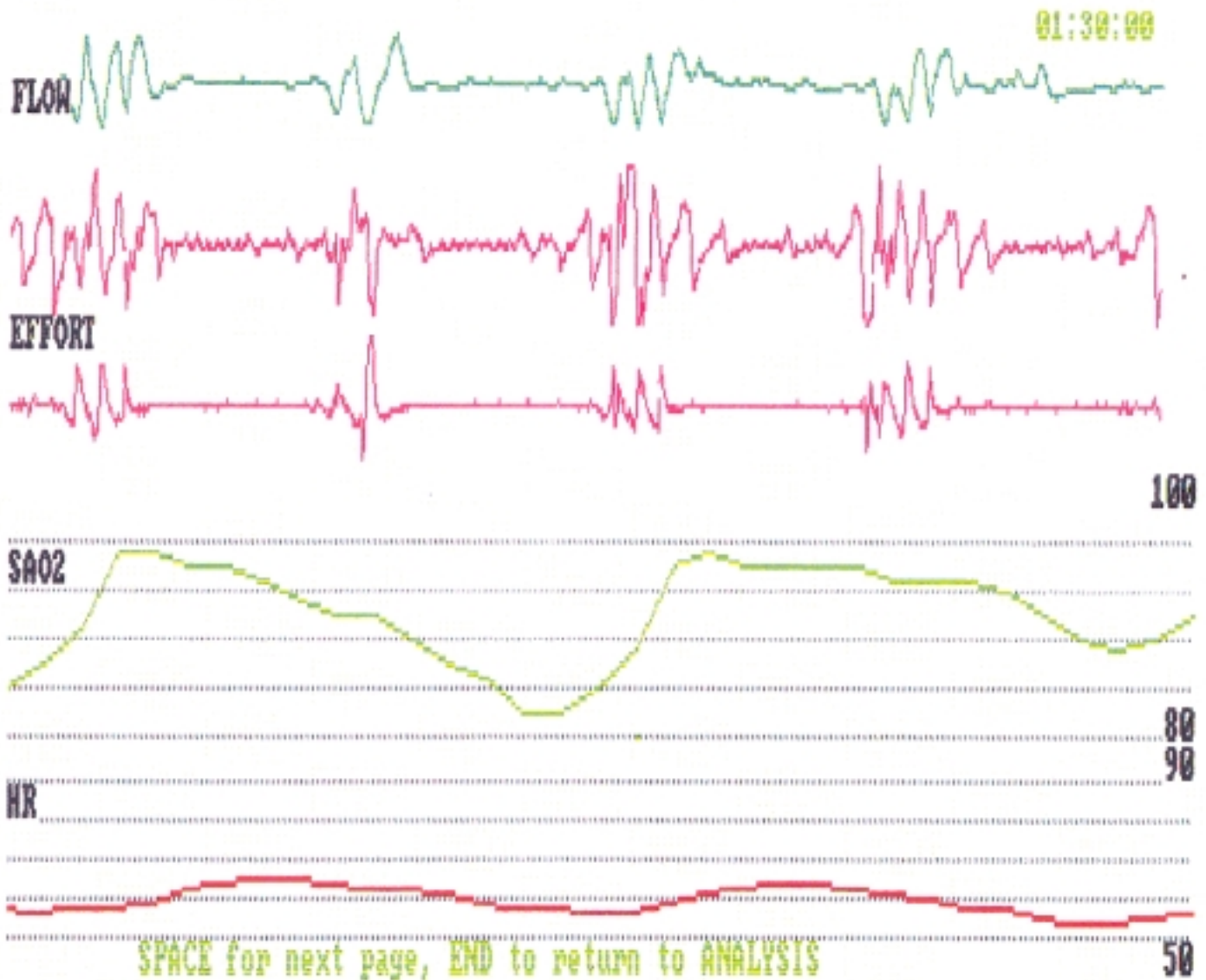


FIGURA 14. Visualización manual de apneas centrales. Se aprecian pausas ventilatorias (trazados planos en el canal "FLOW") asociadas a ceses de los movimientos tóraco-abdominales (trazados planos en los canales "EFFORT"). Coincidiendo con las apneas se observan desaturaciones significativas.

Definiciones

Se aceptan, de acuerdo con lo internacionalmente establecido (6), las siguientes definiciones:

- * **Apnea:** cese del flujo aéreo nasobucal durante más de 10 segundos.
- * **Hipopnea:** descenso del flujo aéreo nasobucal en un 50% o más con respecto al flujo basal, que dura más de 10 segundos y se acompaña de una desaturación significativa.
- * **Desaturación:** disminución de un 5% o más en el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina (SaO₂) con respecto a la saturación precedente; se considera un criterio de gravedad pasar más del 10% del tiempo total de estudio con una SaO₂ menor del 85%.
- * **Índice de apnea-hipopnea (IAH):** número de apneas más hipopneas por hora de estudio poligráfico; se consideran patológicos índices superiores a 10.
- * **Índice de apnea (IA):** número de apneas por hora de estudio poligráfico; se consideran patológicos índices mayores de 5.
- * **Índice de desaturación (ID):** número de desaturaciones por hora de estudio poligráfico.

Por otra parte, en todos los individuos se determinó el índice de hipoxia nocturna (IHN), tal y como ha sido descrito por Hasday y Grum (91). El IHN es un

parámetro muy eficaz para cuantificar la hipoxemia, ya que en él se valora ponderadamente la duración y la magnitud de las desaturaciones inferiores al 90% registradas en la oximetría transcutánea. La fórmula para su cálculo es la siguiente:

$$IHN = \sum_i [(90 - SaO_2)_i \times (\frac{\text{Tiempo}_i}{\text{Tiempo}_{total}}) \times 100\%],$$

donde $[(90 - SaO_2)_i]$ es la magnitud de las desaturaciones por debajo del 90%, dividida en intervalos de 5% de la SaO₂ y $[(\text{Tiempo } i / \text{Tiempo total}) \times 100\%]$ es el porcentaje de la duración de dichas desaturaciones con respecto al tiempo total del estudio. El porcentaje de tiempo pasado en cada intervalo de 5% de la SaO₂ se multiplica por el punto medio de ese intervalo. Por ejemplo, una persona cuya SaO₂ estuviese entre 80% y 85% durante 40 minutos en un registro cuya duración total fuese de 400 minutos (suponiendo que el resto del registro oximétrico estuviese por encima del 90%), tendría el IHN siguiente: $IHN = (90 - 82.5) \times (40/400) \times 100\% = 75$. De manera más ilustrativa, un individuo que pasa un 10% de su registro oximétrico con una SaO₂ entre 90% y 85%, y el resto por encima del 90%, tendría un IHN de 25. Se considera que un IHN es patológico cuando es superior a 20 (91).

2.2 ESPIROMETRIA Y PLETISMOGRAFIA

A todos los enfermos acromegálicos se les realizó, antes de la intervención

quirúrgica, un estudio espirométrico y otro pletismográfico. Se consideraron como normales los valores comprendidos entre el 80 y el 120% sobre el valor teórico correspondiente a edad, sexo, peso y talla, de acuerdo con las cifras teóricas establecidas por la Comunidad Europea para el Carbón y el Acero (CECA). Se utilizó un equipo Masterlab (Jaeger, Alemania) en su versión 3.1 (1992).

2.3. DETERMINACIONES HORMONALES

a) Eritropoyetina sérica

Los niveles de eritropoyetina sérica se determinaron mediante radioinmunoanálisis (RIA, BioMérieux, Francia). Con esta técnica, los valores de referencia dados por el proveedor oscilan entre 3 y 16 mU/ml. A todos los enfermos se les realizaron dos determinaciones, una a las 22 horas y otra a las 8 de la mañana. La sensibilidad de la técnica es de 1mU/ml. La reproductibilidad intraensayo oscila entre 1,5 y 5,1% y la interensayo entre 3,3 y 6,5%.

b) Hormona de crecimiento

Las extracciones para determinar la GH sérica se llevaron a cabo entre las 8 y las 10 horas en condiciones basales, en ayunas y tras reposo absoluto desde las 23 horas del día anterior en los pacientes ingresados y, al menos, de una hora en

los ambulantes. Se realizó una venopunción con palomilla heparinizada y se tomaron tres muestras con media hora de diferencia entre ellas.

La GH fue determinada por RIA. Este método incorpora dos anticuerpos monoclonales de alta especificidad y afinidad para la GH. Cada anticuerpo se dirige a una porción distinta de la molécula. El método muestra una reproductibilidad interensayo del 4,6% e intraensayo del 3%. La sensibilidad es de 0,02 ng/ml. La especificidad es muy grande y la reacción cruzada, dada por la alta sensibilidad de los anticuerpos, es prácticamente nula con las principales hormonas polipéptidicas (siempre inferior a un 0,01%).

Se consideraron patológicas cifras mayores de 5 ng/ml o que no se suprimieran cuando se realizaba la prueba de la sobrecarga oral de glucosa. La respuesta de la GH tras la sobrecarga oral de glucosa se consideró normal cuando descendió a menos de 2 ng/ml en cualquier punto de la curva.

c) Somatomedina C

La Sm C se determinó en una muestra de plasma obtenida simultáneamente con alguna de las extracciones basales realizadas para valorar la GH sérica.

La muestra se recogió en un tubo con EDTA para evitar la proteólisis. El plasma se separó inmediatamente y se congeló a -20 °C hasta su utilización. La determina-

ción se llevó a cabo en plasma sin extracción previa. El método es un clásico radioinmunoensayo en el que la Sm C estándar y las muestras de plasma compiten por un anticuerpo de alta afinidad. La separación entre la parte unida y libre se realizó con un segundo anticuerpo y tras centrifugación. El método muestra una precisión y reproductibilidad intraensayo del 5% e interensayo del 10%.

Se consideran normales los valores inferiores a 400 ng/ml.

2.4. OTRAS DETERMINACIONES

- Carboxihemoglobina

Los niveles de carboxihemoglobina (HbCO) se midieron por espectrometría mediante el co-oxímetro AVL 912 (Suiza).

A todos los pacientes se les realizó, además, una hemocitometría, una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una resonancia magnética nuclear o tomografía computadorizada de cráneo.

3. PLAN DE TRABAJO

Se diseñó una hoja de protocolo, que necesariamente debía ser cumplimentada en cada estudio. Sobre las 22:00 horas se obtenía una muestra de sangre para la determinación de la eritropoyetina sérica y de la HbCO. A continuación se cumplimentaron los apartados referentes a los datos de filiación, anamnesis, exploración física y datos analíticos y radiológicos de la hoja de protocolo. El registro polisomnográfico se inició aproximadamente a las 23:30 horas y se anotó la SaO₂ basal. El polígrafo se desconectó sobre las 8:00 horas del día siguiente y se tomaron nuevas muestras de sangre para la determinación de la eritropoyetina sérica nocturna y, en el caso de pacientes fumadores, también de la HbCO.

HOJA DE PROTOCOLO

Nombre	Apellidos	Edad
Sexo	Fumador	T. evol
T. registro	GH sérica	Sm C sérica
Roncador	Hipersomnia	HTA
Apneas	Despertares	Cefalea
Agitación	IMC (kg/m ²)	

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Hb (g/dl):	Htco (%):	Bioquímica sérica básica:
Rx tórax:	ECG:	HbCO (%):
SaO ₂ % basal:	Epo 22 horas:	Epo 8 horas:

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

FEV1 (ml):	FVC (ml):	Tiffeneau %:	RV (ml):
TLC (ml):	ITGV (ml):	RV/TLC %:	

OXIMETRIA

Número total de episodios de desaturación:

Indice de desaturación:

Indice de hipoxia nocturna:

ALTERACIONES VENTILATORIAS

Numero total de apneas: Obstructivas:

Mixtas: Centrales: Hipopneas:

T.evol: Tiempo de evolución; **HTA:** hipertensión arterial; **IMC:** índice de masa corporal; **FVC:** capacidad vital; **FEV1:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo; **RV:** volumen residual; **TLC:** Capacidad pulmonar total; **ITGV:** volumen de gas intratorácico.

4. ESTUDIO ESTADISTICO

Los datos de los individuos estudiados fueron procesados a partir de la base de datos DBASE III plus y los resultados obtenidos fueron analizados en los paquetes estadísticos RSIGMA y SPSS-PC.

Para comprobar si una variable cuantitativa tenía una distribución normal se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron según su media y desviación estándar. Cuando las variables analizadas se adaptaban a una distribución normal, la comparación entre medias de los distintos grupos se realizó mediante la prueba de la t de Student. En caso contrario, variables cuantitativas de distribución no normal, se empleó la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideraron como estadísticamente significativo todos los valores de p menores de 0,05.

La primera parte del estudio, que valoró las alteraciones ventilatorias en una población de enfermos acromegálicos, es fundamentalmente descriptiva y en ella se consideraron gran cantidad de variables y de supuestos. Se analizan los índices ventilatorios, los parámetros espirométricos y los pletismográficos de los enfermos acromegálicos. Hemos calculado que el tamaño muestral necesario para el estudio era de 21 sujetos para un riesgo $\alpha < 0,05$ y un riesgo β de 0,20.

Posteriormente se establecieron correlaciones entre los índices ventilatorios nocturnos y los datos referentes al diagnóstico de acromegalia y su tiempo de evolución, así como entre el índice de hipoxia nocturna y la hemoglobina. También se ha realizado un análisis de regresión múltiple para valorar la influencia que las variables independientes (GH, Sm C, IMC y tiempo de evolución de la enfermedad) pudieran tener sobre el índice de apnea (IA), el índice de apnea-hipopnea (IAH), el índice de hipoxia nocturna (IHN) y los valores espirométricos y pletismográficos. Los resultados del estudio multivariante no son conclusivos sino exploratorios, debido al pequeño tamaño muestral para este tipo de análisis.

Finalmente se analizaron los efectos que la hipoxia nocturna tienen sobre los niveles de eritropoyetina comparando los valores de eritropoyetina sérica y de hemoglobina de los enfermos acromegálicos con y sin SAS y también con un grupo de sujetos sanos y otro grupo de individuos con un SAS.

IV. RESULTADOS

IV.RESULTADOS

1. ENFERMOS ESTUDIADOS

De los treinta enfermos acromegálicos estudiados, 13 eran hombres y 17 mujeres. La edad media fue de $46,2 \pm 13$ años (intervalo 23-77 años), el IMC fue de $27,5 \pm 4,2$ kg/m² (intervalo 20-40 kg/m²) y el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de $9,3 \pm 5,6$ años (intervalo 1-25 años). Las cifras medias para la GH sérica fueron de $24,8 \pm 17$ ng/ml (rango 5-70 ng/ml) y las de Sm C de 826 ± 207 ng/ml (490-1215 ng/ml). Once enfermos (36,6%) eran fumadores y seis (20%) eran hipertensos. Veintinueve enfermos (96,6%) eran roncadores, 19 (66,6%), además de roncar, referían hipersomnolencia diurna. La triada característica del SAS (ronquido, hipersomnolia y pausas de apnea objetivados por la pareja) fue observada en 8 pacientes (26,6%).

En la tabla 10 se recoge la estadística básica de estas variables. En la tabla 11 se reseñan los valores individuales para la edad, GH sérica, Sm C sérica, IMC, sexo, existencia o no de HTA y características clínicas de la enfermedad.

Tabla 10. Estadística básica del grupo de enfermos acromegálicos

	n	media	d.estándar	mediana	mínimo	máximo
Edad (años)	30	46,2	13	45	23,77	77
IMC (kg/m ²)	30	27,5	4,2	28	20	40
GH (ng/ml)	29	24,8	17	20,3	5	70
Sm C (ng/ml)	28	826	207	807	490	1215
T.Evol (años)	30	9,3	5,6	8,5	1	25

El grupo control se formó con 42 voluntarios sanos (23 hombres y 19 mujeres). La edad media de edad fue de $41 \pm 12,6$ años (límites 24-64 años). Catorce sujetos (33%) eran roncadorees habituales y ninguno de ellos refería hipersomnolencia diurna. El IMC medio fue de $23,5 \pm 3,5$ Kg/m². Veintidos individuos eran fumadores (52,3%).

No se objetivaron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad o al sexo.

El grupo de enfermos con un SAS se constituyó con 27 personas (24 hombres y 3 mujeres) con una edad media de $56,7 \pm 11,5$ años, diagnosticados consecutivamente de SAS en la Unidad de Neumología del Hospital Universitario San Carlos de Madrid.

TABLA 11. Características clínicas y hormonales en el grupo de enfermos acromegálicos

PACIENTE	EDAD (años)	sexo (V/M)	IMC kg/m ²	GH ng/ml	Sm C ng/ml	HTA	RONCADOR	HIPERSOMNIA
HEC	53	V	29	44	1129	no	si	no
JCB	47	V	30	5	1207	no	si	no
RNV	44	V	28	24	809	no	si	no
CSC	75	M	31	14,7	937	si	si	si
GCV	38	V	29	9	722	no	si	si
RAM	65	V	23	15,1	490	si	si	si
PGG	39	M	24	32,6	724	no	si	?
CBF	55	M	30	20	572	no	si	si
ASR	38	V	36	10	1215	si	si	si
CPB	58	M	28	14,7	760	si	si	si
CMC	53	M	29	6	655	si	si	no
JRJ	23	V	28	39	1022	no	no	no
ERA	42	M	26	40	984	no	si	si
JAE	48	V	27	31,7	585	no	si	si
FRJ	37	V	27	41	1120	no	si	si
CCH	33	M	27	-	928	no	si	no
PRB	45	M	29	22,1	709	no	si	si
AGC	42	V	27	8,5	835	no	si	si
AFF	37	M	32	60	800	no	si	si
FJR	48	M	21	11	501	no	si	si
IPM	45	M	25	39,2	858	no	si	si
SLL	36	M	22	40	896	no	si	no
MVA	35	M	31	22	986	no	si	si
AZB	48	V	23	6,4	800	no	si	no
JPB	59	V	25	19,4	506	si	si	no
RFL	77	M	22	20,6		no	si	si
RFM	38	M	40	6	806	no	si	si
LMP	62	M	20	13		no	si	si
MAM	21	M	29	47	900	no	si	si
GBV	46	V	29,8	17	632	no	si	no

2. RESULTADOS POLIGRAFICOS

Se han encontrado 3965 alteraciones ventilatorias nocturnas (apneas e hipopneas) en los 30 enfermos acromegálicos estudiados. De ellas, 2615 fueron apneas obstructivas, 237 mixtas, 438 centrales y 675 hipopneas. La mayoría de los enfermos presentaba alguna apnea o hipopnea durante la noche y solamente uno de ellos tuvo un IAH de cero (fig.15)

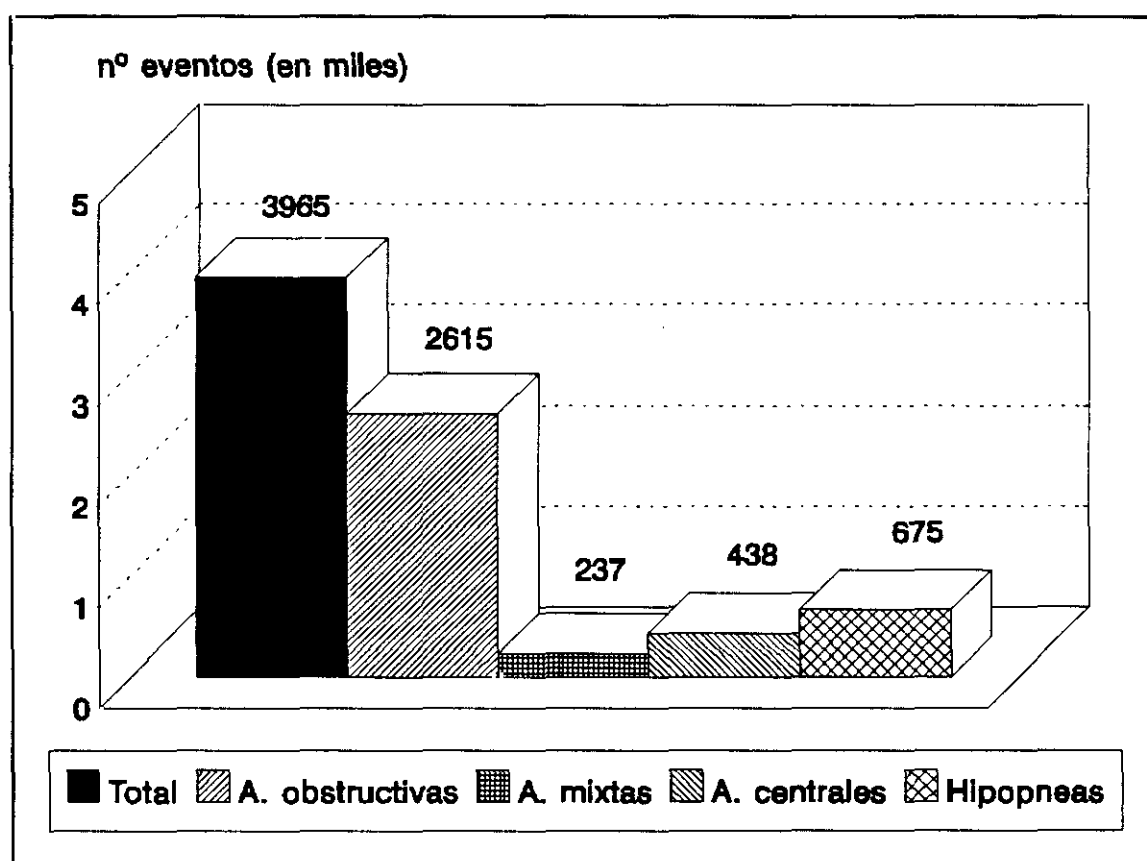


FIGURA 15. Alteraciones ventilatorias nocturnas en los enfermos acromegálicos

Los valores medios de los parámetros ventilatorios nocturnos más importantes fueron los siguientes: IA $13,2 \pm 16,6$; IAH $16,3 \pm 18,3$ e IA central $1,9 \pm 5,3$. Un IA o un IAH patológico (IA > 5 o IAH > 10) se encontró en 20 pacientes (66,6%). Con un criterio más estricto, un IA > 10 o un IAH > 15, se observó en 11 pacientes (36,6%).

El total de episodios de desaturación fue de 4045. El ID medio fue de $17,9 \pm 18,9$ (intervalo 0-77,4). Un ID mayor de 5 se encontró en 21 enfermos (70%), mayor de 10 en 16 (53,3%) y mayor de 20 en 10 (33,3%). Cinco de los enfermos (16,6%) cumplían los criterios oximétricos de gravedad anteriormente definidos (pasar más del 10% del tiempo total de estudio con una SaO₂ menor del 85%). El IHN medio fue de 90 ± 190 (intervalo 0-955). Este índice fue mayor de 20 en 17 pacientes (56,6%).

En la tabla 12 quedan reflejados los valores individuales de los distintos parámetros ventilatorios nocturnos encontrados. En la tabla 13 se recoge la estadística básica de los índices ventilatorios.

TABLA 12. Indices poligráficos en los enfermos acromegálicos estudiados

PACIENTE	T.EVOL	T.REG	IA	IAH	IAc	ID	IHN	SO2b
HEC	17	9,5	0,4	0,4	0	5,3	5,6	97
JCB	4	8	1,1	1,7	0,3	3,3	15,8	97
RNV	1	8,5	2	2,3	0,1	4,8	0,4	100
CSC	20	8,5	6,8	7,4	0	3,5	9,1	99
GCV	6	8	8	12	3,3	23,1	160	95
RAM	11	8	6,1	7,5	0,3	15,7	66	94
PGG	7	6,5	29,2	29,5	0,1	7,8	14,9	94
CBF	25	7,7	48,6	61	28,8	59	317	91
ASR	12	6,5	5,5	12,1	0,7	18,1	21,8	96
CPB	10	7	7,1	7,4	0	5,5	52,3	93
CMC	5	8,4	3,8	5,5	1,7	18,6	42	94
JRJ	5	8,4	1,7	1,7	0,7	3,6	26,5	94
ERA	10	7,3	27,2	30,4	1,2	10,4	7,5	96
JAE	10	6,5	12,4	17,2	0,4	22,4	437	90
FRJ	5	5	8,6	9,8	1,6	22,6	12,7	95
CCH	5	7	4	5,7	0,2	14,2	23,1	96
PRB	5	8	5,7	8	0	5,6	11,7	96
AGC	10	8,4	72,9	79,4	10	77,7	956	94
AFF	4	8	23,7	32,3	6	36,5	48,4	95
FJR	13	7,5	12,7	12,7	0	0,6	0	98
IPM	6	8	12,1	16,5	0,3	8,3	4,6	96
SLL	9	8	21,6	22	0	2,3	8,2	98
MVA	6	8	1,87	14,3	0	32,2	59,4	95
AZB	3	8	0,2	0,2	0	2,8	3	96
JPB	12	8,1	0,4	0	0	4,3	37,3	96
RFL	20	8,1	8,2	14,3	0,5	57,2	211	96
RFM	5	7	1,3	4,4	0	13,7	41,5	93
LMP	12	7,7	40	41	0,5	29,7	28,7	98
MAM	1,5	7	1,8	2,2	0,1	2,4	10,5	98
GBV	8	7,5	23,4	29,2	0,1	28,4	94	97

T.EVOL = TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD; T.REG = TIEMPO DE REGISTRO ; IA = INDICE DE APNEA; IAH = INDICE DE APNEA-HIPOPNEA; IAc = INDICE DE APNEA CENTRAL; ID = INDICE DE DESATURACION; IHN = INDICE DE HIPOXIA NOCTURNA; SaO2B = SATURACION BASAL DE OXIGENO

Tabla 13. Estadística básica de los índices ventilatorios nocturnos de los enfermos acromegálicos

	n	media	d.estándar	mediana	mínimo	máximo
IA	30	13,2	16,6	6,9	0,2	72,9
IAH	30	16,3	18,3	10,9	0,2	79,4
IAc	30	17,9	18,9	0,5	0	28,2
ID	30	17,9	18,9	12	0,6	77,4
IHN	30	90,9	190	26,5	0	995

En la tabla 14 quedan reflejados los hallazgos en relación a los distintos índices estudiados y en atención al sexo de cada enfermo.

TABLA 14. Distribución según el sexo de los enfermos acromegálicos de los índices estudiados.

	HOMBRES (n:13)	MUJERES (n:17)	TOTAL (n:30)
IA > 5 ó IAH > 10	7 (23,3%)	13 (43,3%)	20 (63,3%)
ID > 5	8 (26,6%)	13 (43,3%)	21 (69,9%)
IHN > 20	8 (26,6%)	9 (30%)	17 (56,6%)

Hemos analizado la influencia del tabaco sobre los distintos índices

ventilatorios y oximétricos. Se observa que sólo existían diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en el IHN y en el ID. En la tabla 15 se expresan las medias y las desviaciones estándar de los distintos parámetros.

TABLA 15. Tabaquismo e índices poligráficos en los enfermos acromegálicos estudiados

	FUMADOR n:11 (36,6%)	NO FUMADOR n:19 (63,4%)	p
IA	11,9 ± 14,7	12,1 ± 13,0	ns
IAH	16,9 ± 17,9	13,2 ± 13,4	ns
IAC	3,5 ± 8,4	9,8 ± 9,0	ns
ID	22,8 ± 16,0	9,8 ± 9,0	p < 0,05
IHN	117 ± 136	17,3 ± 16,8	p < 0,05

Hemos dividido la población de enfermos acromegálicos en dos grupos. Por una parte, aquellos que presentaban índices ventilatorios considerados como

patológicos (IA > 5) y, por otra parte, aquellos otros que mostraban índices ventilatorios dentro de valores normales (IA < 5). Así, hemos analizado la influencia que determinados factores considerados como favorecedores de la aparición de un SAS, como la edad, el sexo, el IMC, etc., ejercen en los enfermos acromegálicos. Sólo en el tiempo de evolución de la enfermedad, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (tabla 16).

TABLA 16. Características clínicas y hormonales de los enfermos acromegálicos en relación con el índice de apnea

	IA > 5	IA < 5	p
SEXO (V/M)	7V/12M	6V/5M	ns
EDAD (años)	49,1 ± 12,8	41,2 ± 12,4	ns
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 4,1	29 ± 4,2	ns
GH sérica (ng/ml)	23,9 ± 14,5	26,2 ± 21,3	ns
Sm C sérica (ng/ml)	784 ± 204	889 ± 203	ns
Tiempo Evolución	11,2 ± 5,4 años	6 ± 4,7 años	p < 0,05

Si consideramos los índices ventilatorios con criterios más estrictos (IA > 10) se sigue encontrando que solamente el tiempo de evolución de la enfermedad influye en la aparición de un SAS en estos enfermos (tabla 17).

TABLA 17. Características clínicas de los enfermos acromegálicos en relación con el índice de apnea

	IA > 10	IA < 10	p
SEXO (V/M)	3V/6M	10V/6M	ns
EDAD (años)	45,5 ± 8	46,6 ± 15	ns
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 3,7	28,6 ± 4,2	ns
GH sérica (ng/ml)	28 ± 16	23 ± 17	ns
Sm C sérica (ng/ml)	738 ± 160	874 ± 218	ns
Tiempo Evolución	11,2 ± 5 años	8,2 ± 5,8 años	p < 0,05

3. ESPIROMETRIAS

Los valores medios de los parámetros espirométricos medidos fueron las siguientes:

- FEV1: 2872 ± 938 ml (intervalo 1325-5600 ml)
- FVC: 3446 ± 1099 ml (intervalo 1400-6300 ml)
- Índice de Tiffeneau: $85,5 \pm 7,6\%$ (intervalo 65,6-94,6 %)
- FEV1%: $100 \pm 18\%$ (intervalo 52,7-134 %)
- FVC%: $103 \pm 18\%$ (intervalo 53,5-127 %)

Hemos encontrado un valor de FEV1 por encima del 120% del valor teórico en 2 pacientes (6,6%) y una capacidad vital superior al 120% en 5 enfermos (16,6%).

Los valores individuales de los parámetros espirométricos encontrados quedan reflejados en la tabla 18. En la tabla 19 se recoge la estadística básica de los parámetros espirométricos.

TABLA 18. Espirometrías forzadas en el grupo de enfermos acromegálicos

PACIENTE	FVC (ml)	FVC %	FEV1 (ml)	FEV1 %	TIFFENEAU
HEC	3750	93	3250	96	83
RNV	4000	112	3425	113	85
CSC	2050	105	1400	89	69
RAM	3917	93	2575	79	66
PGG	3000	98	2675	103	88
CBF	2475	106	2250	100	81
ASR	6300	125	5600	134	89
CPB	1850	87	1700	73	88
JAE	5300	119	4350	119	82
CCH	3675	108	3375	90	91
PRB	3400	108	3075	114	90
AGC	3500	83	3250	93	76
AFF	2650	95	2475	103	93
FJR	3625	123	3200	131	88
IPM	3425	113	2850	112	83
SLL	4202	120	3200	107	76
MVA	3350	98	2600	89	78
AZB	2100	53	1690	53	81
REL	1400	71	1325	88	94
RFM	3310	120	2640	111	80
LMP	3490	127	2560	111	73
MAM	3550	92	3250	96	85
GBV	4770	107	3540	97	74

Tabla 19. Estadística básica de los valores espirométricos de los enfermos acromegálicos

	n	media	d.estándar	mediana	mínimo	máximo
FEV1 ml	23	2872	938	2850	1325	5600
VC ml	23	3446	1099	3490	1400	6300
Tiffeneau %	23	82,5	7,6	83	65,6	94,6

La tabla 20 muestra el porcentaje de hombres y mujeres con valores espirométricos mayores del 120% sobre el valor teórico.

TABLA 20. Distribución, según el sexo, de los valores espirométricos mayores del 120%

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
FVC % > 120%	1 (3,3%)	4 (13,3%)	5 (16,6%)
FEV1 % > 120%	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)

4. PLETISMOGRAFIA

En la tabla 21 se recoge la estadística básica de los parámetros pletismográficos de los enfermos acromegálicos. En la tabla 22 quedan reflejados los valores individuales de los parámetros pletismográficos analizados.

Tabla 21. Estadística básica de los valores pletismográficos de los enfermos acromegálicos

	n	media	d.estándar	mediana	mínimo	máximo
TLC (ml)	22	6337	2137	5873	3411	12100
ITGV (ml)	22	4006	2010	3525	1394	10000
RV (ml)	21	2948	1927	2547	761	8760
RV/TLC (%)	21	70,3	100	47	15,9	485

TABLA 22. Valores pletismográficos en el grupo de enfermos acromegálicos

PACIENTE	RV (ml)	TLC(ml)	RV/TLC	ITGV	RV (%)	TLC %	ITGV%
HEC	3946	7846	50	5196	180	118	152
RNV	2918	6918	42	4043	97	124	223
CSC	2588	4638	55	3238	131	107	129
RAM	5127	9052	56	5952	202	126	162
PGG	2992	6042	49	3942	119	134	271
CBF	2249	4774	47	2974	138	107	118
ASR	-	6198	-	1394	-	85	40
CPB	2547	4472	57	2822	205	114	122
JAE	1000	6300	16	3650	49	92	107
CCH	1978	5635	35	3178	124	103	111
PRB	1852	5252	35	3077	112	107	125
AGC	2700	6950	38	4450	143	110	149
AFF	761	3411	28	1511	58	83	75
FJR	1772	5397	32	3422	108	116	145
IPM	2279	5704	28	3629	145	123	156
SLL	1040	5240	19	3165	67	104	130
AZB	8760	11100	79	10000	441	182	312
RFL	2360	3760	62	2660	117	87	94
RFM	3160	6510	48	3640	239	158	152
LMP	3250	6850	47	4770	164	136	174
MAM	1725	5275	32	2875	132	104	126
GBV	6920	12100	178	8560	332	177	251

RV = VOLUMEN RESIDUAL; TLC = CAPACIDAD PULMONAR TOTAL; ITGV = VOLUMEN GAS INTRATORACICO;
 Los valores medios de los principales parámetros pletismográficos hallados

en los enfermos acromegálicos fueron los siguientes:

- TLC (capacidad pulmonar total): 6337 ± 2137 ml (intervalo 761-8760 ml)
- ITGV (volumen de gas intratorácico): 4006 ± 2010 ml (intervalo 1394-10000 ml)
- RV (volumen residual): 2948 ± 1927 ml (intervalo 761-8760 ml)
- RV/TLC %: 70 ± 100 % (intervalo 15-485 %)

Las medias de estos valores, expresados en porcentaje respecto al valor teórico correspondiente, fueron las siguientes: RV%: 157 ± 91 % (rango 48-441 %); TLC%: 118 ± 26 % (intervalo 83-182%); ITGV%: 151 ± 63 % (intervalo 41-312 %).

Hemos analizado la influencia del sexo en los volúmenes pulmonares de los enfermos acromegálicos sin encontrar diferencia estadísticamente significativa (tabla 23).

TABLA 23. Distribución, según el sexo, de los volúmenes pulmonares estáticos

	HOMBRES	MUJERES	p
RV (%)	207 ± 136	133 ± 47	ns
TLC (%)	127 ± 35	113 ± 19	ns
ITGV (%)	175 ± 85	138 ± 45	ns
FVC (%)	98 ± 23	105 ± 15	ns
FEV1 (%)	90 ± 25	101 ± 14	ns

Un valor mayor del 120% sobre el valor teórico para el volumen residual (RV)

se encontró en 13 enfermos (43,3%), en la capacidad pulmonar total (TLC) en 8 enfermos (26,6%) y en el volumen de gas intratorácico (ITGV) en 16 pacientes (53,3%), como queda reflejado en la tabla 24.

TABLA 24. Distribución según, el sexo, de los valores pletismográficos superiores al 120%

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
RV (%) > 120	5 (16%)	8 (26%)	13 (42,7%)
TLC (%) > 120	4 (13%)	4 (13%)	8 (26,6%)
ITGV (%) > 120	6 (20%)	10 (30%)	16 (50)%

5. ERITROPOYETINA SERICA

La cifra media de la eritropoyetina sérica extraída a las 8 horas de la mañana en los enfermos acromegálicos fue de $9,4 \pm 10$ mU/ml y la de la que se extrajo a las 22 horas fue de $10,4 \pm 9,3$ mU/ml. En la tabla 25 están expresados los valores individuales de eritropoyetina sérica, IHN y hemoglobina halladas en los enfermos acromegálicos estudiados.

TABLA 25. Eritropoyetina sérica, hemoglobina e índice de hipoxia nocturna en los enfermos acromegálicos estudiados

PACIENTE	EPO 8 (mU/ml)	EPO 22 (mU/ml)	IHN	Hb (g/dl)
HEC	4,9	6,3	5,6	15,2
FCB	15,3	15,9	15,8	13,5
RNS	15,3	24,9	0,6	14
CSC	32,2	36,6	9,1	12,4
RHA	3,4	13,3	66	17,5
PGG	5,3	4,9	14,9	12,7
CBF	3,1	4,3	317	15,1
CML	10	-	42	13
JAE	3,3	4,7	436	14,8
CCH	2,3	3,7	23,1	14,5
PRB	5,8	8,4	11,7	14,2
AGC	6,1	8,2	955	13,5
AFF	10,9	5,8	48,4	11,5
FJR	8,1	8,6	0	11,3
IPM	6,2	8,2	4,6	11
SLL	5,6	8,3	8,2	13,6
AZB	6,1	5,5	3	14,7
RFL	44,7	31,1	210	12,5
RFM	0	0	41,5	13,6
MAM	9,9	14,9	28,7	12,9
GBV	6,6	4,1	10,5	13

Hemos comparado las cifras de eritropoyetina sérica de las 8 y de las 22 horas en los enfermos acromegálicos según presentaran o no un SAS. No hemos encontrado diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. Los valores medios de la eritropoyetina sérica y su significación estadística quedan reflejados en las tablas 26 y 27.

TABLA 26. Comparación de la eritropoyetina sérica (EPO) en los enfermos acromegálicos estudiados en relación con el índice de apnea (IA)

	IA > 5	IA < 5	p
EPO8 mU/ml	10,4 ± 11,9	7,5 ± 5,6	ns
EPO22 mU/ml	11,3 ± 9,8	8,6 ± 8,6	ns

TABLA 27. Comparación de eritropoyetina sérica (EPO) en los enfermos acromegálicos estudiados en relación con su índice de apnea-hipopnea (IAH)

	IAH > 10	IAH < 10	p
EPO8 mU/ml	9,4 ± 12	9,4 ± 8,6	ns
EPO22 mU/ml	9,1 ± 8	11,8 ± 10,7	ns

Tampoco hemos encontrado diferencia estadística alguna en los valores medios de la hemoglobina entre los enfermos acromegálicos según presentaran o no un SAS. Los resultados quedan reflejados en las tablas 28 y 29.

TABLA 28. Comparación de la hemoglobina en los enfermos acromegálicos en relación con su índice de apnea (IA)

	IA > 5	IA < 5	p
Hb (g/dl)	13,5 ± 1,7	14 ± 0,7	ns

TABLA 29. Comparación de la hemoglobina en los enfermos acromegálicos en relación con su índice de apnea-hipopnea (IAH)

	IAH > 10	IAH < 10	p
Hb (g/dl)	13,5 ± 1,5	14 ± 1,2	ns

6. CORRELACIONES ENTRE VARIABLES

Hemos estudiado la influencia que determinadas variables, como los niveles de GH sérica, Sm C sérica, tiempo de evolución de la enfermedad, índice de actividad, edad, sexo e IMC, pudieran tener sobre los diferentes índices ventilatorios y valores espirométricos y pletismográficos.

No hemos encontrado correlación entre los niveles de GH o Sm C séricas y los diferentes parámetros ventilatorios. Sí la hemos hallado entre el IA, el IAH, el IA central y el ID con el tiempo de evolución de la enfermedad (tabla 30).

No hemos encontrado correlación estadística entre los niveles de eritropoyetina sérica y las cifras de Hb o los índices oximétricos.

TABLA 30. Correlación de los parámetros ventilatorios con el tiempo de evolución de la acromegalia

	TIEMPO DE EVOLUCION
Indice de apnea	$r = 0,35$ ($p < 0,05$)
Indice de apnea-hipopnea	$r = 0,39$ ($p < 0,05$)
Indice de apnea central	$r = 0,5$ ($p < 0,05$)
Indice de desaturación	$r = 0,4$ ($p < 0,05$)

En cuanto a los valores espirométricos y pletismográficos, hemos encontrado una correlación positiva entre las cifras de GH sérica y el volumen residual ($r = 0,4$; $p < 0,05$). No hemos encontrado correlación alguna entre los niveles de eritropoyetina sérica o la tasa de hemoglobina y los índices oximétricos (ID, IHN).

Como resultado de la aplicación del análisis de regresión múltiple de las variables independientes GH, Sm C, sexo, IMC y tiempo de evolución de la acromegalia con los índices ventilatorios y oximétricos y los parámetros espirométricos y pletismográficos, hemos encontrado que la GH y el IMC influyen significativamente ($p < 0,01$) sobre la variable RV/TLC (tabla 31).

TABLA 31 . Ecuación de regresión múltiple del cociente RV/TLC (%)

TERMINO	COEF.	E.ESTD.	C.ESTAND	t	PR	SIGF.
INDEP.	-283.7043	116.0077		-2.4456	0.028284	si
T.EVOL	-4.7506	2.5698	-0.28235	-1.8486	0.085744	no
Sm C	-0.030519	0.11503	-0.047781	-0.26531	0.79464	no
GH	-2.1454	0.98632	-0.37604	-2.1751	0.047251	SI
IMC	17.5196	3.8747	0.71529	4.5215	0.00047904	SI

Tamaño = 19; R = 0.82886; R² = 0.68701

7. COMPARACIONES ENTRE GRUPOS

Hemos comparado los índices ventilatorios, el IHN, la SaO₂ basal, las cifras de eritropoyetina sérica de las 8 y las 22 horas y las cifras de hemoglobina de los enfermos acromegálicos con una población de personas sanas. Entre ambos grupos no existían diferencias significativas en cuanto a la edad ni al sexo, ambos considerados como factores de riesgo para el SAS. Sí existían diferencias en cuanto al IMC, si bien hay que tener en cuenta que el aumento de éste en los enfermos acromegálicos se debe más a un incremento de cartílago, hueso y partes blandas que a un verdadero aumento de la grasa corporal (efecto lipolítico de la GH).

En la tabla 32 y en las figuras 16, 17, 18 y 19 quedan reflejados los valores de todos estos parámetros en ambas poblaciones y su significación estadística.

TABLA 32. Comparación del grupo de enfermos acromegálicos con el grupo control de sujetos sanos

	ACROMEGALICOS (n:30)	CONTROLES (n:42)	p
IA	13,2 ± 16,6	2,8 ± 3,2	p < 0,001
IAH	16,3 ± 18,3	2,9 ± 3,8	p < 0,001
ID	17,9 ± 18,9	2,1 ± 4	p < 0,001
IAC	1,8 ± 5,3	0,3 ± 0,5	p < 0,05
IHN	90 ± 190	13,3 ± 29,5	p < 0,001
SO2 basal(%)	96 ± 2	93,8 ± 8,9	p < 0,05
Hb (g/dl)	13,8 ± 1,4	14,7 ± 1	p < 0.01
EPO8(mU/ml)	9,4 ± 10,1	9,2 ± 5,8	NS
EPO22ml/mU	10,4 ± 9,3	10,0 ± 4,7	NS

También se han comparado las cifras medias de eritropoyetina sérica de los enfermos acromegálicos con las del grupo de enfermos con SAS, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (tabla 33). Entre el grupo de enfermos con SAS y el grupo de enfermos acromegálicos existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad, el sexo y el IMC, que no son factores que influyen en la síntesis de la eritropoyetina.

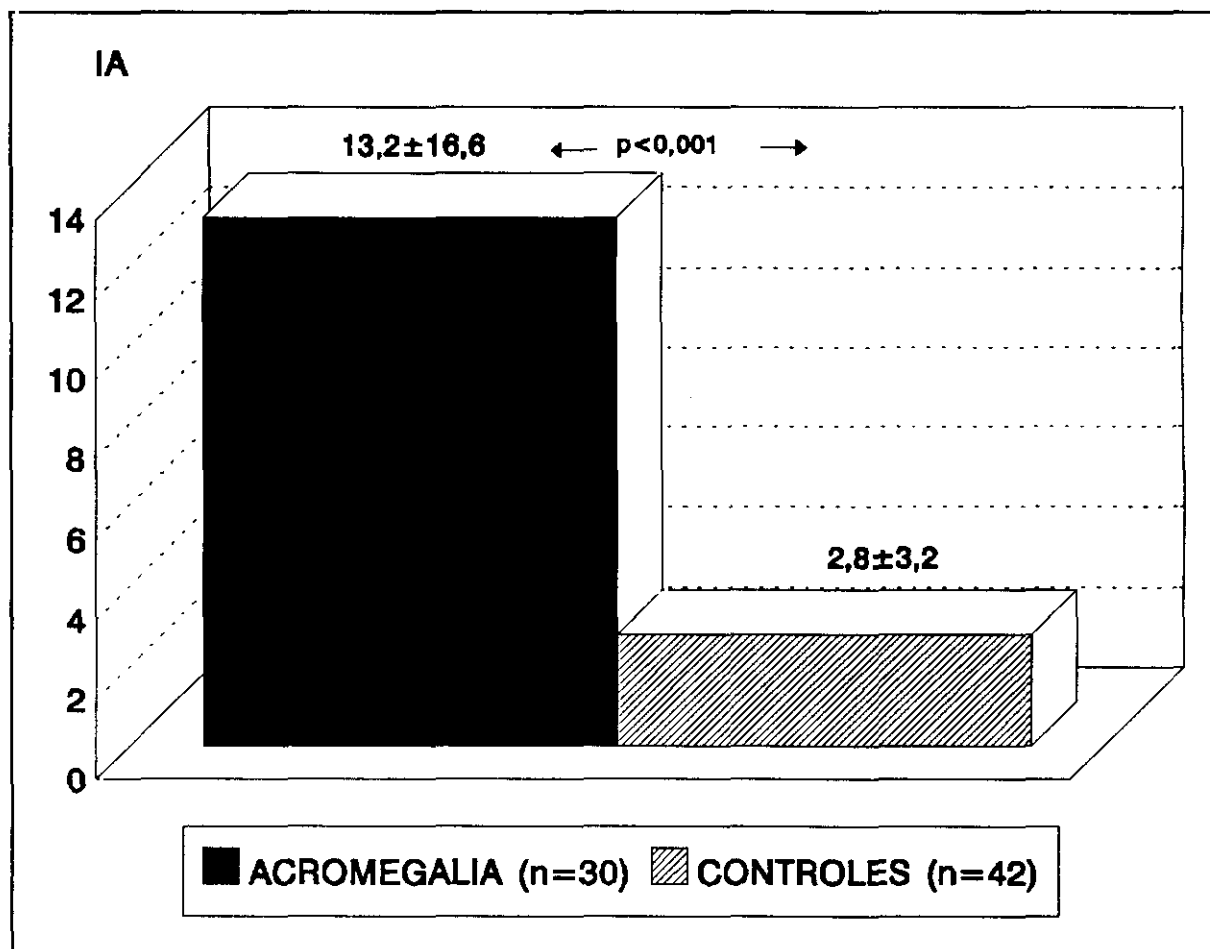


FIGURA 16. Comparación del índice de apnea (IA) entre los enfermos acromegálicos y los controles sanos

TABLA 33. Eritropoyetina sérica en los enfermos acromegálicos y en los individuos con un síndrome de la apnea del sueño (SAS)

	Acromegálicos (n:21)	SAS (n:27)	p
EPO 8 (mU/ml)	9,4 ± 10,1	16,6 ± 9	ns
EPO 22 (mU/ml)	10 ± 9,3	13,6 ± 18,5	ns

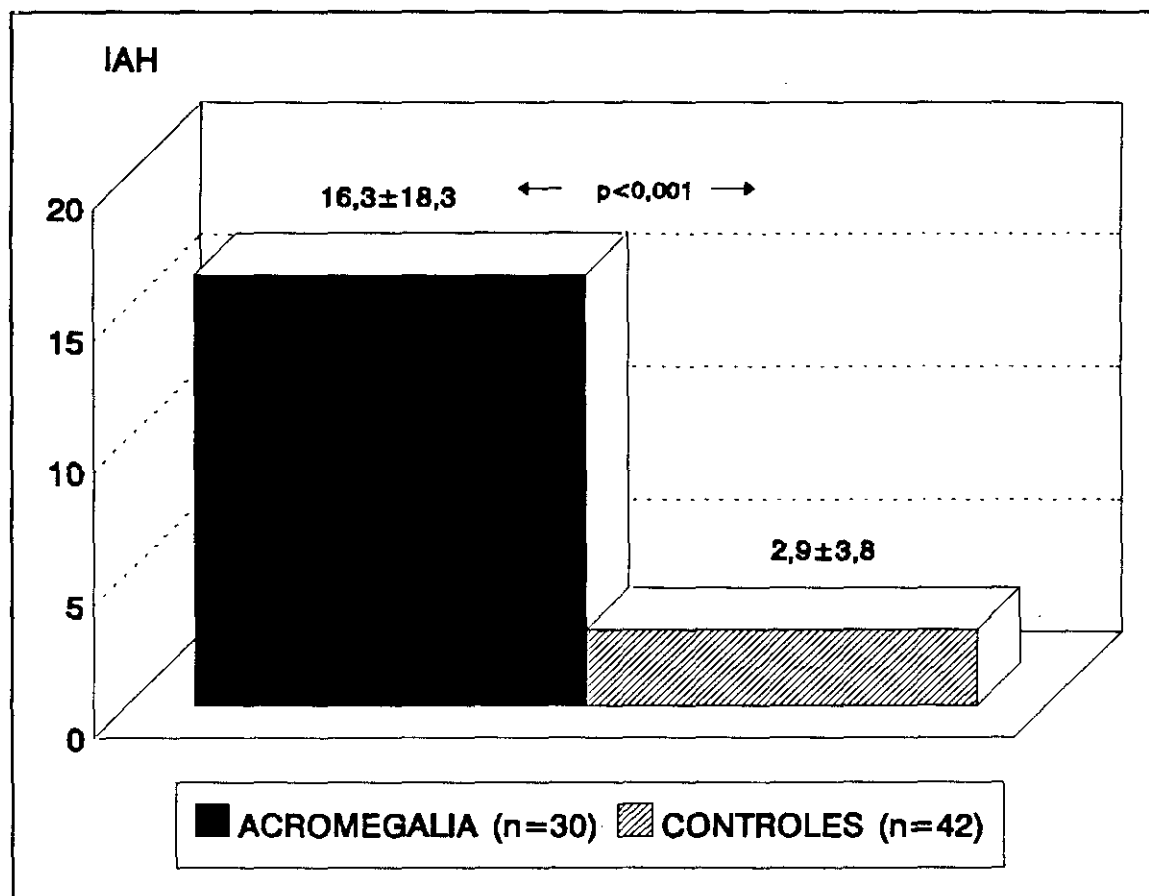


FIGURA 17. Comparación del índice de apnea-hipopnea (IAH) entre los enfermos acromegálicos y los controles sanos

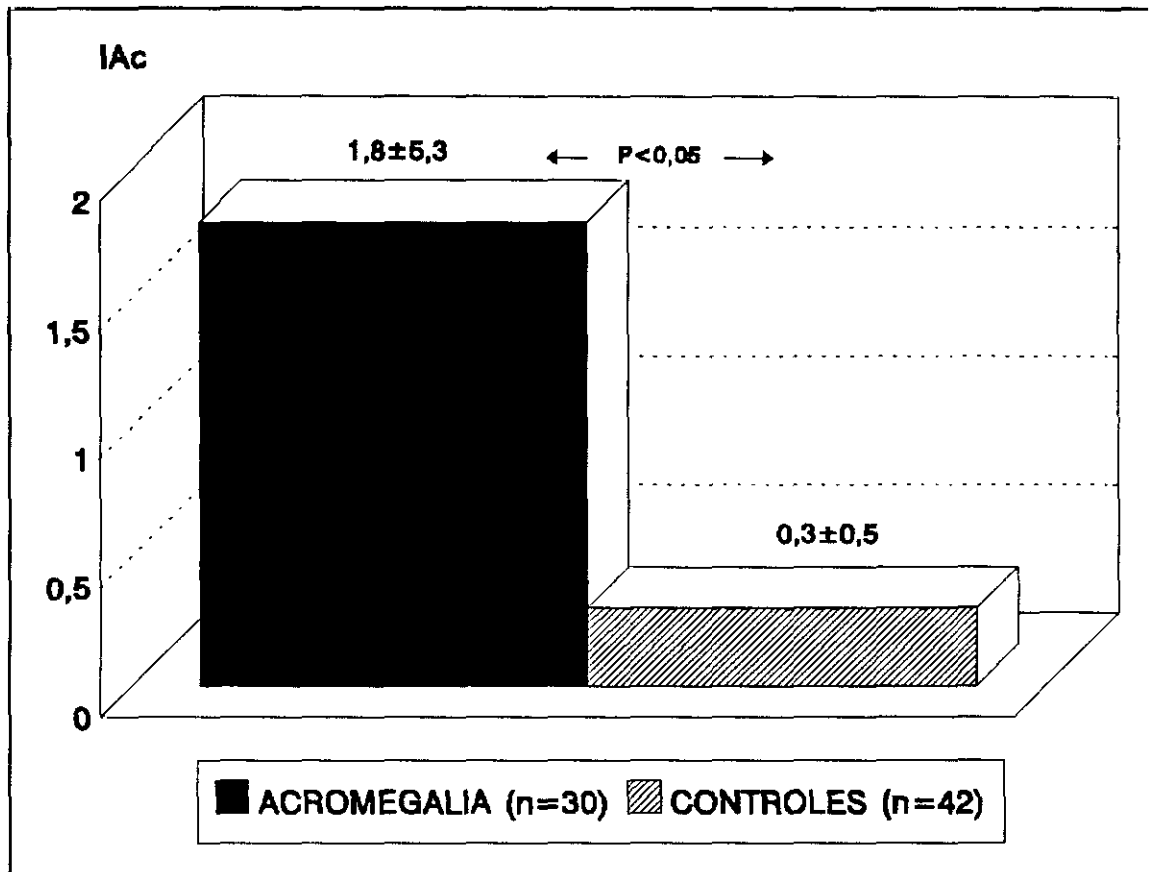


FIGURA 18. Comparación del índice de apnea central (IAC) entre los enfermos acromegálicos y los controles sanos

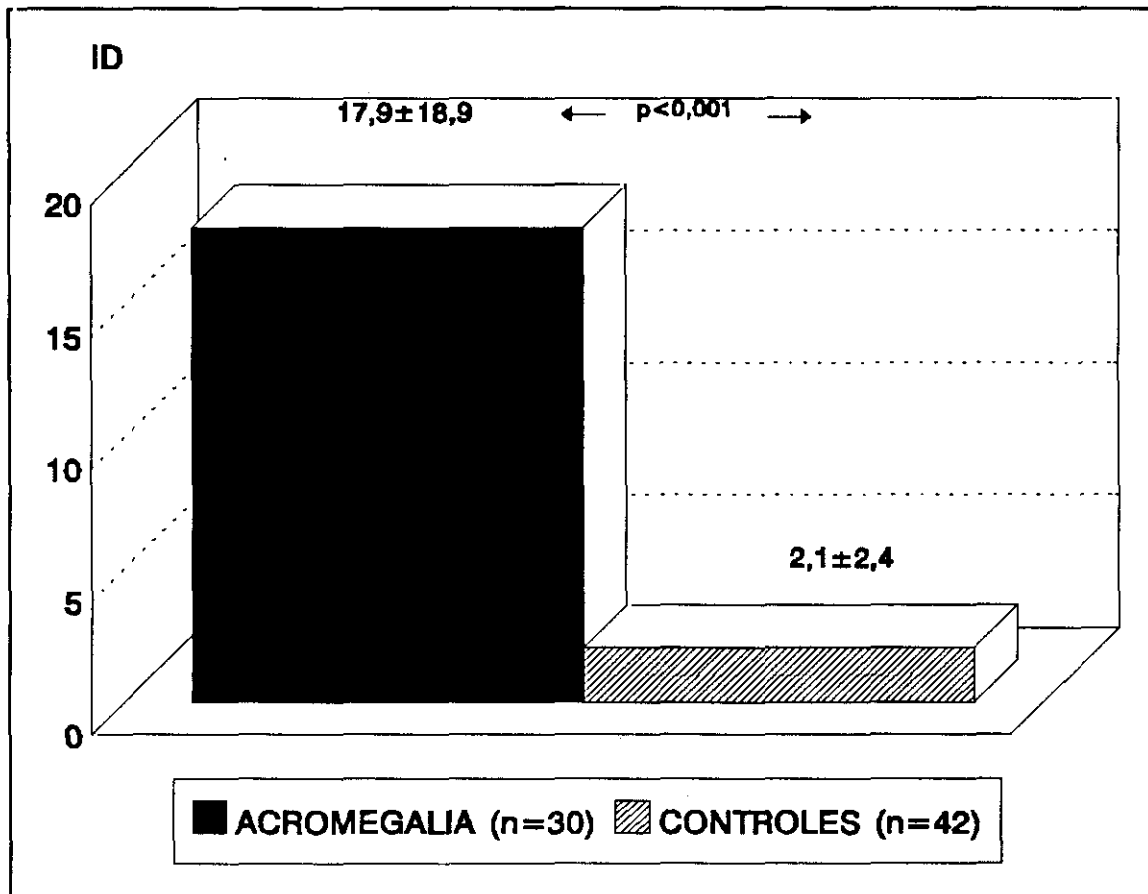


FIGURA 19. Comparación del índice de desaturación (ID) entre los enfermos acromegálicos y los controles sanos

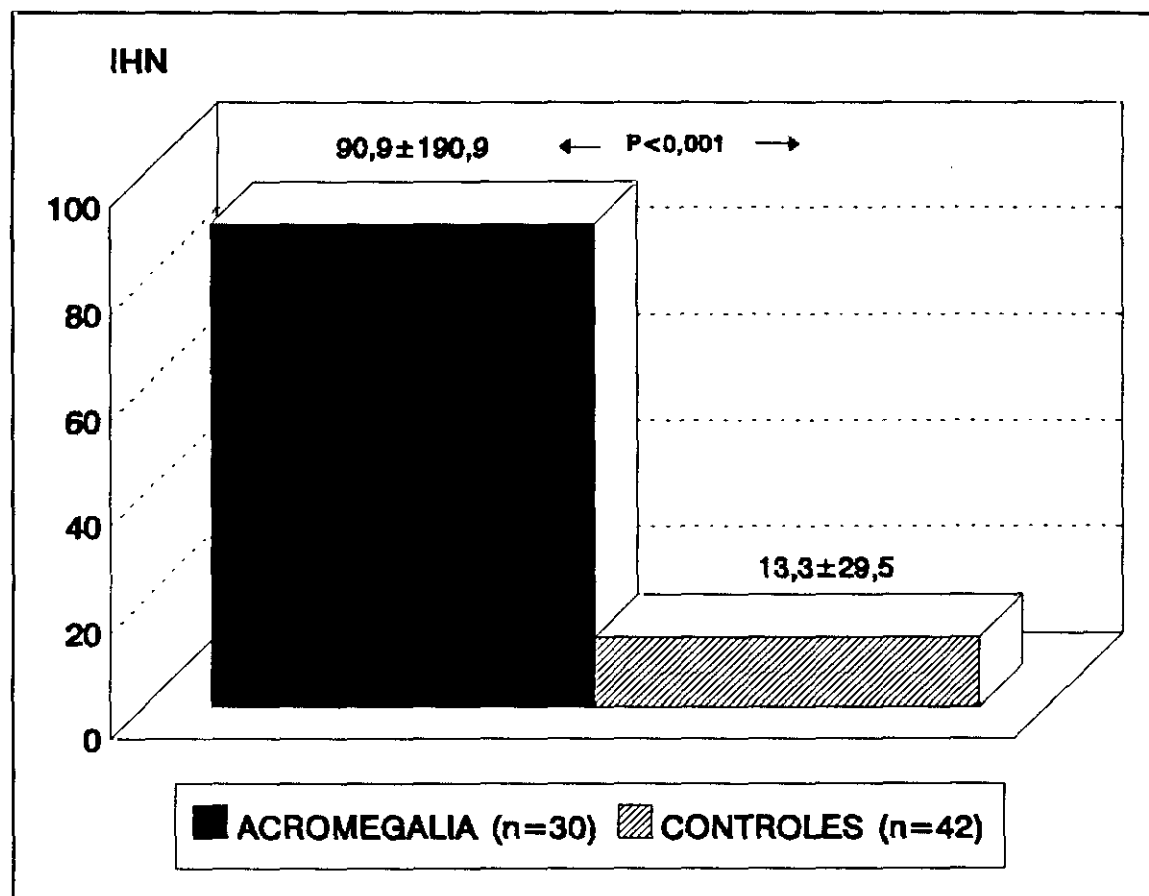


FIGURA 20. Comparación del índice de hipoxia nocturna (IHN) entre los enfermos acromegálicos y los controles sanos

V. DISCUSSION

V DISCUSION

1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1.1 LIMITACIONES DEL EQUIPO UTILIZADO

El equipo utilizado para este estudio tiene una serie de inconvenientes. Entre ellos cabe destacar el que no dispone de canales para el electroencefalograma (EEG), electroculograma (EOG) y electromiograma (EMG), por lo que no puede registrar las diferentes etapas del sueño, ni el tiempo real del mismo. Calculamos el tiempo de sueño de una forma indirecta, con la estimación del enfermo y de la enfermera, y con el análisis de las alteraciones ventilatorias y oximétricas. Lógicamente, la existencia de apneas, hipopneas y desaturaciones implican que el enfermo está dormido.

En este equipo los índices se calculan teniendo en cuenta el tiempo en cama y con la condición de que el tiempo de sueño estimado sea mayor de 6 horas. De este modo los índices que hemos obtenido siempre han sido inferiores a los que se obtendrían si el cálculo se hubiera hecho teniendo en cuenta las horas reales de sueño. Es decir, nuestros índices son siempre menores que los reales, por lo que la seguridad diagnóstica es mayor en este sentido.

1.2 VENTAJAS DEL APARATO UTILIZADO

En primer lugar, este aparato, dadas sus características de pequeño tamaño y peso, permite su fácil transporte, hecho fundamental en nuestro estudio puesto que nos teníamos que desplazar a otro centro para realizar el registro.

En segundo lugar, las conexiones del sujeto con el aparato son pocas, lo que le permite una mayor facilidad de movimientos, lo que hace que el sueño sea más fisiológico. La polisomnografía convencional limita, de forma muy importante, la capacidad de movimientos del enfermo y, además, le obliga a dormir en decúbito supino. Esta posición favorece la aparición de apneas obstructivas.

En tercer lugar, se minimiza el llamado "efecto de la primera noche". En la mayoría de los laboratorios de sueño existe una diferencia entre el registro de la primera noche y el de las siguientes (6). El polígrafo respiratorio portátil, al permitir un óptimo descanso nocturno, hace innecesaria la noche de acomodación en la mayoría de los casos. Existe, además, un elevado grado de reproductibilidad entre los estudios realizados en noches consecutivas en el mismo sujeto. Es bien conocida la variabilidad entre los índices de apnea e hipopnea obtenidos en noches distintas en un mismo sujeto, aunque los índices oximétricos varían menos (193).

Recientemente se ha cuestionado la necesidad de utilizar registros

neurofisiológicos (EMG, EOG, EEG) para el diagnóstico del SAS. Ha podido demostrarse que una actividad apneica patológica puede verificarse con bastante fiabilidad teniendo en cuenta el tiempo de hora en cama. En casos de SAS leve-moderado los registros neurofisiológicos pueden ser normales, es decir, ser falsos negativos (44). Esto se podría explicar por la dificultad para coniliar un sueño fisiológico en los laboratorios del sueño (44). En conclusión, por tanto, parece demostrado que la fiabilidad de los polígrafos respiratorios para valorar las alteraciones ventilatorias nocturnas, está bastante bien establecida (41,131,154).

Debido a que son pocos los estudios realizados en una población sana, no se ha fijado con nitidez cuál es el límite entre una actividad apneica patológica y la que puede considerarse "normal". Hasta ahora se estimaba que un IA mayor de 5 o un IAH superior a 10 eran criterios suficientes para diagnosticar un SAS. Hoy sabemos que esto no es suficiente y que, además, son necesarios criterios clínicos y a veces oximétricos (19,35,43,85,104,200). Según la "American Sleep Disorders Association," además de un IA superior a 5, para el diagnóstico de un SAS son necesarias una o más de las siguientes premisas: 1) frecuentes despertares asociados con las apneas o hipopneas; 2) braditaquiarritmias en relación con la actividad apneica; 3) desaturaciones inducidas por las apneas; 4) prueba de latencia del sueño patológica, que se utiliza sobre todo en el diagnóstico de la narcolepsia y que evalúa la hipersomnolencia diurna.

Según otros autores, como Gould et al (78), para el diagnóstico del SAS es necesario un IA mayor de 10 o un IAH mayor de 15 y que se cumplan, además, dos o más criterios clínicos mayores, como son la hipersomnolencia diurna, el ronquido habitual, los despertares frecuentes o la presencia de una poliglobulia o de un "cor pulmonale" no explicados.

2. FACTORES RELACIONADOS CON EL SINDROME DE APNEA DEL SUEÑO EN LA ACROMEGALIA

La edad, el sexo, la obesidad, el ronquido habitual, los sedantes y el consumo excesivo de alcohol se han señalado como factores de riesgo en el SAS (35).

El ronquido habitual se considera como uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de una apnea del sueño (200). En algunos estudios epidemiológicos (42), se ha demostrado que entre un 20 y un 40% de los varones y alrededor de un 20% de las mujeres roncan. Crignotta et al (42) demostraron que alrededor del 50% de las personas que roncan presentan un IA y un IAH considerados como patológicos. Sin embargo, es evidente que no todas estas personas desarrollan un SAS. Son necesarios otros factores. Además, hay que tener en cuenta que el ronquido de las personas con un SAS tiene unas características especiales. Es altamente sonoro, su intensidad puede ser superior a 60 decibelios, y tiene, además un carácter cíclico, alternando con pausas que son debidas a los episodios de apnea obstructiva. Esto lo diferencia del ronquido "no patológico", que es continuo y regular.

Sin embargo, cuando estamos evaluando a pacientes con una acromegalia y un SAS, la clínica es de poca ayuda, puesto que síntomas principales del SAS,

como son el ronquido, la somnolencia diurna y la astenia, son frecuentes en la acromegalia (4,29). Se cree que una probable causa de la hipersomnolia diurna en estos casos se debería a la alteración de la estructura del sueño, con disminución de la fase REM y del estadio 4, más que a la existencia de un SAS (4,81). De todas formas, la hipersomnolia diurna es más útil para el despistaje clínico del SAS en los enfermos acromegálicos que la existencia o no de ronquidos. Esto lleva a pensar en la necesidad de realizar una polisomnografía en toda acromegalia conocida, puesto que la presencia de manifestaciones clínicas sugerentes de un SAS no ayuda a decidir sobre la conveniencia o no de llevarla a cabo, al solaparse con frecuencia los síntomas de ambos procesos. Esto coincide con lo que hemos encontrado en este estudio, en el que todos los pacientes, menos uno, eran roncadores y la mayoría de ellos (66,6%) presentaba también hipersomnolia. Dos casos (6,6%), que referían hipersomnolia diurna, no mostraban un IA ó un IAH patológicos. No obstante, otros autores, como Hart et al (90), sí encuentran una mayor prevalencia del SAS entre los pacientes acromegálicos roncadores que entre los no roncadores.

El sexo es otro factor de riesgo relacionado con el SAS. Los hombres presentan con más frecuencia esta enfermedad que las mujeres. Se ha postulado que quizás la progesterona tuviera un papel protector frente al SAS. De hecho, se ha empleado la progesterona en el tratamiento del SAS y se ha observado un aumento de la frecuencia de la enfermedad en las mujeres postmenopáusicas.

Grunstein et al (82) han comprobado que esto ocurre también en los enfermos acromegálicos. Sin embargo, en el presente estudio no hemos confirmado este aspecto. Cuando se ha comparado el porcentaje de hombres y mujeres con y sin SAS no se han detectado diferencias estadísticas significativas.

Los trastornos ventilatorios producidos por el sueño aumentan con la edad (200). En un alto porcentaje de sujetos mayores de 65 años se encuentra un IA superior a 5 (143). Ancoli et al (7), en un estudio realizado en una residencia de ancianos, intentaron demostrar que el SAS acortaba la supervivencia y la calidad de vida. Así observaron una fuerte relación entre la demencia y el SAS y sugirieron que las apneas y las desaturaciones podrían contribuir a un deterioro de las funciones corticales superiores. En estudios longitudinales se ha demostrado que con la edad la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia y, en menor medida, a la hipercapnia disminuyen paulatinamente. Esto podría explicar porque con la edad aumenta la actividad apneica y las desaturaciones patológicas (132). Cuando en este trabajo hemos analizado la relación entre la edad y la existencia de una mayor actividad apneica no hemos encontrado ninguna.

El exceso de peso ha sido considerado como uno de los factores de riesgo más importantes (200) en el desarrollo del SAS. Sin embargo, la relación entre el SAS y el sobrepeso no es tan simple. Diversos estudios, realizados con técnicas de imagen de las vías aéreas superiores, han mostrado que los pacientes con un

SAS tienen un área faríngea disminuida, aunque el papel que tiene el acúmulo de grasa en esta situación es discutido (118). La circunferencia externa del cuello está aumentada en los sujetos con SAS y en diversos estudios se sugiere que esta circunferencia es un índice de disposición de la grasa del cervical. Un incremento de los tejidos grasos en dicha región favorece el efecto masa y la obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño y, por tanto, el SAS. Sin embargo, en un estudio realizado por Mcnamara y Grunstein, en 1464 pacientes con sospecha de SAS, se encontró que la medida de la cintura era un mejor índice predictivo de la enfermedad que la medida de la circunferencia del cuello (118).

No cabe duda que el SAS está asociado con una distribución central de la grasa. La obesidad abdominal puede reducir los volúmenes pulmonares, sobre todo cuando el sujeto está en supino, y puede reflejarse en las dimensiones de las vías aéreas superiores y originar un deterioro de la fuerza de los músculos respiratorios. Por otra parte, la asociación de la obesidad central y el SAS puede también relacionarse con una función anormal de los músculos de las vías aéreas superiores. Se ha encontrado una reducción de las fibras tipo I y IIb del músculo constrictor de la faringe en los roncadores habituales no obesos. También se ha visto en sujetos obesos anomalías similares en las fibras musculares de otros músculos esqueléticos. Sin embargo, estudios en pacientes con SAS, antes y después de perder peso, han mostrado la existencia de cambios más bien en la función de los músculos de las vías aéreas superiores que en su estructura,

apoyando la teoría de que, en el SAS, lo que realmente existe es una anormal función de esos músculos.

En este estudio hemos valorado la influencia del aumento del IMC en la aparición de las alteraciones ventilatorias nocturnas en los enfermos acromegálicos. En nuestros pacientes no existía una clara relación entre ambos fenómenos. Curiosamente, dentro del grupo de enfermos acromegálicos, los que no presentaban un SAS tenían unos valores de IMC mayores. Sin embargo, existe una diferencia entre la población general y la de enfermos acromegálicos en cuanto al IMC. El aumento del IMC en estos últimos suele ser debida a un incremento de la masa muscular, más que de la masa grasa, que es lo que típicamente sucede en los obesos (82). No hay que olvidar, por otro lado, el efecto lipolítico de la GH. Este hecho ya ha sido comunicado en un estudio realizado por Grunstein et al (82), en el que también comprobaron como el sobrepeso no influía en la aparición de un SAS en estos casos. La obesidad también repercute en una mayor incidencia de desaturaciones asociadas a la actividad apneica. Se ha sugerido que el exceso de peso pudiera ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipoxia nocturna.

Según lo observado en este trabajo, los factores de riesgo tradicionalmente relacionados con el SAS no influirían en su aparición en la acromegalia.

El papel del tabaco en la actividad apneica del sueño ha sido muy discutido. Algunos autores sostienen que los fumadores roncan más que los no fumadores (105,133,176). Uno de los efectos del tabaco es el de incrementar la resistencia de las vías aéreas superiores, lo que favorece la aparición de apneas obstructivas. Sin embargo, parece ser que el tabaco aumenta la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia, protegiendo por tanto al sujeto de la aparición de apneas centrales (132).

En este estudio hemos observado que no existían diferencias, en cuanto a los índices ventilatorios, entre acromegálicos fumadores y no fumadores. Por el contrario, sí hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes cuando se comparaban el ID y el IHN, a pesar de que los enfermos acromegálicos partían de unas saturaciones basales mayores que las del grupo control y que tenían unos volúmenes pulmonares residuales significativamente superiores. Estos últimos, en teoría, ejercerían un papel protector contra la desaturación. Este hecho podría explicarse por un desequilibrio en la relación ventilación-perfusión o por la existencia de una cardiopatía propia de la acromegalia (126,180). Además, los enfermos acromegálicos presentan una obstrucción de la pequeña vía aérea, que podría ser debida a un incremento de los tejidos blandos bronquiolares o del volumen sanguíneo, que se relacionaría con la elevación generalizada del volumen extracelular que existe en la acromegalia. La hiperemia pulmonar podría originar una reducción de la luz en la vía aérea (89). A los

enfermos acromegálicos no se les realizó pruebas de función cardíaca durante el estudio, pero ninguno de ellos había padecido episodios de insuficiencia cardíaca ni refería sintomatología en este sentido.

Los cambios de la estructura ósea y de las partes blandas de la región facial y del tracto respiratorio superior, sobre todo de la mandíbula, la lengua, la epiglotis y la laringe, que se producen como consecuencia del exceso de producción de GH y Sm C, son factores etiológicos de gran importancia en el desarrollo del SAS en estos casos. Originan una reducción de la luz de las vías aéreas superiores.

En los enfermos acromegálicos hemos encontrado una alta incidencia de apneas centrales. Estos trastornos ventilatorios no se podrían explicar por el crecimiento óseo de la estructura facial y el aumento de las partes blandas de la vía aérea superior. En realidad, su mecanismo de aparición no es bien conocido. Durante el sueño predomina el control metabólico de la respiración (PaO_2 y $PaCO_2$). La hipocapnia, la hiperventilación y la administración de oxígeno originan apneas centrales (81). En la acromegalia dichas apneas podrían ser secundarias a un aumento de la quimiosensibilidad, es decir, a una respuesta ventilatoria a la hipercapnia mayor que la que se observa en los individuos con apneas obstructivas o en los enfermos sin SAS (80). En un estudio realizado por Grunstein et al (80) se observó que la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia en la acromegalia se correlacionaba con los niveles de GH sérica.

Otro posible mecanismo que relaciona el aumento de la quimiosensibilidad, los niveles séricos de GH y la aparición de apneas centrales es el incremento de la tasa metabólica basal que ocurre en la acromegalia (80). En otras situaciones que se asocian con una elevación de la tasa metabólica basal, como la tirotoxicosis, también se ha observado un aumento de la quimiosensibilidad. Microinyecciones de somatostatina en el núcleo ventrolateral de la médula espinal inducen la aparición de apneas y, en seres humanos, la infusión de somatostatina se asocia con una disminución de la respuesta ventilatoria que da lugar a hipoxia. Así, en los acromegálicos que presentan una quimiosensibilidad aumentada, el tratamiento con análogos de la somatostatina disminuye las apneas centrales al reducir la respuesta ventilatoria a la hipoxia (80,81).

Otra teoría, propuesta por Grunstein et al (81), para explicar las apneas centrales sugiere que el cierre de la orofaringe origina una activación de los receptores de la mucosa supraglótica y ésta una inhibición del reflejo respiratorio. Un apoyo a esta teoría del mecanismo reflejo surge al observar que la anestesia de las vías aéreas superiores en los pacientes con un SAS de predominio central modifica el modelo respiratorio del sueño, transformando las apneas centrales en obstructivas.

El que un paciente acromegálico desarrolle apneas obstructivas o centrales puede implicar una compleja interacción entre varios mecanismos fisiopatológicos,

como son el estrechamiento de las vías aéreas superiores y la función de los quimiorreceptores.

Aunque la mayoría de los autores esta de acuerdo en que la aparición de un SAS se relaciona más con el tiempo de evolución de la acromegalia que con los niveles séricos de GH o de Sm C (57,82), otros autores piensan lo contrario (90,142). En nuestro estudio hemos encontrado una relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad, pero no con la GH ni con la Sm C séricas. Según esto, serían los tumores densamente granulados, es decir, los que tienen un crecimiento más lento y son diagnosticados más tardíamente, los que conducirían más frecuentemente a un SAS, puesto que permiten un mayor cambio de las estructuras y de los tejidos blandos de la región cervico-facial. Sin embargo, en algunos estudios realizados con tomografía axial computadorizada estos cambios no han sido comprobados.

Dentro de los adenomas productores de GH los hay densa y escasamente granulados. Los densamente granulados son más frecuentes y muestran un citoplasma con abundantes gránulos fuertemente inmunoreactivos para la GH. No se han podido establecer correlaciones entre esta granulación y las concentraciones séricas de GH ni de Sm C. A pesar de ello, la conducta biológica de ambos tumores es diferente. Los pacientes con adenomas densamente granulados cursan habitualmente con una acromegalia de larga evolución y el tumor permanece

confinado en la silla turca. Los escasamente granulados se presentan en pacientes más jóvenes, tienen tendencia a crecer más rápidamente y, por tanto, su tiempo de evolución es menor. De ahí que los pacientes con este tipo de tumores padezcan un SAS con menor frecuencia.

3. VOLUMENES PULMONARES EN LA ACROMEGALIA

El crecimiento de determinados órganos, como el riñón, el bazo y el corazón, en los enfermos acromegálicos ya fue descrito por Cushing y Davidoff en 1926. Sin embargo, los volúmenes pulmonares han sido medidos en muy pocas ocasiones y los resultados han sido dispares.

Desde los ocho años de edad hasta la vida adulta, cuando el crecimiento pulmonar ha finalizado, el aumento del tamaño pulmonar se debe más a un incremento del volumen de los alveolos que a un aumento en el número de estos. Así, la neumomegalia que se produce en la acromegalia, al igual que ocurre en el caso de los glomérulos renales, sería debida a un aumento del tamaño alveolar (26,57,89). Esta teoría se apoya en el hecho conocido de que el incremento del tamaño pulmonar se asocia con un aumento proporcional en la capacidad de difusión del monóxido de carbono, lo que demuestra que la difusión por unidad de volumen es normal. Por otra parte, si se considera que la neumomegalia se debe a una elevación en el número de alveolos más que a un mayor tamaño de estos, sería posible demostrar una alteración en la función pulmonar compatible con un enfisema. Sin embargo, no hay evidencia fisiológica que demuestre esta teoría ni tampoco cambios radiológicos sugerentes de un enfisema. Los niveles de alfa-1 antitripsina en estos enfermos son normales y no bajos, como puede observarse en algunos enfisematosos genéticos.

Entre las teorías propuestas para explicar el incremento del tamaño pulmonar evidenciado en estos enfermos destacan las siguientes: 1) la GH pudiera alterar las propiedades elásticas del pulmón, dando lugar a una anormal expansión de éste; 2) el exceso de GH originaría un crecimiento del tejido óseo de la caja torácica y los pulmones se dilatarían de forma pasiva; 3) el exceso de GH estimularía el crecimiento del pulmón, sin afectar a la caja torácica; y 4) la GH produciría cambios tanto en la caja torácica como en el pulmón.

La influencia del sexo en el crecimiento pulmonar es muy discutida (26,57,182). Se creía que el sexo femenino estaría menos afectado, por el efecto protector que tienen los estrógenos, al bloquear las acciones metabólicas del exceso de GH y de Sm C (57). Los pocos estudios realizados hasta ahora ofrecen resultados contradictorios.

En nuestro trabajo hemos analizado la influencia del sexo en los volúmenes pulmonares y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Los valores del volumen residual, la capacidad pulmonar total y el volumen de gas intratorácico, respecto al valor teórico correspondiente, estaban por encima del 120% tanto en hombres como en mujeres. En el caso de la capacidad vital sólo fue superior al 120 % en las mujeres. Los resultados obtenidos en este trabajo están en concordancia, por tanto con lo obtenido por Toppell (182).

Lo mismo que ocurre con la aparición del SAS en los enfermos acromegálicos, se ha discutido mucho la influencia que tienen en el crecimiento pulmonar los niveles de GH y Sm C. Los estudios realizados hasta ahora son escasos y los resultados contradictorios (89,184). Sin embargo, parece ser que el factor determinante del aumento de los volúmenes pulmonares sería el tiempo de evolución de la enfermedad. En algunos estudios realizados parece ser que es preciso una duración de la enfermedad superior a los ocho años (89) para que estos cambios se produzcan. Nosotros hemos encontrado una correlación positiva entre las cifras de GH y el volumen residual.

4. HIPOXIA NOCTURNA, NIVELES DE ERITROPOYETINA SERICA Y HEMOGLOBINA

Tanto en los enfermos acromegálicos como en los individuos del grupo control se ha observado que los niveles de eritropoyetina a las 8 horas eran inferiores a los detectados a las 22 horas. Lo teóricamente esperado era que, al menos en aquellos que presentaran un SAS, con índices de desaturación e índices de hipoxia nocturna elevados, las cifras de eritropoyetina matutinas fuesen más elevadas que las vespertinas.

En las personas normales parece existir un ritmo circadiano en la síntesis de eritropoyetina, que no está mediado por estímulos hipóxicos. Los niveles más bajos se observan alrededor de las 8 horas y los más elevados sobre las 20 horas (117,189). No parece que el sexo, la edad o el tabaquismo influyan en dichos niveles (148). El mecanismo por el que se produce este ritmo es desconocido. Tampoco se conoce con exactitud cuál es el metabolismo y las formas de eliminación de la eritropoyetina. Por tanto, los niveles de esta hormona pueden influirse tanto por cambios en su tasa de síntesis como por modificaciones en su forma de eliminación.

No hemos encontrado ningún trabajo que haga referencia a los niveles de eritropoyetina en la acromegalia. Cabría suponer que los enfermos acromegálicos

que padecieran un SAS tendrían unos niveles de eritropoyetina más elevados, como consecuencia del estímulo que supondría la hipoxia nocturna. Los estudios publicados en los que se ha determinado la eritropoyetina en los enfermos con SAS son escasos (32,77,117). Con la excepción de los resultados de Cahan et al (32), no se han encontrado diferencias significativas en estos enfermos, incluso en los casos que tuvieran, además, una poliglobulia (33). Tampoco se han señalado diferencias importantes entre los niveles séricos de eritropoyetina matutina y vespertina (33,77,117), a pesar de la gravedad de los episodios de hipoxia nocturna. Cuando se han monitorizado cada hora los niveles séricos de eritropoyetina, no se han podido objetivar elevaciones significativas que pudieran relacionarse, de forma directa, con las desaturaciones arteriales nocturnas de oxígeno (77). Esto podría quizás explicarse porque la hipoxia de estos episodios no es suficientemente mantenida y grave (32).

La hipoxia nocturna de los enfermos con un SAS sí ejerce claramente su influencia sobre otros parámetros bioquímicos. Así, por ejemplo, los niveles de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) son significativamente superiores después del sueño que antes del mismo. Esto representa un claro mecanismo de adaptación a la hipoxia nocturna, ya que la elevación del 2,3-DPG disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, favoreciendo su liberación a los tejidos (117).

En este estudio, cuando hemos analizado la eritropoyetina sérica, tanto

matutina como vespertina, en los enfermos acromegálicos, hemos observado que, igual que ocurría con nuestro grupo control, las cifras matutinas eran menores que las vespertinas. No existían diferencias entre los enfermos acromegálicos y el grupo control. También se dividió la población de los enfermos acromegálicos en dos grupos, en atención a si presentaban o no criterios polisomnográficos y clínicos compatibles con un SAS. Tampoco en este caso hemos encontrado diferencias en la eritropoyetina sérica. Los resultados obtenidos son superponibles a los que se describen en los enfermos con SAS (33). No hemos hallado en la literatura otros trabajos en esta línea con los que poder comparar, por lo que en principio la existencia de un SAS en los acromegálicos no modificaría la respuesta eritropoyética.

La policitemia verdadera secundaria (entendida como un aumento real de la masa eritrocítica) no es habitual en el SAS, aunque sí pueden observarse grados variables de eritrocitosis (73,77). El aumento de las cifras de hematocrito que a veces se encuentra en los enfermos con un SAS, no representa necesariamente una elevación real de la masa eritrocitaria. En muchas ocasiones se debe más a una disminución del volumen plasmático. Esto estaría justificado por el incremento del factor natriurético atrial circulante y por el descenso en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En los enfermos acromegálicos no hemos objetivado aumentos en la tasa de

hemoglobina ni de hematocrito. Tampoco los hemos hallado al separar la población de acromegálicos en relación a que tuvieran o no un SAS. Al comparar con la población control de sujetos sanos, la hemoglobina y el hematocrito de los acromegálicos eran menores ($p < 0,05$). Quizás esto sea debido al aumento del volumen de líquido extracelular que existe en estos enfermos y que es secundario a una retención de sal (126,180).

Ni las cifras de hemoglobina, ni las determinaciones de eritropoyetina sérica sirven como marcadores para el diagnóstico ni el control de la enfermedad apneica en los pacientes acromegálicos. Tampoco hemos encontrado correlación entre los niveles de hipoxia nocturna y las cifras de hemoglobina.

Finalmente, aunque no se haya podido demostrar una correlación entre la masa eritrocítica y los niveles séricos de eritropoyetina, es lógico pensar que ambos parámetros deben de estar directamente ligados. Es posible que los incrementos de la síntesis renal de la hormona en respuesta a la hipoxemia, tanto en los enfermos con SAS como en otros con problemas respiratorios, se realice de forma irregular, mediante "pulsos". En tal caso, una determinación aislada de eritropoyetina puede resultar poco representativa. La hipoxia prolongada, superior a 10 días, tanto en seres humanos como en ratas, genera incrementos iniciales de la hormona. Estos incrementos alcanzan un pico a las 10 ó 36 horas, para después mantenerse (31,32) o, más frecuentemente, descender hasta la normalidad, pese

a que persista la hipoxia (53), de forma especial cuando aumenta el hematocrito (53).

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Las alteraciones ventilatorias nocturnas (apneas, hipopneas y desaturaciones) son muy frecuentes en los pacientes acromegálicos.
2. En estos enfermos no puede discriminarse, con criterios clínicos, cuáles pueden padecer un síndrome de apnea del sueño, pues ambas enfermedades poseen síntomas comunes.
3. En los enfermos acromegálicos el sobrepeso, la edad y el sexo no se asocian con una mayor actividad apneica, al contrario de lo que sucede con el resto de los pacientes que padecen un síndrome de apnea del sueño.
4. El tiempo de evolución de la acromegalia es el único factor que se relaciona con la presencia de un síndrome de apnea del sueño. Por el contrario, los niveles séricos de la hormona de crecimiento y de la somatomedina C no se correlacionan con la actividad apneica.
5. En los enfermos acromegálicos, el hábito tabáquico no se asocia con una mayor frecuencia de alteraciones ventilatorias nocturnas. Sin embargo, sí lo hace con los índices de hipoxia nocturna tanto en la población control como en los enfermos con un síndrome de apnea del sueño. El tabaquismo, por

tanto, potencia y agrava las desaturaciones relacionadas con apneas e hipopneas.

6. En los enfermos acromegálicos se observa un aumento de los volúmenes pulmonares estáticos. No existen diferencias entre hombres y mujeres a este respecto, a pesar del supuesto papel protector de los estrógenos. Sólo la cifra sérica de hormona de crecimiento en la acromegalia se relaciona con el aumento del volumen residual.
7. No existen diferencias en los valores de eritropoyetina sérica entre los enfermos acromegálicos que presentan un síndrome de apnea del sueño y los que no lo padecen.
8. En los enfermos acromegálicos los niveles de eritropoyetina sérica a las 8 horas son inferiores a los de las 22 horas, aunque los índices de hipoxia nocturna son patológicos con respecto a los normales.
9. En los enfermos acromegálicos no existe poliglobulia, a pesar de que la mayoría sufre hipoxia nocturna.

VII. BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Abboua CFO, Laws Jr ER. Diagnosis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1978;17:241-80.
2. Alexander I, Appleton D, Hall R et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980;12:71-9.
3. Alford FP, Baker HW, Burger HG. The secretion rate of human growth hormone. Daily secretion rates, effects of posture and sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:515-20.
4. Astrom C, Christensen L, Gjerns F, Trojaborg W. Sleep in acromegaly before and after treatment with adenomectomy. *Neuroendocrinology* 1991;53:328-31.
5. Alvarez-Sala R, Villasante C, Pino JM, Villamor J. El síndrome de apnea del sueño. *Med Clin (Barc)* 1986;86:161-8.
6. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:559-68.
7. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:258-63.
8. Barbé F, Estopá R. Métodos de detección en el síndrome de apnea del sueño. *Med Clin (Barc)* 1992;98:187-92.
9. Barceló B, Alcañiz JJ. Enfermedades de la adenohipófisis. En: *Tratado de Medicina Interna*. M. Díaz-Rubio, D Espinós (eds). Tomo II. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 1994;2290-312.
10. Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor I/somatomedin C in acromegaly: Correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;64:69-73.
11. Barnes AJ, Joplin GF, Pallis C. Acromegaly and narcolepsy. *Lancet* 1979;332-3.

-
12. Barrot Cortés E. Síndrome de apnea durante el sueño. Arch Bronconeumol 1987;23:84-96.
 13. Barrot Cortés E, Muñoz Villa C, Boza García F, Romero Acebal M, Mármol Plaza D, López Mejías J. Alteraciones respiratorias durante el sueño. Estudio protocolizado. Med Clin (Barc) 1986;87:187-92.
 14. Bartlett D, Leiter JC, Knuth SL. Control and actions of the genioglossus muscle. Prog Clin Biol Res 1990;345:99-108.
 15. Baumann G, Abramson EC. Urinary growth hormone in man. Evidence for multiple molecular forms. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:305-10.
 16. Baumann G. Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1987;16:685-703.
 17. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand 1988;223:327-35.
 18. Berger RJ, Phillips NH. Comparative physiology of sleep, thermoregulation and metabolism from the perspective of energy conservation. Prog Clin Biol Res 1990;345:41-52.
 19. Berry DTR, Webb WB, Block AJ. Sleep apnea syndrome. A critical review of the apnea index as a diagnostic criterion. Chest 1984;86:529-31.
 20. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. Am Rev Respir Dis 1982;125:632-9.
 21. Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. Chest 1988;93:678-83.
 22. Boehr H, Roelfsema M, Frölich H, Kamphuisen C, Van Seters AP. Plasma growth hormone profiles and sleep: a study of 13 treated acromegalics. Clin Endocrinol 1989;30:251-61.
 23. Bradley T.D, Mc Nicholas WT, Rutherford R, Popkin J, Zamel N. Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. Am Rev Respir Dis 1986;134:217-21.

-
24. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:835-9.
 25. Bray GA. Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence, and risks. *Ann N Y Acad Sci* 1987;499:14-28.
 26. Brody J, Fisher A, Gocmen A, Dubois A. Acromegaly pneumomegaly: Lung growth in the adult. *J Clin Invest* 1970;49:1051-60.
 27. Broughton RJ. Ambulant home monitoring of sleep and its disorders. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders Co. Philadelphia. 1994;978-83.
 28. Burki NK, Albert RK. Noninvasive monitoring of arterial blood gases; a report of the ACCP Section on Respiratory Pathophysiology. *Chest* 1983;83:666-70.
 29. Cadieux R, Kales A, Santen R, Bixler EO, Gordon R. Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:18-22.
 30. Cahan C, Decker M, Strohl K. Humoral correlates of sleep apnea: erythropoietin and hypoxemia. *Sleep and respiration* 1990. Wiley-Liss, Inc:317-24.
 31. Cahan C, Hoekje PL, Goldwasser E, Decker MJ, Strohl KP. Assessing the characteristic between length of hypoxic exposure and serum erythropoietin levels. *Am J Physiol* 1990;258:R1016-21.
 32. Cahan C, Decker M, Strohl KP. Humoral correlates of sleep apnea: erythropoietin and hypoxemia. *Prog Clin Biol Res* 1990;345:317-24.
 33. Carlson JT, Hedner J, Fagerberg B, Ejnell H, Magnusson B, Fyhrquist F. Secondary polycythaemia associated with nocturnal apnoea-a relationship not mediated by erythropoietin?. *J Intern Med* 1992,231:381-7.
 34. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders Co. Philadelphia. 1994;16-25.

-
35. Caterall JR, Calverly PMA, Shapiro CM, Flenley DC, Douglas NJ. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:86-8.
 36. Chanson P, Timsit J, Benoit O, et al. Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet* 1986;31:1270-1.
 37. Chapman KR, Liu FLW, Watson RM, Rebeck AS. Range of accuracy of two wavelength oximetry. *Chest* 1986;89:540-2.
 38. Cherniack N S. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med* 1981;305:325-30.
 39. Cherniack N S. Sleep apnea and its causes. *J Clin Invest* 1984;73:1501-6.
 40. Clemmons DR, van Wyk JJ, RRidgway EC et al. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med* 1979;301:1138-42.
 41. Coppola MP, Lawee M. Management of obstructive sleep apnea syndrome in the home. The role of portable sleep apnea recording. *Chest* 1993;104:19-25.
 42. Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoeas among 30-69-year-old men in Bologna, Italy. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:366-72.
 43. Crocker BD, Olson LG, Saunders NA et al. Estimation of the probability of disturbed breathing during sleep before a sleep study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:14-8.
 44. Dean RJ, Chaudhary BA. Negative polysomnogram in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;101:105-8.
 45. De Pablo F, Eastman RC, Roth J et al: Plasma prolactin in acromegaly before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:344-52.
 46. De Olazabal JR, Miller MJ, Cook WR, Mithoefer JC. Disordered breathing and hypoxia during sleep in coronary artery disease. *Chest* 1982;82:548-52.
 47. Dempsey JA, Skatrud JB. A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1163-70.

-
48. Douglas NJ. Control of ventilation during sleep. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders Co. Philadelphia. 1994;204-11.
 49. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.
 50. Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, Brash, Flenley DC, Brezinova V. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979;1:1-4.
 51. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37:840-4.
 52. Durieux P, Neukirch F. Epidémiologie du syndrome d'apnées du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Respir* 1990;7:441-9.
 53. Eckardt K-U, Dittmer J, Neumann R, Bauer C, Kurtz A. Decline of erythropoietin formation at continuous hypoxia is not due to feedback inhibition. *Am J Physiol* 1990;258:F1432-7.
 54. Erslev AJ. Erythropoietin titers in health and disease. *Semin Hematol* 1991;28(Suppl 3):2-8.
 55. Erslev AJ. Erythrokinetics. Production of erythrocytes. En: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (eds). Hematology. 4th ed. McGraw-Hill Co. New York. 1990:389-98.
 56. Esnault S, Merceur C, Kerlan V et al. Long-term effects of treatment with SMS 201-995 on sleep apnea syndrome associated with acromegaly. *Neurophysiol Clin* 1989;19:367-72.
 57. Evans CC; Hipkin LJ, and Murray GM. Pulmonary function in acromegaly. *Thorax* 1977;32:322-7.
 58. Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;114:754-5.
 59. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:337-40.

-
60. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987;92:604-8.
 61. Fletcher EC, Lockett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep desaturation, and daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1237-45.
 62. Fletcher EC, Costarangos C, Miller T. The rate of fall of arterial oxyhemoglobin saturation in obstructive sleep apnea. *Chest* 1989;96:717-2.
 63. Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung* 1990;168(Suppl):751-61.
 64. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-5.
 65. Fletcher EC, Kass R, Thornby JI, Rosborough J, Miller T. Central venous O₂ saturation and rate of arterial desaturation during obstructive apnea. *J Appl Physiol* 1989;66:1477-85.
 66. Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:525-33.
 67. Fletcher EC, Lockett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989;95:757-64.
 68. Fletcher EC. Sleep, breathing, and oxyhemoglobin saturation in chronic lung disease. En: Fletcher EC (ed). *Abnormalities of respiration during sleep*. Grune & Stratton, Inc. Orlando.1986;155-79.
 69. Fletcher EC. History, techniques, and definitions in sleep related respiratory disorders. En: Fletcher EC, ed. *Abnormalities of respiration during sleep*. Grune & Stratton, Inc. Orlando.1986:1-19.
 70. Flick MR, Block AJ. Continuous in-vivo monitoring of arterial oxygenation in chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1977;86:725-30.

-
71. Foster DW. Eating disorders, obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. WB Saunders Co. Philadelphia. 1992;1335-65.
 72. Fried W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin. *Blood* 1972;40:671-7.
 73. Funsten AW, Suratt PM. Evaluation of respiratory disorders during sleep. *Clin Chest Med* 1989;10:265-76.
 74. García de Casasola Sánchez G. Alteraciones ventilatorias del sueño y efectos de la hipoxia nocturna sobre la eritropoyetina sérica. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1993.
 75. García Río FJ, Alvarez-Sala R, Villasante C. Efectos del sueño sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 1992;99:188-93.
 76. Goldhill D.R, Dalglish J.G, Lake R.H.N. Respiratory problems in acromegaly. An acromegalic with hypersomnia, acute upper airway obstruction and pulmonary oedema. *Anaesthesia* 1982;37:1200-3.
 77. Goldman JM, Ireland RM, Berthon-Jones M, Grunstein RR, Sullivan CE, Biggs JC. Erythropoietin concentrations in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1991;46:25-7.
 78. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:874-7.
 79. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:895-8.
 80. Grunstein R, Kian Y, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan C. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:496-502.
 81. Grunstein R, Ken KY, Sullivan C. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994;121:478-83.

-
82. Grunstein R, Kian Y, Sullivan C. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115:527-32.
 83. Guilleminault C, Van den Hoed J. Acromegaly and narcolepsy. *Lancet* 1979;ii:750-1.
 84. Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome. A review. *Clin Psychiatry North Am* 1987;4:607-19.
 85. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders Co. Philadelphia. 1994;667-77.
 86. Guilleminault C, Cumiskey J, Dement W C. Sleep apnea syndrome: recent advance. *Adv Intern Med* 1980;26:347-72.
 87. Hanew K, Kokubun M, Sasaki a, Mouri T, Yoshinaga K. The spectrum of pituitary growth hormone responses to pharmacological stimuli in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:292-7.
 88. Harman E, Wynne JW, Block AJ, Malloy-Fisher L. Sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in obese patients. *Chest* 1981;79:256-60.
 89. Harrison BDW, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro DN. Lung function in acromegaly. *Q J Med* 1978;188:517-32.
 90. Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker G, Cooper KR. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985;145:865-6.
 91. Hasday JD, Grum CM. Nocturnal increase of uric acid: creatinine ratio. A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:534-8.
 92. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
 93. Hoffstein V, Wright S, Zamel N, Bradley TD. Pharyngeal function and snoring characteristics in apneic and nonapneic snorers. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1294-9.

-
94. Hudgel DW. Clinical manifestations of the sleep apnea syndrome. En:Fletcher EC, ed. Abnormalities of respiration during sleep. Grune & Stratton, Inc. Orlando 1986:21-37.
 95. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing during sleep in normal humans. J Appl Physiol 1984;56:133-7.
 96. Isakson OGD, Lindahl A, Nilsson A et al: Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone an longitudinal bone growth. Endocr Rev 1987;8:426-37.
 97. Isaksson OGD, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. Endocr Rev 1987;8:426-37.
 98. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. Chest 1986;90:165-71.
 99. Jadresic A, Banks LM, Child DF et al. The acromegaly syndrome. Q J Med 1982;202:198-204.
 100. Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al: The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumors. QJ Med 1982;51:189-204.
 101. Jain B, Brody J, Fisher A B. The small lung of hypopituitarism. Am Rev Respir Dis 1973;108:219-55.
 102. Jiménez A. Síndrome de apnea del sueño. Avan Med Intern 1989;2:129-44.
 103. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ. Sleep apnoea in a hypertensive population. Lancet 1984;2:1005-8.
 104. Kales A, Vela-Bueno A, Kales JD. Sleep disorders: sleep apnea and narcolepsy. Ann Intern Med 1987;106:434-43.
 105. Kauffman F, Annesi I, Neukirch F, Oryszczyn MP, Alpérovitch A. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. Eur Respir J 1989;2:599-603.

-
106. Kryger MH. Management of obstructive sleep apnea: overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC.(eds). Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders Co. Philadelphia.1989:584-90.
 107. Kryger MH, Mezon BJ, Acres JC, West P, Brownell L. Diagnosis of sleep breathing disorders in a general hospital. Experience and recommendations. Arch Intern Med 1982;142:956-8.
 108. Kryger MH. Monitoring respiratory and cardiac function. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (eds). Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders Co. Philadelphia.1994;984-93.
 109. Kurtz D. How much polysomnography is enough?. Lung 1990;168(Suppl):-933-42.
 110. Landis CA, Hars G, Lyon J et al. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1416-20.
 111. Leibowitz G, Shapiro MS, Salameh M, Glase B. Improvement of sleep apnoea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. J Intern Med 1994;236:231-5.
 112. Lucas T, Berbabeu I, Araujo R, Estrada J, Barcelo B. Tumores productores de hormona de crecimiento. Acromegalia. Medicina. Abril 1989;5:1336-44.
 113. Lucas T. Acromegalia: Criterios de actividad y curación. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid.1991.
 114. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P: Clinical significance of snoring. En Saunders NA, Sullivan CE (eds): Sleep and breathing. Marcel Dekker,New York.1984;283-8.
 115. Main G, Barsey DQ, Newton RW. Successful reversal of sleep apnoea syndrome following treatment for acromegaly, confirmed by polygraphics studies. Postgrad Med J 1988;64:945-6.
 116. Marinis LD, Mancini A, Zuppi P, Anile C, Maira G. Paradoxical growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in acromegaly. Clinical correlations and prognostic value. Acta Endocrinol 1990;122:433-49.

-
117. McKeon JL, Saunders NA, Murre-Allen K et al. Urinary uric acid: creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:8-13.
 118. Mc Namara S, Grunstein R, Sullivan CE. Obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1993;48:754-64.
 119. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985;312:9-17.
 120. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-77.
 121. Mezon BJ, West P, Maclean J, Kryger MH. Sleep apnea in acromegaly. *Am J Med* 1980;69:615-8.
 122. Mickelson SA, Rosenthal LD, Rock JP, Senior BA, Fridiess ME. Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:25-30.
 123. Midgren B. Oxygen desaturation during sleep as a function of the underlying respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:43-6.
 124. Mitler MM, Hajdukovic RM, Shafor R, Hahn PM, Kripke DF. When people die: cause of death versus time of death. *Am J Med* 1987;82:266-74.
 125. Molitch ME, Russell E. The pituitary incidentaloma. *Ann Intern Med* 1990;112:925.
 126. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;21;3:597-613.
 127. Morewood DJW, Beltchetz PE, Evans C, Whitehouse C. The extratoracic airway in acromegaly. *Clin Radiol* 1986;37:243-6.
 128. Murrant NJ, Gatland DJ. Respiratory problems in acromegaly. *J Laryngol Otol* 1990;104:52-5.
 129. Nabarro JDN: Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:481-512.
 130. Nagulesparen M, Trickey R, Davies MJ et al. Muscle changes in acromegaly. *Br Med J* 1976;2:914.

-
131. Ninane V, Art G, Dachy B, Sergysels R. Polysomnography at home: a prospective, randomized study. *Eur Respir J* 1993;6 (Suppl 17):579s.
 132. Nishimura M, Yamamoto M, Yoshioka A, Akiyama Y, Kishi F, Kawakami Y. Longitudinal analyses of respiratory chemosensitivity in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1278-81.
 133. Norton PG, Dunn EV. Snoring as a risk factor for disease: an epidemiological survey. *Br Med J* 1985;291:630-2.
 134. O'Hara JA, Abuausha F, Cotter T. Experiences with octreotide in acromegaly. *Ir J Med Sci* 1993;162:40-2.
 135. Önal E, Leech JA, Lopata M. Relationship between pulmonary function and sleep-induced respiratory abnormalities. *Chest* 1985;87:437-41.
 136. Orgel B, Fleury B, Derenne J-Ph. Du ronflement au syndrome d'apnées du sommeil. *Rev Mal Respir* 1990;7:425-32.
 137. Parish JM, Shepard JW. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* 1990;97:1220-6.
 138. Partinen M, Telckivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992;15:S1-4.
 139. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol* 1987;27:649-54.
 140. Pérez-Padilla JR, West P, Lertzman M, Kryger MH. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:224-9.
 141. Pérez-Padilla JR, Slawinski E, Difrancesco LM, Feige RR, Remmers JE, Whitelaw WA. Characteristics of the snoring noise in patients with and without occlusive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:635-44.
 142. Perks W H, Hoorrocks P M, Cooper R A, et al. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J* 1980;280:894-7.
 143. Phillips BA, Berry DTR, Schmitt FA, Magan LK, Gerhardstein DC, Cook YR. Sleep-disordered breathing in the healthy elderly. Clinically significant?. *Chest* 1992;101:345-9.

-
144. Phillipson EA. Sleep apnea a major public health problem. *N Engl J Med* 1993;328:1271-3.
 145. Phillipson EA, Bowes G. Sleep disorders. En *Palate: Pulmonary diseases and disorders*. Fishman Ap McGraw Hill. New York 1982:256-73.
 146. Pickett JBE, Layzer B, Levin D et al. Neuromuscular complications of acromegaly. *Neurology* 1975;25:638-45.
 147. Polo OJ, Tafti M, Fraga J, Porkka KVK, Déjean Y, Billiard M. Why don't all heavy snorers have obstructive sleep apnea?. *Am Rev Respir Dis* 1991;-143:1288-93.
 148. Powers JS, Lichtenstein MJ, Collins JC, Krantz SB, Greene HL, Buchholz T. Serum erythropoietin in healthy older persons. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:-388-9.
 149. Prinz PN, Vitiello MV, Raskind MA, Thorpy MJ. Geriatrics: sleep disorders and aging. *N Engl J Med* 1991;323:520-6.
 150. Prowse K, Allen MB. Sleep apnoea. *Br J Dis Chest* 1988;82: 329-40.
 151. Randall RV. Acromegaly and gigantism. En: De Groot LJ, Besser GM, Cahill GF et al.(ed). *Endocrinology*. 2nd ed. WB. Saunders. Philadelphia. 1989:-330-50.
 152. Rapoport DM, Garay SM, Epstein H, Goldring RM. Hypercapnia in the obstructive sleep apnea syndrome. A reevaluation of the "Pickwickian syndrome". *Chest* 1986;89:627-35.
 153. Rauscher H, Popp W, Zwick H. Quantification of sleep disordered breathing by computerized analysis of oximetry, heart rate and snoring. *Eur Respir J* 1991;4:655-9.
 154. Redline S, Tosteson T, Boucher MA, Millman RP. Measurement of sleep-related breathing disturbances in epidemiologic studies. Assessment of the validity and reproducibility of a portable monitoring device. *Chest* 1991;-100:973-6.

-
155. Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (eds). Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders Co. Philadelphia 1994;286-300.
 156. Report of joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1988;148.
 157. Rice DH. Snoring and obstructive sleep apnea. Med Clin North Am 1991;75:1367-71.
 158. Rieu M, Girard F, Bricaire H, Binoux M. The importance of insulin-like growth factor (Somatomedin) measurements in the diagnosis and surveillance of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1982;55:147-53.
 159. Roehrs T, Conway W, Witting R et al. Sleep complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances. Am Rev Respir Dis 1985;132:520-3.
 160. Roelfsma F, Frolich M, VanDulken H. Somatomedin-C levels in treated and untreated patients with acromegaly. Clin Endocrinol 1987;26:137-44.
 161. Rubin AL, Levin SR, Bernstein RI, Tyrell JB, Noacco C, Forsham PH. Stimulation of growth hormone by luteinizing hormone releasing hormone in active acromegaly J Clin Endocrinol Metab 1973;37:160-2.
 162. Sagalés MT. Síndromes de apnea del sueño. Med Clin (Barc) 1986;86:150-1.
 163. Sánchez Planell L. Trastornos del sueño. Medicine 1986;4:2883-92.
 164. Segger J, Shapiro MS, Levin S, Schey G. Alveolar hypoventilation and daytime hypersomnia in acromegaly. Eur J Respir 1986;68:381-3.
 165. Sériès F, Cormier Y, La Forge J. Role of lung volumes in sleep apnoea-related oxygen desaturation. Eur Respir J 1989;2:26-30.
 166. Sériès F, Cormier Y, La Forge J. Influence of lung volume in sleep apnoea. Thorax 1989;44:52-7.
 167. Shepard JW. Cardiorespiratory changes in obstructive sleep apnea. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC. (eds). Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders Co. Philadelphia.1994;657-66.

-
168. Shepard JW. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin N Am* 1985;69:1243-64.
 169. Shepard JW. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1250-9.
 170. Siafakas NM, Zais D, Arapis I, Tsoukalas G, Sigalas I. Radiographic determination of total lung capacity in patients with acromegaly. *Br J Dis Chest* 1987;81:280-6.
 171. Siegel JM. Brainstem mechanics generating REM sleep. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders Co. Philadelphia.1994:125-44.
 172. Stafford N, Youngs R, Waldran J, Baer S, Randall C. Obstructive sleep apnea in association with retroesternal goitre and acromegaly. *J Laryngol Otol* 1986;100:861-3.
 173. Stoohs R, Guilleminault C. MESAN 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest* 1992;101:1221-7.
 174. Stoohs R, Guilleminault C. Investigations of an automatic screening device (MESAN) for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1990;3:823-9.
 175. Stradling JR, Lane DJ. Nocturnal hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1983;64:213-22.
 176. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85-90.
 177. Strumpf DA, Hillman RP, Hill D. The management of chronic hypoventilation. *Chest* 1990;98:474-80.
 178. Sullivan. Acromegaly, central sleep apnea and abnormally high respiratory drive. *Sleep and respiration* 1990:330-1. Wiley-liss,Inc
 179. Sullivan CE, Issa FG, Berthan-Jones M. Pathophysiology of sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE. (eds). *Sleep and breathing*. Marcel Dekker. New York.1984;299-363.

-
180. Thorner MO, Vance ML, Morvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. En:Wilson JD, Foster DW.(eds).Williams Textbook of endocrinology. 8th. WB Saunders Co. Philadelphia.1992;221-310.
 181. Tobin MJ, Cohn MA, Sackner MA. Breathing abnormalities during sleep. Arch Intern Med 1983;143:1221-8.
 182. Toppell K, Atkinson R, Whitcomb M. Lung growth in acromegaly. Am Rev Respir Dis 1973;108:1254-8.
 183. Tous G, Koutsiliers M, Bertrand G. Endocrine diagnosis of growth hormone secreting pituitary tumors. En: Secretory tumors of the pituitary gland. Black PM, Zervas NT, Ridway ECH, Martin JB(eds). Raven Press. New York. 1984;145-54.
 184. Trotman-Dickenson B, Weetman AP, Hughes JMB. Upper airflow obstruction and pulmonary function in acromegaly: relationship to disease activity. Q J Med 1991;290:527-38.
 185. Vance ML, Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Arch Intern Med 1991;151:1573-8.
 186. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea?. Ann Intern Med 1991;115:356-9.
 187. Wass JAH, Clemmons DR, Underwood LE, Barrow I, Besser GM, Van Wyk JJ. Changes in circulation somatomedin C levels in bromocriptine-treated acromegaly. Clin Endocrinol 1982;17:369-77.
 188. Weil JV. Sleep at high altitude. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC.(eds). Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders Co. Philadelphia.1989;269-75.
 189. Wide L, Bengtson C, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. Br J Haematol 1989;72:85-90.
 190. White DP. Obstructive sleep apnea. Hosp Pract 1992;27:57-78.
 191. White D. Central sleep apnea. En:Kryger M H, Roth T, Dement WC. (eds). Principles and practice of sleep medicine. 2nd edition. WB Saunders Co. Philadelphia.1994;630-41.

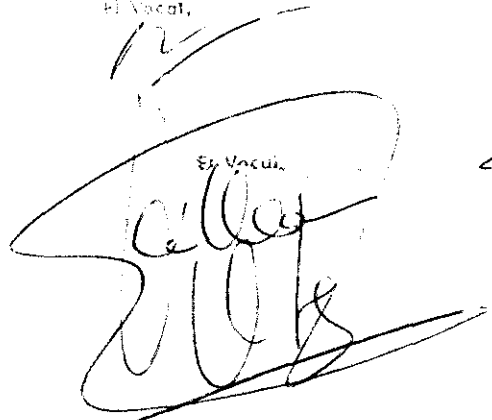
-
192. Williams G, Ball J, Lawson R, et al: Analgesic effect of somatostatin analogue in headache associated with pituitary tumors. *Br Med J* 1987;-295:247-8.
 193. Witting RM, Romaker A, Zorick FJ, Roehrs TA, Conway WA, Roth T. Night to night consistency of apneas during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:-44-6.
 194. Wognum AW, Lansdorp PM, Eaves AC, Krystal G. An enzyme-linked immunosorbent assay for erythropoietin using monoclonal antibodies, tetrameric immune complexes, and substrate amplification. *Blood* 1989;74:-622-8.
 195. Wright AD, Hill DM, Lowy C et al. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970;39:1-16.
 196. Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, Hunt LA, Flick MR. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). *Am J Med* 1979;66:573-9.
 197. Yasuma F, Kozar LF, Kimoff RJ, Bradley TD, Phillipson EA. Interaction of chemical and mechanical respiratory stimuli in the arousal response to hypoxia in sleeping dogs. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1274-7.
 198. Yildirim N, Fitzpatrick MF, Whyte KF, Jalleh R, Wightman AJA, Douglas NJ. The effect of posture on upper airway dimensions in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hipopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:845-7.
 199. Young ML, Hanson CW. Alternative to tracheostomy following transphenoidal hypophysectomy in a patient with acromegaly and sleep apnea. *Anesth Analg* 1993;76:446-9.
 200. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
 201. Ziemer D, Dickson BD. Case report: Relief of sleep apnea in acromegaly by bromocriptine. *Am J Med Sci* 1988;295:49-51.

Alteziņas Republika
Ar lauku apdzīvotību aktīvu
a. Caru...

Juņevs - Alfan. Lapašabuf.
Aptē. Cūnu skude
20. aprīl. 195

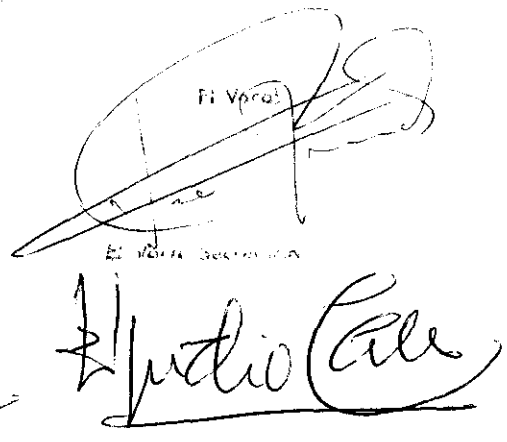
1. fona...

Es Vacui,



Handwritten signature of the first official, appearing to be 'Calle'.

Es Vacui,



Handwritten signature of the second official, appearing to be 'Indio Calle'.