

Acromegalia y apnea del sueño

J.J. Blanco Pérez^a, M.A. Blanco-Ramos^b, C. Zamarrón Sanz^c, A. Souto Fernández^a, A. Mato Mato^d y J. Lamela López^a

^aServicio de Neumología. Complejo Hospitalario Ourense. Ourense. España.

^bUnidad de Investigación. Complejo Hospitalario Ourense. Ourense. España.

^cServicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^dServicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Ourense. Ourense. España.

OBJETIVO: La acromegalia se relaciona frecuentemente con el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). El propósito de este trabajo es conocer la prevalencia del SAHS en los pacientes con acromegalia y definir las características de esta población con y sin SAHS.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudió a 17 pacientes diagnosticados de acromegalia en la provincia de Ourense (11 mujeres y 6 varones). A todos ellos se les realizó polisomnografía nocturna diagnóstica en el laboratorio del sueño, además de una determinación de hormona de crecimiento y de factor 1 de crecimiento insulina-like, y a 16 se les efectuó un estudio cefalométrico.

RESULTADOS: La edad media de los pacientes era de 58 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 52-63). La media del índice de masa corporal era de 31 (IC del 95%, 29-34) y la del perímetro del cuello, de 41 (IC del 95%, 39-43). Diez pacientes (58,8%) tenían un índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor de 10; 9 presentaban apnea obstructiva y 1, central. Del total de pacientes, 7 (5 con IAH > 10 y 2 con IAH < 10) presentaban somnolencia diurna excesiva, con un índice de Epworth superior a 10 (41,2%). Presentaban SAHS (IAH > 10 y Epworth > 10) 5 pacientes (29,4%). No se encontró relación entre un IAH mayor de 10 y actividad hormonal ($p = 0,082$). Los sujetos con IAH mayor de 10 presentaban un valor medio de hormona de crecimiento de 4,8 (IC del 95%, 0,5-9) y en aquellos con IAH menor de 10 dicho valor era de 12 (IC del 95%, 2-27). Estaban tratados con análogos de la somatostatina el 50% de los pacientes, de los cuales la mitad presentaba apnea ($p = 0,302$). El estudio completo de las cefalometrías no evidenció diferencia en relación con la presencia de apneas.

CONCLUSIONES: Encontramos una alta prevalencia de apnea del sueño (58,8%) y de síndrome de apnea del sueño (29,4%), y fue una rareza la presencia de apneas centrales. No encontramos relación entre actividad hormonal y la presencia de SAHS. Los pacientes tratados con análogos de la somatostatina presentaban la misma incidencia de SAHS que los no tratados. Ningún parámetro de cefalometría resultó discriminador.

Palabras clave: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Cefalometría. Acromegalia.

Acromegaly and Sleep Apnea

OBJECTIVE: Acromegaly is often associated with sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS). The purpose of this study was to understand the prevalence of SAHS in patients with acromegaly and define the characteristics of acromegalic patients with and without SAHS.

PATIENTS AND METHODS: The study enrolled 17 patients (11 women and 6 men) residing in the province of Ourense, Spain, who were diagnosed with acromegaly. All patients underwent overnight polysomnography in a sleep laboratory. In addition, growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels were assessed. Sixteen of the patients underwent cephalometric study.

RESULTS: The average age of the patients was 58 years (95% confidence interval [CI], 52-63). The average body mass index was 31 (95% CI, 29-34) and average neck circumference was 41 (95% CI, 39-43). Ten patients (58.8%) had an apnea-hypopnea index (AHI) greater than 10. Nine had obstructive apnea and one had central apnea. Seven (5 with an AHI>10 and 2 with an AHI<10) reported excessive daytime sleepiness with Epworth scores greater than 10 (41.2%). Five patients (29.4%) were diagnosed with SAHS (AHI>10 and Epworth>10). No correlation was found between an AHI greater than 10 and hormonal activity ($P=0.082$). The mean growth hormone level for patients with an AHI greater than 10 was 4.8 (95% CI, 0.5-9) and the mean for those with an AHI less than 10 was 12 (95% CI, 2-27). Fifty percent of the patients were treated with a somatostatin analog and half of those treated exhibited apnea ($P=0.302$). No cephalometric differences related to the presence of apneas were found.

CONCLUSIONS: We found a high prevalence of sleep apneas (58.8%) and SAHS (29.4%), and central apneas were rare. We found no correlation between hormone activity level and the presence of SAHS. The incidence of SAHS was the same in somatostatin analog treated and untreated patients. Cephalometric variables did not distinguish between acromegalic patients with and without SAHS.

Key words: Sleep apnea-hypopnea syndrome. Cephalometry. Acromegaly.

Estudio cefalométrico financiado por GASMEDI, S.A.

Correspondencia: Dr. J.J. Blanco Pérez.
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Ourense.
Ramón Puga, 52-56. 32005 Ourense. España.
Correo electrónico: xosej@tiscali.es

Recibido: 11-11-2003; aceptado para su publicación: 17-2-2004.

Introducción

El síndrome de apnea del sueño es un trastorno frecuente, que afecta al 2% de las mujeres y al 4% de los varones de edad adulta. Produce somnolencia diurna excesiva y otros síntomas como cefalea y cambio del ca-



Fig. 1. Cefalometría con medidas realizadas con las líneas y los puntos de referencia de los ángulos NS-Ba, SNA, SNB, NL-NSL, ML-NSL y ML-NL. Ángulo NS-Ba: ángulo que forman la silla y el nasión con la silla y el punto más bajo anterior del foramen *magnum*; NL: línea nasal; ML: línea mandibular; NSL: espina nasal; ángulo SNA: ángulo formado entre la silla turca, el nasión y punto A (subespinal) del maxilar superior; ángulo SNB: ángulo entre la silla turca, el nasión y la parte anterior del cuerpo de la mandíbula.

rácter, y se acompaña de complicaciones cardiovasculares. Sin la presencia de somnolencia diurna, el índice de apneas-hipopneas (IAH) es mayor de 5 en un 24% de los varones y un 9% de las mujeres de entre 30 y 60 años de edad¹. Un estudio en España mostró una prevalencia del 19% en los varones y del 15% en las mujeres con IAH superior a 5, y la prevalencia del síndrome de apnea-hipopneas del sueño (SAHS; IAH > 10 más somnolencia diurna) fue del 3,5% en los varones y del 3% en las mujeres².

La acromegalia, por el contrario, es una enfermedad infrecuente que afecta por igual a ambos sexos y tiene una prevalencia que oscila entre 38 y 60 casos por 1.000.000 de habitantes^{3,4}. Se produce por un exceso de hormona de crecimiento, somatotropina (GH), en adultos, causado por un adenoma hipofisario que conduce a un desarrollo insidioso de rasgos faciales toscos, proliferación ósea e hinchazón de tejidos blandos⁵. Un buen número de publicaciones han descrito la asociación frecuente entre apnea del sueño y acromegalia⁶⁻⁹. La mayor parte de los pacientes con acromegalia y apnea del sueño tienen apneas obstructivas, pero también se han observado apneas centrales, que constituyen el 34% en una de las revisiones de la enfermedad⁸. Se considera que existe relación entre los cambios craneofaciales y la presencia y gravedad de la apnea^{10,11}.

La relación entre la actividad de la acromegalia y la apnea del sueño ha sido motivo de controversia entre algunos autores, ya que unos aprecian relación^{6,7,9} mientras que otros no encuentran ninguna⁸. Por otra parte, diversos trabajos apuntan a una respuesta favorable de la apnea del sueño al tratamiento hormonal con análogos de la somatostatina^{11,12}. Aparte de poder determinar la prevalencia de apnea del sueño en nuestros pacientes con acromegalia, el interés por conocer las características desde el punto de vista de la relación de la apnea con el control hormonal de la enfermedad y los parámetros cefalométricos nos condujo a realizar este estudio.

Pacientes y métodos

A los 17 pacientes con acromegalia diagnosticados desde 1982 y controlados por el Servicio de Endocrinología se les realizó un estudio polisomnográfico nocturno. En el caso de 4 pacientes que estaban en tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) por presentar un SAHS grave, ésta se retiró una semana antes de efectuar dicho estudio. Se excluyó del estudio a una paciente a la que se había diagnosticado de SAHS antes de que se le diagnosticara de acromegalia, y otros 3 pacientes habían fallecido, uno de ellos por embolia pulmonar en el contexto de una fractura de fémur y los otros 2 por sendos accidentes cerebrovasculares.

Estudio polisomnográfico

El sueño se registró mediante 2 canales de electroencefalograma (C4-A1, C3-A2), electrooculograma y electromiograma submentoniano. Se registró el flujo oronasal mediante termistor, los movimientos torácicos y abdominales mediante bandas de mercurio y la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría (oxímetro Ohmeda Biox 3740). Se registraron además el electrocardiograma y los movimientos de las extremidades inferiores. Todos los registros se analizaron manualmente, tanto las fases de sueño como la determinación de apneas e hipopneas. La apnea se definió como el cese de flujo aéreo superior a 10 s (apnea obstructiva si se mantenía un esfuerzo respiratorio visible en el registro de las bandas y apnea central si desaparecía tal esfuerzo). La hipopnea se definió como una disminución apreciable en la amplitud del flujo aéreo de más de 10 s, acompañada de una desaturación igual o superior al 3% y/o un *arousal* definido según los criterios de la American Sleep Disorders Association¹³. A todos los pacientes se les cuantificó la somnolencia mediante la escala de Epworth¹⁴. El diagnóstico de síndrome de apnea del sueño lo realizamos cuando había un IAH mayor de 10 y somnolencia diurna significativa, valorada como una puntuación superior a 10 en la escala de Epworth.

Control hormonal

Si bien la verdadera remisión de la acromegalia precisa un control de secreción de 24 h, consideramos no controlada la enfermedad cuando hay una respuesta anormal de GH al estímulo con glucosa o concentraciones basales de factor 1 de crecimiento insulina-like y de GH mayores de 2 ng/ml, y/o de factor 1 de crecimiento insulina-like superior a 389 ng/ml, pues éste refleja la producción de GH⁸. Se realizó a todos los pacientes la determinación de GH mediante método inmunológico enzimoluminiscente no competitivo de doble anticuerpo (Immulate[®]) y el factor 1 de crecimiento insulina-like usando el método inmunoradiométrico tras extracción en alcohol-ácido.

TABLA I
 Datos antropométricos y hormonales de los pacientes con y sin apnea del sueño

	Apnea (n = 10)	Sin apnea (n = 7)	P
Varón:mujer	5:6	4:2	0,402
Edad media (años)	51 (IC del 95%, 43 a 60)	61 (IC del 95%, 54 a 68)	0,088
IMC (kg/m ²)	33 (IC del 95%, 29 a 36)	30 (IC del 95%, 24 a 36)	0,475
CC (cm)	43 (IC del 95%, 41 a 45)	40 (IC del 95%, 36 a 43)	0,109
GH (ng/ml)	4,84 (IC del 95%, 0 a 27,9)	12,9 (IC del 95%, 0,5 a 9,1)	0,088
IGF-1 (ng/ml)	322 (IC del 95%, 184 a 460)	577,6 (IC del 95%, 253 a 901)	0,252
Pico (ng/ml)	16,4 (IC del 95%, 9,2 a 23,6)	43,6 (IC del 95%, 4,4 a 82,8)	0,315
Acromegalia activa	2 (20%)	3 (42,9%)	0,314
Epworth > 10	5 (50%)	2 (28,6%)	0,354
Tratamiento con análogos	4 (40%)	4 (66,7%)	0,302
Cirugía	9 (90%)	4 (66,7%)	0,304

Apnea: índice de apnea-hipopnea > 10; CC: circunferencia del cuello; GH: hormona de crecimiento; IC: intervalo de confianza; IGF-1: factor 1 de crecimiento insulina-like; IMC: índice de masa corporal; pico: máximo nivel durante la evolución de la acromegalia;

Cefalometría

A 16 pacientes se les realizó una telerradiografía lateral de cráneo en bipedestación mediante cefalostato Siemens Orthocceph según la técnica de Riley et al¹⁵, manteniendo el plano que va del conducto auditivo externo a la parte inferior de la órbita paralelo al suelo. Se midieron los índices de partes óseas y de partes blandas, digitalizadas con escáner Epson GT-12.000 a 600 ppp (0,00423 mm/punto). La medición se realizó con un *software* especializado en la medición digital lineal y angular, y las capacidades se verificaron en el Laboratorio Oficial de Metrología de Galicia, según los puntos de referencia de medición habituales¹⁶ (fig. 1).

Análisis estadístico

La recogida de datos se efectuó con el programa EpiInfo 2002 y el análisis estadístico posterior con SPSS 10.0. Se realizó un análisis descriptivo habitual; para la comparación de variables categóricas se usó la prueba exacta de Fisher, y la de la U de Mann-Whitney se empleó para la comparación de medias entre diferentes grupos. Se fijó en un 0,05% el grado de significación.

Resultados

La revisión incluye a todos los pacientes diagnosticados de acromegalia en nuestro hospital después de 1982 y que están en seguimiento por el Servicio de Endocrinología. La prevalencia de acromegalia en la provincia de Ourense, con aproximadamente 350.000 habitantes, se sitúa en 45 casos por 1.000.000 de habitantes^{3,4}. Componen la muestra estudiada 11 mujeres y 6 varones con una media de edad de 58 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 52-63), de índice de masa corporal de 31,8 kg/m² (IC del 95%, 29-34) y de perímetro del cuello de 41 cm (IC del 95%, 39-43). No existían diferencias significativas en la presencia de apnea en función del sexo ni de la edad, pero sí por lo que se refiere al perímetro del cuello, que era mayor en los varones (p = 0,002). El IAH se situó en una media de 25 (IC del

95%, 10-39), con una mediana de 13. De los 17 casos estudiados, el IAH era mayor de 10 en 10 pacientes (58,8%), de los cuales en 9 el tipo de apneas era de carácter obstructivo y en 1 caso era central. La somnolencia diurna era excesiva en 5 de ellos (29,4%), valorada con una puntuación en la escala de Epworth superior a 10. La actividad hormonal estaba por encima de 2 ng/ml en 5 pacientes (29,4%), con una media de 7,70 (rango: 2,4-13). No se encontró relación entre la presencia de un IAH mayor de 10 y la actividad hormonal (medias de GH), ya que los sujetos con IAH inferior a 10 presentaban una GH media de 12 (IC del 95%, 2-27) y en aquellos con IAH mayor de 10 la GH media era de 4,8 (IC del 95%, 0,5-9); de hecho, sólo 2 pacientes con IAH mayor de 10 mostraban actividad de la enfermedad. Estaban tratados con análogos de la somatostatina el 50% de los pacientes, de los cuales la mitad presentaba apnea (p = 0,302) (tabla I). La somnolencia no se relacionó de manera significativa con la actividad hormonal (p = 0,280) ni con el número de *arousals* (p = 0,471), y tampoco con la presencia de apnea (p = 0,421) (tabla II).

Como se puede apreciar en la tabla III, en ningún caso se estableció una diferencia significativa por lo que se refiere a las medidas de partes blandas y a las medidas óseas en función de la presencia de SAHS, que se comportó de forma similar en ambos grupos.

Discusión

Fue Marie quien en 1876 describió por primera vez la acromegalia como entidad clínica¹⁷. Diez años más tarde, Roxburgh y Collis describieron la presencia de excesiva somnolencia diurna en los casos de acromegalia, y Chappell y Booth¹⁷ observaron obstrucción de la vía aérea superior asociada a dicha enfermedad, pero no fue hasta la década de los setenta cuando Laroche et al¹⁸ describieron la asociación entre apnea del sueño y acro-

TABLA II
Características del estudio polisomnográfico y puntuación en la escala de Epworth

	Apnea (n = 10)	Sin apnea (n = 7)	p
Sueño rápido (estadios 1 y 2)	79% (IC del 95%, 70 a 87)	67% (IC del 95%, 56 a 77)	0,109
Sueño lento (estadios 3 y 4)	7% (IC del 95%, 3 a 12)	15% (IC del 95%, 6 a 24)	0,109
Sueño REM	12% (IC del 95%, 7 a 17)	15% (IC del 95%, 11 a 19)	0,536
Arousals	133 (IC del 95%, 81 a 185)	55 (IC del 95%, 34 a 77)	0,01
IAH	41 (IC del 95%, 22 a 60)	3 (IC del 95%, 0 a 6)	0,0001
CT ₉₀	9 (IC del 95%, 2 a 17)	0	0,014
Epworth > 10	5 (31%)	2 (12%)	0,423

IAH: índice apneas-hipopneas; IC: intervalo de confianza; CT₉₀: % tiempo Sat O₂ < 90; REM: movimiento ocular rápido (*rapid eye movement*).

TABLA III
Parámetros esqueléticos de pacientes con y sin apnea

	Apnea (n = 10)	Sin apnea (n = 7)	p
Ángulo NS-Ba	127,9 ± 5,5	129,9 ± 7,4	0,336
Ángulo SNA	82,9 ± 4,1	78,8 ± 3,6	0,189
Ángulo SNB	82,5 ± 6,1	77,9 ± 3,3	0,189
NL-NSL	8,2 ± 4,7	5,5 ± 7	0,463
ML-NSL	35 ± 11,1	37,6 ± 8	0,867
ML-NL	26,8 ± 10	32 ± 14	0,536
Ángulo de la silla	121,4 ± 6,7	126,7 ± 7,6	0,152
Ángulo articular	145 ± 12,5	144,6 ± 9	0,955
Ángulo goniano	129,2 ± 8,7	126,5 ± 6,5	0,613
Go-Gn-Sn	395,7 ± 10,4	397,9 ± 7,9	0,779
Eje facial	90,9 ± 7	85,1 ± 8,4	0,189
Profundidad facial	92 ± 5,9	89,9 ± 1,6	0,573
Profundidad maxilar	91,6 ± 3,5	89,7 ± 3,5	0,573
Plano mandibular	26,4 ± 10,5	24,8 ± 6,2	0,662
Arco mandibular	33,1 ± 10,9	30,7 ± 5,4	0,491
Profundidad del paladar blando	39 ± 4,7	38,9 ± 4,6	0,536
Profundidad faríngea funcional	32,9 ± 4,5	32,6 ± 4,4	0,955

Ángulo SNA: ángulo formado entre la silla turca, el nasión y el punto A (subespinal) del maxilar superior; ángulo SNB: ángulo entre la silla turca, el nasión y la parte anterior del cuerpo de la mandíbula; ángulo NS-Ba: ángulo que forman la silla y el nasión con la silla y el punto más bajo anterior del foramen *magnum*; Go-Gn-Sn: ángulo formado entre el gonión, el gnation y la espina nasal; NL: línea nasal, ML: línea mandibular; NSL: espina nasal.

megalía. La mortalidad de la acromegalia no tratada o parcialmente tratada es aproximadamente el doble de la esperada para sujetos sanos de la misma edad en relación con la patología cardiovascular, y se señala a la apnea del sueño como posible mecanismo¹⁹.

La prevalencia de la acromegalia se ha estimado entre 38 y 60 casos por 1.000.000 de habitantes. Así pues, para nuestra población, consideramos que la muestra de 17 pacientes que estudiamos es representativa de esta patología en nuestro medio. El síndrome de apnea del sueño, entendido como un IAH mayor de 10 acompañado de somnolencia excesiva (Epworth > 10), constituyó el 29,4%, y el total de casos con apnea del sueño, independientemente de los síntomas, el 58%; cifras algo superiores a las comunicadas en el mayor estudio de prevalencia realizado hasta la fecha, en el que Rosenow et al²⁰, tras estudiar a 54 pacientes con acromegalia tratada, mostraban cómo 21 (39%) tenían apnea del sueño (los estudios de sueño se habían efectuado con MESAN-IV y se estableció el diagnóstico con un índice de

desaturaciones > 10/h). Grunstein et al⁸ hallaron mayor prevalencia de apnea, sin especificar el grado de somnolencia, al estudiar a 53 pacientes con acromegalia y observaron que el 60% de los pacientes con dicha enfermedad no seleccionados y el 93% de los remitidos con sospecha de SAHS tenían apnea del sueño, entendida como un IAH mayor de 5; en los pacientes descritos por estos autores, la presencia de apnea del sueño se asociaba con mayor edad, pero no con la obesidad. Nuestros pacientes con acromegalia y SAHS tenían mayor edad, peso y perímetro del cuello que los pacientes con acromegalia sin SAHS, pero esta diferencia no era significativa. El índice de masa corporal medio de los pacientes con SAHS y acromegalia era de hecho similar al de los pacientes diagnosticados de síndrome de apneas obstructivas del sueño en nuestra unidad (media de 32 kg/m²). Apreciamos menor diferencia en cuanto al sexo, ya que la relación varón:mujer con SAHS fue de 1:1 en los casos de acromegalia, mientras que en los pacientes con SAHS sin acromegalia fue de 10:1.

Los primeros estudios sobre apnea y acromegalia indicaban que la macroglosia era un importante factor etiológico al estrechar la hipofaringe, si bien estudios con endoscopia realizada durante períodos apneicos no lo probaron²¹. Más recientemente otros autores conceden mayor importancia a los cambios craneofaciales; el mayor crecimiento vertical o dolicofacial conduciría a la rotación de la mandíbula y, en consecuencia, a la retroposición de la lengua y a la obstrucción, que explicarían por qué no todos los pacientes con acromegalia tienen apneas durante el sueño¹². En nuestra revisión no se hallaron diferencias relevantes respecto a los parámetros óseos entre los 2 grupos, con apnea o sin apnea, y queda por ver qué puede aportar la tomografía computarizada realizada a todos los pacientes y actualmente en fase de análisis.

La apnea central fue excepcional en nuestro grupo, a diferencia de los hallazgos de Grunstein et al⁸, quienes observaron una alta tasa de apnea central (34%), que explican por la anomalía del control respiratorio mostrada por un valor inferior de la presión de anhídrido carbónico en vigilia y una mayor respuesta ventilatoria en el grupo de apnea central, hipótesis sustentada en una desinhibición del control respiratorio al faltar el efecto inhibitorio de la somatostatina.

Por otra parte, se ha descrito una respuesta favorable del SAHS tras el tratamiento hormonal de la acromegalia desde que en 1986 Chanson et al²² demostraron en un paciente una disminución del 50% del número de apneas tras 6 días de tratamiento con el análogo de la somatostatina octreótida. También Grunstein et al¹⁷ estudiaron prospectivamente el efecto del tratamiento con octreótida durante 6 meses en 10 pacientes (4 con apnea central y 6 con apnea obstructiva), todos los cuales experimentaron una mejoría. En un estudio más reciente con 14 pacientes¹³, 8 con un IAH mayor de 5, cuando se les valoró después de 6 meses de tratamiento con octreótida, mejoraron tanto el IAH como las concentraciones de GH y factor 1 del crecimiento insulina-like, así como diversos índices cefalométricos como las distancias mandíbula-hioides y valleculea-lengua; por otra parte, se apreció una relación entre la reducción de la GH y de IAH. Los autores de ese estudio concluían recomendando la utilización de octreótida antes de la cirugía, dada además la dificultad de usar CPAP tras la cirugía transesfenoidal.

Nuestra revisión, de carácter no prospectivo, no mostró relación entre la actividad hormonal y el IAH, y tampoco se apreció relación entre este índice y el tratamiento con análogos de la somatostatina. De hecho, los 4 pacientes que estaban con CPAP continuaron precisándola y un quinto la necesitó durante el tiempo del estudio. En nuestros pacientes, la excesiva somnolencia diurna no se relacionaba con la actividad hormonal, a diferencia de lo apuntado por Rosenow et al²⁰, y tampoco con la presencia de apnea y número de *arousals*. Es posible que la diferencia en el tiempo de evolución desde el diagnóstico de acromegalia sea importante para presentar SAHS, pero en un grupo reducido y heterogéneo como el nuestro no se pudo demostrar. Si bien todos los pacientes diagnosticados de SAHS a quienes se

prescribió CPAP habían sido remitidos desde consulta de endocrinología ante la presencia de síntomas indicativos del síndrome, a tenor de la alta prevalencia de apnea en los pacientes acromegálicos, la trascendencia clínica y de pronóstico hace que se puedan beneficiar de un tratamiento con CPAP antes de presentar síntomas, por lo que nos parece aconsejable efectuar un estudio poligráfico o polisomnográfico a todo paciente con acromegalia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skratrud J, Weber S, Bard S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
2. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
3. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980;12:71-9.
4. Bengtsson BA, Eden S, Ernst I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 1988;223:327-35.
5. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-97.
6. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, et al. Sleep apnea in acromegaly. *Br Med J* 1980;280:894-7.
7. Hart TB, Radow SK, Blackard WG, St. George Tucker H. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985;145:865-6.
8. Grunstein RR, Ho K, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;115:527-32.
9. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostálová S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest* 2000;23:515-9.
10. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandeburg U. Obstructive sleep apnea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J* 1999;14:196-202.
11. Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:477-83.
12. Grunstein RR, Ho K, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994;121:478-83.
13. American Sleep Disorders Association. The Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:174-84.
14. Johns MW. A new method of measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
15. Riley R, Powell N, Guilleminault C. Cephalometrics roentgenograms and computerized tomographic scans in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1986;9:514-5.
16. Suárez D. Prácticas de ortodoncia. Grafimov Ediciones, 1991.
17. Grunstein R. Endocrine and metabolic disturbances in obstructive sleep apnea. En: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and breathing*. New York: Marcel Dekker, 1994; p. 449-91.
18. Laroche C, Festal G, Poenaru S, et al. Une observation de respiration ériodique chez une acromégalie. *Ann Med Intern* 1976;127:381-5.
19. Wright AD, Hill DM, Lowy C, et al. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970;39:1-16.
20. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szeliés B, Hilgers RD, Winkelmann W, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol* 1996;45:563-9.
21. Cadieux R, Kales A, Santen R, Bixler E, Gordon R. Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:18-22.
22. Chanson P, Timsit J, Benoit O, et al. Rapid improvement in sleep apnea of acromegaly after short term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet* 1986;2:1270-1.