



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ

**“ PREVALENCIA DE SÍNDROME DE APNEA- OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN
PACIENTES CON ACROMEGALIA Y SU CORRELACIÓN BIOQUÍMICA ”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

DR. LUIS ALEJANDRO JASSO JIMÉNEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DR. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

CO-TUTOR:

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

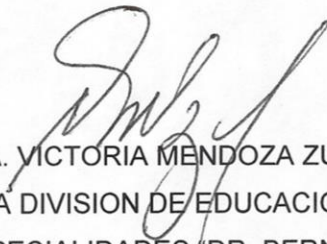


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI




DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI


DR. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA
ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI


DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 (15 034
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2 17082**

FECHA **Miércoles, 06 de mayo de 2020**

M.C. Baldomero Jose Gregorio Gonzalez Virla

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE SÍNDROME DE APNEA-OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA Y SU CORRELACIÓN BIOQUÍMICA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2020-3601-046

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al termino de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

ÍNDICE

1. Resumen.....	5
2. Marco teórico.	8
3. Planteamiento del problema.....	17
4. Justificación.....	17
5. Pregunta de investigación.....	17
6. Hipótesis.....	18
7. Objetivos.....	18
8. Pacientes y métodos.....	18
9. Diseño del estudio.....	18
10. Criterios de selección.....	19
11. Tamaño de la muestra y análisis estadístico.....	19
12. Definición de variables.....	20
13. Aspectos éticos.....	26
14. Resultados.....	27
15. Discusión.....	30
16. Conclusión.....	33
17. Bibliografía.....	33
18. Anexos.....	37

RESUMEN

Introducción: La acromegalia es una enfermedad rara con una incidencia anual que varía con el tipo de población estudiada con una media de 3 a 7 casos por 1 millón de personas, y una prevalencia de 60-134 por millón.¹⁻² Los trastornos respiratorios representan casi el 25% de la mortalidad por acromegalia con un riesgo de mortalidad tres veces mayor.^{1,3} En nuestro país no existen estudios que indiquen la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con acromegalia, así como su correlación con la actividad bioquímica. Estudiar a esta población puede ayudar a desarrollar modelos predictivos para neumopatía en pacientes con acromegalia y conocer su impacto en la morbi mortalidad.

Objetivo: Determinar la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con diagnóstico de Acromegalia del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS. Así mismo determinar la asociación con la actividad bioquímica y otros factores de riesgo.

Pacientes y métodos: Estudio probabilístico de casos consecutivos. Se revisaron expedientes de pacientes con acromegalia tratados en la clínica de Acromegalia del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI IMSS, que presente dos o más categorías positivas en el cuestionario de Berlín los cuales serán enviados a valoración por el servicio de neumología para realización de polisomnografía.

Análisis estadístico: En el análisis de datos se realizará estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central y dispersión. Variables cualitativas se determinarán porcentajes y frecuencias. Para establecer asociación entre las variables cualitativas se utilizará prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para comparar variables cuantitativas se utilizará prueba T o U de Mannwhitney de acuerdo con la distribución de los datos. Para establecer significancia estadística se utilizará un p menor de .05, se utilizará paquete estadístico STATA vs 16 o SPSS versión 17

Resultados: Se incluyeron un total de 50 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de los cuales 21 fueron mujeres (42%) y 29 hombres (58%) con una media de edad de 50.94 ± 13.09 . De los cuales, 10 (20%) presentaron un estudio de polisomnografía compatible con SAOS. La asociación de la media de Índice de apnea hipopnea (IAH) con las variables bioquímicas de media de GHBasal (p 0.4984), media IGF-1 (p 0.7015) y media de IGF-1 Index (p 0.4888), no mostraron significancia estadística. Los antecedentes y características de la enfermedad tales como el IMC (p 0.4141), peso (p 0.7507), tiempo de evolución (0.9867) y edad (p 0.3848) no se asociaron estadísticamente con el IAH.

Conclusiones: Los datos obtenidos en nuestro estudio demuestran que la prevalencia de SAOS en pacientes pertenecientes a HE CMN SXXI con acromegalia es del 20 %, menor a la reportada en otros estudios. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de SAOS y la actividad bioquímica al momento del diagnóstico

PREVALENCIA DE SÍNDROME DE APNEA- OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA Y SU CORRELACIÓN BIOQUÍMICA.

MARCO TEORICO

Introducción

La acromegalia es una enfermedad rara con una incidencia anual que varía con el tipo de población estudiada con una media de 3 a 7 casos por 1 millón de personas, y una prevalencia de 60-134 por millón.¹⁻² El diagnóstico de esta enfermedad se realiza con la determinación de niveles de IGF-1 en aquellos pacientes con presencia de manifestaciones clínicas típicas o en aquellos que estén asociados a condiciones como síndrome de apnea del sueño, diabetes mellitus tipo 2, artritis debilitante, síndrome del túnel del carpo, hiperhidrosis e hipertensión.^{1,3}

Las complicaciones más comúnmente asociadas con la acromegalia incluyen enfermedades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas que se encuentran entre las principales condiciones clínicas responsables del aumento de la mortalidad asociada con la enfermedad.

La enfermedad cardiovascular es la comorbilidad más prevalente y representa hasta el 80% de las complicaciones en pacientes con acromegalia e históricamente se informa que contribuye a casi el 50% de las muertes.⁴

Los trastornos respiratorios representan casi el 25% de la mortalidad debido a la acromegalia, con un riesgo de mortalidad tres veces mayor.^{5,6} Los altos niveles de la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) conducen hipertrofia de tejidos blandos y huesos en pacientes con acromegalia. Estas lesiones pueden provocar estenosis de las vías respiratorias, y los pacientes a menudo desarrollan síndrome de apnea / hipopnea obstructiva del sueño (SAOS). El SAOS puede disminuir la calidad de vida de los pacientes con acromegalia y aumentar la dificultad de intubación traqueal durante la inducción anestésica.⁷

Complicaciones metabólicas, principalmente trastornos de la glucosa y el metabolismo de los lípidos, frecuentemente se asocian con acromegalia y representan factores de riesgo complementarios para el aumento de la mortalidad

cardiovascular. Los trastornos del metabolismo de la glucosa incluyen diabetes mellitus (DM), intolerancia a la glucosa (IGT) y glucosa alterada en ayuno (IFG). La prevalencia de estos trastornos en la homeostasis de la glucosa aún no está clara, difieren ampliamente entre estudios y van del 19% al 56% para DM del 6% al 45% para IGT y del 7% al 22% para IFG.⁸

Los trastornos en el metabolismo de los lípidos incluyen principalmente disminución del colesterol HDL, con una prevalencia que oscila entre 33% y 40%, e hipertrigliceridemia, con una prevalencia que va desde 39% a 47%, respectivamente, mientras que la incidencia de la hipercolesterolemia es similar a la población general.⁹

El plazo entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico es de 12 años. Un enfoque terapéutico multimodal (combinando cirugía, tratamiento médico y posiblemente radioterapia) a menudo es necesaria para controlar la enfermedad. De hecho, la cirugía es curativa en 80 a 90% de los casos de microadenoma y menos del 50% en casos con macroadenomas. Cuando la cirugía es incompleta los análogos de somatostatina constituyen el tratamiento médico de primera línea: lanreotide y octreotide, inhiben la secreción de GH con la misma eficiencia y disminuyen el volumen tumoral en el 30% de los pacientes tratados.¹⁰

Síndrome de apnea obstructiva del sueño y acromegalia

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad crónica caracterizada por episodios frecuentes de colapso de la vía aérea superior durante el sueño y que puede llevar a complicaciones severas.¹¹

El primer informe de somnolencia diurna y SAOS en pacientes con acromegalia apareció en 1896 por Roxburgh F, Collins.¹²

La apnea del sueño, considerada al tener al menos 10 o cinco episodios de apnea / hipopnea que dura al menos 10 segundos de cada hora de sueño, se clasifica como central debido a la interrupción de los movimientos de respiración, u obstructivo, debido al estrechamiento de las vías respiratorias superiores. Una combinación de estas dos condiciones conduce a la apnea mixta del sueño. La

apnea central del sueño es conocida pues dependerá de las alteraciones del sistema no conductual que controla la ventilación, como se ve en varios trastornos neurológicos y cardiovasculares. Este se caracteriza por eventos de apnea repetida que ocurren durante el sueño sin ventilación asociada al esfuerzo. Grunstein y col. señalaron que hasta un tercio de los pacientes con acromegalia desarrollaron apnea del sueño central en asociación con el tipo obstructivo.¹³

La prevalencia de acromegalia y SAOS se reporta en diversas series entre 45-80%. Sin embargo, los resultados obtenidos en el estudio C.O.M.E.T.A (2007) sugieren una menor prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con acromegalia en comparación a lo reportado en la literatura.^{14,15}

Weiss y col. documentaron en pacientes con acromegalia una prevalencia de apnea del sueño en el 75% , ronquidos en 78%, sueño fragmentado en 60%, somnolencia durante el día en 51% y somnolencia matutina y dolor de cabeza matutina en el 16% de los casos.¹⁶

La acromegalia altera la estructura, elasticidad y función de todo el aparato respiratorio. Presentan remodelación de huesos y tejidos blandos, condicionan hipertrofia y contracción que pueden predisponer el colapso en las vías aéreas superiores y causar trastornos de respiración y síndrome de apnea del sueño.¹⁷

Los pacientes con acromegalia desarrollan tórax en forma de barril debido a cambios en la morfología vertebral y costal. Los cuerpos vertebrales se agrandan y alargan debido a la aposición ósea perióstica, mientras que los discos intervertebrales se engrosan a nivel cervical y lumbar y adelgazan en la región torácica, lo que resulta en desarrollo de cifosis. Las epífisis de las uniones osteocondrales no se cierran y las costillas se vuelven alargadas y divergentes. Las uniones costocondrales pueden incluso llegar a ser prominentes y agrandadas, dando así un típico aspecto en rosario. Estos reordenamientos anatómicos alteran la mecánica del tórax elástico y notablemente perjudican la activación muscular inspiratoria, que se ve agravada por debilidad / emaciación muscular asociada con acromegalia.¹⁸

El SAOS también se asocia con los cambios craneofaciales típicos observados en la acromegalia; como obstrucción nasal, hipertrofia adenoidea, retrognatia y

macrogllosia, todo lo cual dificulta el flujo de aire a través de las vías respiratorias superiores y favorece la presencia de esta entidad.^{4,19}

Alteraciones óseas y musculares pueden deteriorar la contracción de los músculos intercostales, escaleno y diafragma y, por lo tanto, perjudicar el acto fisiológico de la respiración. Una prueba indirecta de la disfunción del músculo respiratorio se observa en el estudio de Landelli et al. mostrando que la mayoría de los pacientes con acromegalia alcanzan niveles subnormales de fuerza muscular respiratoria, ya sea inspiratoria o espiratoria. El tiempo inspiratorio suele ser más corto y, en consecuencia, la frecuencia respiratoria puede aumentar. Como en varios trastornos neuromusculares, información aferente no vagal proveniente de cualquiera de los músculos respiratorios débiles o la caja torácica rígida puede actuar centralmente para terminar la respiración y acelerar el patrón respiratorio. La observación de los autores de una quimioreactividad normal de los músculos de las vías respiratorias es consistente con el papel normal de los factores centrales y el efecto predominante de la fuerza muscular reducida en el entorno de la respuesta respiratoria observada.²⁰

La relevancia de los volúmenes pulmonares y la relación ventilación / perfusión es crucial en la patogenia de los trastornos respiratorios. Los pacientes con acromegalia desarrollan una capacidad pulmonar total aumentada. Esta anomalía fue originalmente observada en radiografías de tórax y posteriormente confirmado en espirometría y estudios de pletismografía.²¹

Brody y col. encontraron que el volumen pulmonar es el doble de lo normal en cinco de seis hombres con acromegalia, y sugirió que este aumento se debió principalmente a hipertrofia de tejido intersticial; capacidad pulmonar total aumenta en el 81% de los hombres y el 56% de las mujeres, el 36% con estrechamiento de vías respiratorias pequeñas, y el 26% con estrechamiento de la vía aérea superior. El ochenta por ciento de los pacientes examinados por Luboshitzky et al. tenían hipoxemia subclínica; presión parcial de oxígeno en sangre arterial osciló entre 58 y 90 mm Hg, mientras que cuatro de cinco pacientes sometidos a perfusión pulmonar mostraron defectos en la perfusión. Se informó aumento de la capacidad vital en el 34% de los pacientes, obstrucción del flujo aéreo superior en el 50%, e

hipoxemia nocturna en el 23% de los casos.²² La hipoxemia crónica causada por SAOS también puede inducir hipertensión, anormalidades de tolerancia a la glucosa y miocardiopatía, lo que a su vez resulta en un aumento de la mortalidad a largo plazo entre estos pacientes.⁷

Donnelly y col. reportaron valores de distensibilidad pulmonar y capacidad de difusión similar a las observadas en sujetos control, una variación significativa con informes anteriores, sin embargo, ellos observaron que la capacidad de difusión por unidad de volumen alveolar fue significativamente menor que en los controles, y por lo tanto interpretó estos resultados como consecuencia de un aumento del número de alvéolos en lugar de su sobrecrecimiento.²³

El papel de la duración de la enfermedad y la actividad en los trastornos pulmonares también ha sido analizado de manera similar. El volumen pulmonar y el estrechamiento de las vías aéreas intratorácica y extratorácica se correlacionaron con la duración de la acromegalia, y una mayor duración de la enfermedad aumentó significativamente el riesgo de desarrollar anormalidades respiratorias.²⁴

Patogénesis

Experimentalmente, la expresión y la actividad de GH y IGF-I han sido investigadas en varios tipos de células respiratorias. Annamaria colao et al, realizaron una revisión del contexto fitopatológico implicado en la generación de neumopatía en pacientes con acromegalia. Tanto en roedores como en humanos, GH e IGF-I ejercen efectos proliferativos sobre las células pulmonares y musculares lisas a través de la interacción con sus receptores afines. Esto ha sido confirmado en estudios de transferencia Northern que revelan la presencia de ARNm de GH-R en el epitelio pulmonar, células musculares lisas y neumocitos de roedores, mientras que la expresión de los ARNm de transcripción para GH-R se han encontrado posteriormente en tejido pulmonar fetal humano por RT-PCR seguido de Southern. A pesar de esta observación, sin embargo, el análisis inmunocitoquímico de GH-R no pudo detectar la expresión de proteínas en tejido pulmonar fetal humano. Así mismo los macrófagos alveolares activados en la vía aérea humana expresan transcripciones de genes que codifican para GH y GH-R, IGF-I e IGFIR, y varios IGFBP. En el tejido pulmonar, se demostró que GH interviene en la síntesis de fibras

de colágeno tipo I y mucopolisacáridos así como para aumentar el crecimiento pulmonar compensatorio en ratas posneumectomía. Efectos similares posteriormente se han mostrado para IGFs. De hecho, IGF-I y IGF-II promueven la proliferación celular en cultivos de células de músculo liso de las vías respiratorias de conejo que expresan IGF-IR y IGF-IIR. Inversamente, el tratamiento con IGF-I no pudo inducir la respuesta elastogénica en fibroblastos pulmonares de rata, según lo evaluado por la expresión de ARNm de tropoelastina y niveles de elastina soluble.

21

Detección

La detección de síntomas sugestivos de somnolencia diurna excesiva en la población general es comúnmente basada en cuestionarios. La Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) y la Escala de Berlin, con una puntuación de 10 o mayor y dos a más categorías positivas respectivamente, amerita de una evaluación más rigurosa con índice de desaturación (DI) o polisomnografía para derivar un índice de apnea-hipopnea (AHI).²⁵

Varios factores predisponentes de SAOS pueden estar presentes en pacientes con acromegalia como lo mostrado diversos estudios. Vouzouneraki y Cols (2018) estudiaron a 259 pacientes con acromegalia en los que se buscó la asociación de SAOS y diversos factores riesgo como IMC, tabaquismo, género, circunferencia de cintura y dedo, diabetes, hipertensión arterial sistémica y niveles de IGF-1. En el cual se demostró una asociación mayor de riesgo de apnea del sueño con IMC elevado, circunferencia de la cintura y circunferencia del dedo índice.⁹

Estudios de imagen

En 2001, se realizaron estudios de tomografía computarizada (TC) y observaron correlaciones positivas entre el nivel de GH y la longitud de la lengua. Usando resonancia magnética (MRI), van Haute et al. y Castellani et al. informaron que las úvulas engrosadas y las lenguas juegan un papel importante en el desarrollo de SAOS en pacientes con acromegalia. En otros estudios, los pacientes con acromegalia con SAOS presentaron paladares blandos engrosados y superficies linguales más grandes.^{26,27,28,29}

La posición ideal de la cabeza para evaluación preoperatoria y el método radiológico más efectivo para identificar los cambios acromegálicos de las vías respiratorias superiores siguen siendo ambiguos. Guo X, Gao L et al realizaron un estudio en donde se incluyeron 25 pacientes con acromegalia y estudiaron las características del tracto respiratorio superior y su correlación con SAOS, encontrando diámetros mayores del tracto respiratorio y faríngeos en tomografías computarizadas que en resonancia magnética. Así mismo comparó las diferencias entre la posición extendida de la cabeza (EHP) y posición de la cabeza a la derecha (SHP) con respecto a las mediciones radiológicas para proporcionar información para la inducción de anestesia, encontrando que la distancia tiroides-mentón era más extendida en el EHP. Sin embargo, el grosor de la pared faríngea, paladar blando y úvula, área transversal del tracto respiratorio, no difirió significativamente entre las dos posiciones de la cabeza. La explicación de estos resultados se menciona, podrían ser porque los pacientes estaban conscientes cuando se sometieron al examen radiológico; por lo tanto, sus músculos faríngeos estaban tensos y se evitó el colapso del tracto respiratorio. Finalmente se concluye que a pesar de que la resonancia magnética generalmente se considera más eficiente para detectar lesiones de tejidos blandos, se debería solicitar la realización de TC por ser menos costosa y accesible.⁷

Tratamiento en acromegalia y sus efectos en neumopatía

Los informes publicados a principios de la década de 1980 postulaban que la traqueotomía y / o plastia de la lengua necesitaban ser incluidos en los planes de tratamiento para la apnea del sueño en acromegalia.³⁰ Estudios posteriores proporcionaron evidencia convincente de que el control de acromegalia, ya sea por cirugía pituitaria o análogos de somatostatina, mejora los trastornos respiratorios del sueño en la acromegalia. La probabilidad de desarrollar apnea del sueño según se informa disminuye al 25% en el caso de niveles de GH posteriores al tratamiento de 5 mU / litro o menos (2.5 g / litro).³¹

Pekkarinen y col. indicaron que solo uno de cada cinco pacientes curados por cirugía hipofisaria lograron reversión de SAOS. En base a estos hallazgos, los autores plantearon la hipótesis que las anomalías anatómicas que ocurren en

la acromegalia eran irreversibles o, alternativamente, toman un tiempo de seguimiento más largo para mejorar significativamente. El análisis de sus resultados acorde a los criterios de cura reveló que, solo dos de sus pacientes lograron una reducción de los niveles de GH en rangos terapéuticos.³²

La introducción de análogos de somatostatina en la práctica clínica influyó dramáticamente en la tasa de curación de la apnea del sueño. Grunstein et al. mostraron que el tratamiento con octreotide disminuyó la frecuencia de episodios apneicos e hipopneicos en un 50% a valores basales, independientemente de si la apnea era central u obstructiva. En el estudio de Ip et al., la gravedad de las apneas mejoró significativamente con el tratamiento con octreotide LAR, mientras que la apnea del sueño mixta y / o central solo cambio modestamente. En caso de persistencia de trastornos respiratorios del sueño, se deben recomendar el uso de dispositivos de presión continua positiva de la vía aérea para evitar consecuencias cardiovasculares a largo plazo. La supresión de GH y de IGF-I, se espera también produzcan efectos beneficiosos sobre otras disfunciones ventilatorias. Los volúmenes y la distensibilidad pulmonar disminuyen después de 3 a 11 meses del tratamiento con octreotide, mientras que la capacidad de difusión permanece inalterada.³³

El control bioquímico de la acromegalia no predice de manera confiable la reversión de la apnea del sueño, ya sea después de cirugía o terapia análoga con somatostatina. Aunque muchos pacientes demostrarán disminución de los síntomas, el 40% de los que tienen acromegalia controlada continuará con apnea del sueño.²⁵

En el estudio realizado por Andrew S Powlson & Mark Gurnell con 30 pacientes recién diagnosticados, hubo una marcado respuesta del síndrome de apnea obstructiva del sueño al tratamiento médico de la acromegalia: a pesar de la clara evidencia de un mejora en el control bioquímico en el 93% de los pacientes, solo el 61% demostró una mejora, mientras que 9% ningún cambio y 30% deterioro.³⁴

En la serie Akkoyunlu et al., la prevalencia de SAOS sigue siendo alta incluso en el caso de una enfermedad bien controlada (35%) y el efecto del tratamiento médico y / o quirúrgico en 14 pacientes no controlados era relativamente insignificante en

apneas: 11/12 pacientes mantuvieron una indicación de CPAP seis meses después del inicio del tratamiento.³⁵

Correlación bioquímica y SAOS

La acción hipertrófica de GH e IGF-I provoca cambios estructurales a nivel de la parte superior, así como las vías aéreas inferiores. La apnea del sueño puede afectar hasta alrededor del 80% de los pacientes y es aparentemente más frecuente y severa en caso de persistencia de enfermedad activa, niveles elevados de GH / IGF-I y género masculino.²¹

Un estudio clínico realizado por M V Davi' y Cols (2008) en 36 pacientes con acromegalia se buscó determinar la asociación de síndrome de apnea obstructiva del sueño y la correlación bioquímica. Se estudiaron la presencia de comorbilidades como obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes. No se utilizaron escalas previa realización de polisomnografía. La prevalencia observada fue del 47%; 56% presentaban enfermedad activa y 39% en control. Cabe mencionar que no se cuenta con una polisomnografía previa en aquellos que durante el estudio se encuentran con un adecuado control bioquímico.³⁶ Otros estudios han buscado la misma correlación SAOS vs GH/IGF-1 sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.³⁷

En un meta-análisis en donde se incluyeron 24 estudios (n=734) se concluyó que la prevalencia de apnea obstructiva del sueño e índice apnea e hipo-apnea es similar en pacientes con enfermedad activa y aquellos con enfermedad no activa.³⁸

Sin embargo, parece haber una correlación entre la actividad de la enfermedad (nivel de IGF-1) y gravedad de la SAOS como lo describe Roemmler et al., en una serie de 52 pacientes con acromegalia en la que la prevalencia la SAOS también se relacionó con la hipertensión, alcanzando 72% en este subgrupo.³⁹

Finalmente, y en base a lo anterior, se requieren investigaciones adicionales para establecer la correlación bioquímica con la severidad de SAOS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la clínica de Acromegalia se cuenta con una población estimada de 500 pacientes en seguimiento en la cual se lleva a cabo el tratamiento y diagnóstico de comorbilidades asociadas.

No se cuenta con información epidemiológica y clínica de síndrome de apnea obstructiva del sueño en paciente con acromegalia en nuestra población. Se desconoce a la actividad bioquímica como único desencadenante o si puede existir asociación a cambios craneofaciales y persistencia después de la curación de acromegalia y a la vez si esto puede predecir la presencia o ausencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño.

JUSTIFICACION

La acromegalia es una enfermedad rara con una incidencia anual que varía con el tipo de población estudiada con una media de 3 a 7 casos por 1 millón de personas. La asociación de acromegalia y SAOS se reporta entre 45-80%. El estudio del mismo nos permitiría determinar la incidencia y prevalencia en nuestra población, conocer la fisiopatología, características clínicas y su impacto en el manejo de la enfermedad. Así mismo buscar opciones médicas y quirúrgicas que nos permita mejorar el pronóstico de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de síndrome de apnea- obstructiva del sueño en pacientes con acromegalia y su correlación con hipersomatotropismo?.

HIPOTESIS

La prevalencia de SAOS en acromegalia es mayor que la población general.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la prevalencia de síndrome de apnea- obstructiva del sueño en pacientes con acromegalia.

Objetivo secundario

- Identificar factores asociados a SAOS.
- Determinar comorbilidades asociadas.
- Presencia de síndrome de apnea- obstructiva del sueño y su correlación bioquímica.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

- Diseño del estudio: observacional, descriptivo, retrolectivo.
- Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos, la base de datos total de la clínica de Acromegalia del HECMNSXXI.
- Universo de estudio: pacientes con diagnóstico de Acromegalia en el HE CMNSXXI y en seguimiento por la clínica de Acromegalia.
- Periodos de estudio: De 2019-2020.
- Lugar de estudio: Ciudad de México, México.

Procedimientos

1. De los pacientes en seguimiento en la clínica de Acromegalia, se identificaron a aquellos con diagnóstico de Acromegalia que cumplían los criterios de selección. Al concluir la consulta, se les invitó a participar en el estudio, con su autorización se obtuvieron datos del expediente clínico y expediente de la

clínica de Acromegalia para llenar la base de datos. Se realizó la escala Epworth y cuestionario de Berlín.

2. Aquellos que presentaron 2 o más categorías en el cuestionario de Berlín fueron enviados a protocolo de neumopatía por el servicio de neumología.
3. Con la información obtenida, se llenó la hoja de recolección y se realizó el análisis en SPSS.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de Acromegalia y SAOS.
- Que den su consentimiento informado para la revisión de expediente.

Criterios de exclusión

- Retirar consentimiento informado.
- SAOS de causa secundaria.
- Información incompleta en el expediente.

Criterios de eliminación

- No desea continuar protocolo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Hacer un estudio piloto no requiere estrictamente tamaño de muestra por lo que se incluirán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

Análisis estadístico

En el análisis de datos se realizará estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central y dispersión. Variables cualitativas se determinarán porcentajes y frecuencias. Para establecer asociación entre las variables

cualitativas se utilizará prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Para comparar variables cuantitativas se utilizará prueba T o U de Mannwhitney de acuerdo a la distribución de los datos. Para establecer significancia estadística se utilizara un p menor de .05, se utilizara paquete estadístico STATA vs 16 o SPSS versión 17.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

- **Síndrome de apnea obstructiva del sueño**
 - Tipo de variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/No.
 - Definición conceptual: trastorno que se caracteriza por la presencia de pausas frecuentes en la respiración (apneas) inducidas por el sueño.
 - Definición operacional: Polisomnografía con índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor de 5.

VARIABLE INDEPENDIENTE

- **Cuestionario Berlín**
 - Tipo de variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/No.
 - Definición conceptual: instrumento que identifica sujetos con más riesgo de sufrir SAOS.
 - Definición operacional: dos o más categorías positivas indican alta probabilidad de padecer trastornos respiratorios.

- **Escala Epworth**
 - Tipo de variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/No.
 - Definición conceptual: instrumento utilizado para la evaluación subjetiva de la somnolencia.
 - Definición operacional: Se considera un puntaje mayor o igual a 10 con alta probabilidad de padecer somnolencia.

- **Edad**
 - Tipo de variable: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Continua.
 - Unidad de medición: Años.
 - Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.
 - Definición operacional: Años cumplidos desde el nacimiento al momento del diagnóstico, registrado en el expediente clínico.

- **Genero**
 - Tipo de variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: masculino o femenino.
 - Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente.

- **Diabetes mellitus tipo 2**
 - Tipo de variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/ No.
 - Definición conceptual: trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.
 - Definición operacional : se considerara presente si el paciente refería dicho antecedente al momento del diagnostico.

- **Hipertensión arterial sistémica**
 - Tipo de variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/ No.
 - Definición conceptual: es la elevación de cifras de tensión arterial sistólica considerada mayor de 140mmHg y/o diastólica mayor a 80mmHg en 2 o más determinaciones.
 - Definición operacional: se medirán las cifras de tensión arterial con baumanometro de mercurio, aneroide o digital considerando 140/90 pacientes con hipertensión arterial.

- **Tabaquismo**
 - Tipo de variable: cualitativa.
 - Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/ No.
 - Definición conceptual: adicción crónica generada por el tabaco que produce dependencia física y psicológica.
 - Definición operacional : se considerara presente si el paciente refería dicho antecedente al momento del diagnostico.

- **Peso**
 - Tipo de variable: cuantitativa.
 - Escala de medición: nominal continua.
 - Unidad de medición: Kilogramos.
 - Definición conceptual: medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.
 - Definición operacional: se determinará el peso con báscula mecánica de columna con estadímetro.

- **Talla**
 - Tipo de variable: cuantitativa
 - Escala de medición: nominal continua.
 - Unidad de medición: centímetros.

- Definición conceptual: distancia medida desde pies a cabeza, en (centímetros) o (metros), estando la persona erguida/parada, generalmente descalzo.
- Definición operacional: se determinará la talla con báscula mecánica de columna con estadímetro.
- **Índice de masa corporal**
 - Tipo de variable: cuantitativa.
 - Escala de medición: nominal continua.
 - Unidad de medición: kg/m².
 - Definición conceptual: representa la relación entre masa corporal (peso) y talla de un individuo lo cual correlaciona con el porcentaje de grasa corporal que posee el cuerpo.
 - Definición operacional: se determinará el peso del paciente y se dividirá entre la talla al cuadrado.
- **Tiempo de evolución**
 - Tipo de variable: cuantitativa.
 - Escala de medición: ordinal.
 - Unidad de medición: años.
 - Definición conceptual: conjunto de cambios en caracteres fenotípicos y genéticos de poblaciones biológicas a través de generaciones.
 - Definición operacional: tiempo en años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del estudio.
- **Cirugía**
 - Tipo de variable: Cualitativa.
 - Escala de medición: nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Si/ No.
 - Definición conceptual: Procedimiento quirúrgico realizado con el fin de reseca la mayor cantidad de tejido hiperfuncionante hipofisiario
 - Definición operacional: presencia de manejo quirúrgico durante la evolución de la enfermedad del paciente y consignado en el expediente.

- **Radioterapia**

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: Si/ No.
- Definición conceptual: es el uso de rayos X u otras partículas con alta potencia para destruir las células cancerosas.
- Definición operacional: receptor o no de radioterapia durante la evolución de la enfermedad del paciente por enfermedad irresecable, consignado en expediente clínico.

- **Análogos de somatostatina**

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: Si/ No.
- Definición conceptual: La somatostatina es un tetradecapéptido cíclico ampliamente distribuido en el organismo. La utilidad clínica de la somatostatina, y en especial de sus análogos de semivida prolongada, se centra en el diagnóstico y la terapéutica de dos procesos: los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos y el tratamiento médico en acromegalia.
- Definición operacional: se valorará el antecedente de uso de dicho fármaco durante la evolución de la enfermedad del paciente.

- **Cabergolina**

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: Si/ No.
- Definición conceptual: es una ergolina agonista de los receptores de dopamina tipo D2, D3 y también del receptor 5-HT2B de serotonina.
- Definición operacional: se valorará el antecedente de uso de dicho fármaco durante la evolución de la enfermedad del paciente.

- **GH**
 - Tipo de variable: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Discontinua.
 - Unidad de medición: ng/ml.
 - Definición conceptual: hormona proteica secretada por la adenohipófisis que regula el crecimiento postnatal, el metabolismo y el balance electrolítico.
 - Definición operacional : se determinara la concentración de dicha hormona en sangre mediante pruebas de laboratorio.

- **IGF-1**
 - Tipo de variable: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Discontinua.
 - Unidad de medición: ng/ml.
 - Definición conceptual: péptido relacionado estructural y funcionalmente con insulina que posee efectos mitogénicos y citoprotectores.
 - Definición operacional: se determinará la concentración de dicha hormona en sangre mediante pruebas de laboratorio.

- **IGF-1 INDEX**
 - Tipo de variable: Cuantitativa.
 - Escala de medición: Discontinua.
 - Unidad de medición: ng/ml.
 - Definición conceptual: relación entre la concentración sérica de IGF-1 del paciente y el límite superior normal por edad y genero de IGF-1.
 - Definición operacional: se determinara la concentración de dicha hormona en sangre mediante pruebas de laboratorio y se dividirá entre el límite superior normal por edad y género.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Para la realización de este estudio se obtendrá la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.
- **Riesgo de investigación.** Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizarán de acuerdo a lo establecido según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, así como la declaración de Helsinki de 2013 para estudios biomédicos. Conforme la Ley General de Salud, se trata de un estudio de riesgo menor al mínimo, ya que únicamente se recabará la información de los expedientes clínicos.
- En todos los casos se solicitará la autorización por escrito para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 1).
- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:** Los pacientes se beneficiarán al realizarse el diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño y así establecer un manejo terapéutico oportuno de esta y más comorbilidades asociadas en la acromegalia.
- **Confidencialidad:** En cuanto al paciente, se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizarán número de folio y se evitará utilizar identificadores.
- **Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado:** un médico diferente al médico tratante solicitará al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante la revisión de expediente clínico (Anexo 1). La solicitud se realizará cuando acuda a consulta.

RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS.

Recursos humanos.

Dos investigadores asociados a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, un médico adscrito al servicio de Neumología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS y un médico residente de cuarto año de endocrinología del mismo hospital.

Materiales y equipo.

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Recursos físicos.

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

Recursos financieros.

No se requiere apoyo financiero.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 50 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de los cuales 21 fueron mujeres (42%) y 29 hombres (58%) con una media de edad de 50.94 ± 13.09 .

Dentro de los antecedentes personales de los pacientes se encuentran diabetes mellitus tipo 2 en 26 de ellos (42%), hipertensión arterial sistémica 18 (36%) y tabaquismo 7 (14%).

La exploración física muestra una media de peso de 80.15 ± 15.29 , talla 1.63 ± 0.09 e IMC de 29.93 ± 4.41 .

Las características utilizadas en el seguimiento de pacientes con acromegalia y encontradas en el total de la muestra son: tiempo de evolución de 7.11 ± 4.55 años, de los cuales 43 pacientes (86%) han sido sometidos a cirugía, 10 pacientes (20%) radioterapia, 41 pacientes (82%) en manejo con análogos de somatostatina y 28 pacientes (56%) con cabergolina.

Los hallazgos bioquímicos al diagnóstico de acromegalia son media de GHbasal 16.66 ±22.17, IGF-1 de 716.96 ±287.05 e IGF-1 Index 3.46 ±1.49.

Las escalas utilizadas en el estudio de SAOS fueron: Escala Epworth y Berlín, de las cuales el 88% y 52% fueron positivos, respectivamente. Se enviaron un total de 26 pacientes a valoración por el servicio de neumología a los cuales se les solicito estudio de polisomnografía. De estos, y debido al contexto actual de pandemia por covid-19, solamente 10 pacientes (20%) se realizaron el estudio, con una media de índice de apnea hipopnea de 29.2 ±7.5.

Tabla 1. Características basales de los pacientes. (n = 50)	
Variables	Resultados
Edad (años)	50.94 ± 13.09
Mujeres (%)	21 (42%)
Escala Berlín positiva	26 (52%)
Escala Epworth positiva	44 (88%)
Diabetes mellitus tipo 2	26 (52%)
Hipertensión arterial sistémica	18 (36%)
Tabaquismo	7 (14%)
Peso (kg)	80.15 ± 15.29
Talla (Mts)	1.63 ± 0.09
IMC (kg/m ²)	29.93 ± 4.41
Tiempo de evolución (años)	7.11 ± 4.55
Cirugía	43 (86%)
Radioterapia	10 (20%)
Análogos somatostatina	41 (82%)
Cabergolina	28 (56%)
GHbasal (ng/ml)	16.66 ± 22.17
IGF-1 (ng/ml)	716.96 ± 287.05
IGF-1 Index	3.46 ± 1.49
IAH	29.2 +/-7.5

Posteriormente se estudió la asociación y si existía entre variables clínica, bioquímicas y su significancia estadística. La asociación de la media de Índice de apnea hipopnea (IAH) con las variables bioquímicas de media de GHBasal (p 0.4984), media IGF-1 (p 0.7015) y media de IGF-1Index (p 0.4888), no mostraron significancia estadística. Los antecedentes y características de la enfermedad tales como el IMC (p 0.4141), peso (p 0.7507), tiempo de evolución (0.9867) y edad (p 0.3848) no se asociaron estadísticamente con el IAH.

Así mismo se estudiaron la asociación entre las encuestas aplicadas a los pacientes como parte del abordaje de neumopatía y sus características bioquímicas. La media de GHbasal no mostro significancia estadística con las escalas de Epworth (p 0.9049) o Berlín (p 0.4430). La media de IGF-1 e IGF-1 index no mostraron asociación estadísticamente significativa entre Epworth o Berlín (Tabla 3 y 4).

El resto de las variables clínicas estudiadas no mostraron asociación estadísticamente significativa con las escalas de Epworth o Berlín.

Tabla 2. Asociación entre variables			
Variables		Correlación r	Valor p
IAH	GHBasal	0.24	0.4984
	IGF-1	0.139	0.7015
	IGF-1Index	0.248	0.4888
	IMC	0.291	0.4141
	Tiempo de evolución	0.006	0.9867
	Edad	0.309	0.3848
Se utilizaron pruebas de correlación de Pearson y spearman			

Tabla 3. Correlación bioquímica y escala Epworth			
	Epworth puntaje menor de 10	Epworth puntaje mayor de 10	P
GH basal ng/ml	8.3 (1.23-36.4)	6.65 (3.9- 18.35)	0.90
IGF-1 ng/ml	741.5 (363 -809)	726 (460-958)	0.76
IGF-1Index	3.76 ± 2.03	3.42± 1.42	0.60

Tabla 4. Correlación bioquímica y escala Berlín.			
	Berlín +2 categorías	Berlin-2 categorías	P
GH basal ng/ml	5.33 (3.4- 15.1)	9.98 (3.9-20.8)	0.44
IGF-1 ng/ml	727 (518- 964)	740 (404-926)	0.70
IGF-1Index	3.57 ± 5	3.34± 1.48	0.60

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en pacientes con acromegalia en nuestro país en el cual se determina la prevalencia y posible correlación bioquímica con la presencia de SAOS. Del total de pacientes estudiados, el 20% fueron diagnosticados con SAOS, todos ellos con IGF-1Index mayor a 1.2, sugerentes de actividad bioquímica.

Estudios previos ya han demostrado alta prevalencia de SAOS en pacientes con acromegalia y la posible correlación entre la actividad bioquímica.

Thalijn LC Wolters y cols. realizaron un estudio prospectivo en 27 paciente con acromegalia en los cuales se establecieron tres puntos de tiempo predeterminados con realización de polisomnografía: antes de iniciar el tratamiento de la acromegalia (pretratamiento médico seguido de cirugía), después de 1 año (N = 24) y 2,5 años (N = 23). Los resultados observados son 74.1% de los pacientes fueron diagnosticados con SAOS a diferencia de nuestra población en la cual solamente un 10% fueron diagnosticados con SAOS. En este estudio el criterio que utilizaron para su diagnóstico fue índice de trastorno respiratorio a diferencia del mayormente estudiado que es el IAH. Al año de seguimiento presentaron mejoría significativa en

los parámetros como índice de desaturación de oxígeno, saturación de oxígeno menor y escala de Epworth. Es importante mencionar que, en ese momento, no todos los pacientes contaban con adecuado control bioquímico (62.5%). Al cumplir los 2.5 años de los 16 pacientes con SAOS al inicio del estudio, 11 (68,8%) se curaron de SAOS. Algunos de los cuales se sometieron a tratamiento con CPAP desde el diagnóstico de SAOS debido al grado de severidad, uno de ellos con colocación de aparato de reposicionamiento mandibular. Al igual que el estudio realizado en nuestro centro, la escala de Epworth no difiere en aquellos con presencia o ausencia de SAOS.⁴⁰

Otros autores como Kuhn et al. estudiaron un total de 12 pacientes con acromegalia, encontrando una prevalencia de 75% de SAOS con enfermedad activa. Después de la normalización de niveles de IGF-1 el 78% de los pacientes continuaron con SAOS (7/9). Estos resultados sugieren que, una vez alcanzado el control bioquímico, algunos de los pacientes llegaron a revertir el SAOS. En nuestro estudio, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de SAOS y los niveles de IGF-1.⁴¹

En el estudio realizado por Zhang et al. con una cohorte de 24 pacientes, se encontró una prevalencia de SAOS de 88% de los cuales el 100% se encontraban con adecuado control bioquímico después del tratamiento quirúrgico. Al momento del diagnóstico se realizó estudio de polisomnografía, así como control posterior una vez alcanzado la normalización de IGF-1. Los hallazgos encontrados fueron una disminución del IAH con una media de 26 y un control de 18 (p 0.006). Por otra parte, en nuestro estudio, los pacientes no presentaban en su totalidad normalización de niveles de IGF, pero si una media de IAH mayor a la descrita por Zhan et al.⁴²

Las limitaciones de nuestro estudio son el tipo de estudio naturaleza retrospectivo y tamaño de muestra, así como los diversos factores que influyen en la gravedad y presencia de SAOS. Durante el desarrollo de este estudio y al momento de su redacción, el país se encuentra en contingencia sanitaria por COVID-19, limitando la valoración por neumología y realización de espirometrías.

Los aspectos destacados de este estudio, es ser el primero de su tipo en el país que estudia prevalencia de SAOS y su correlación con variables bioquímicas de acromegalia, así como la búsqueda de escalas que permitan la oportuna detección en pacientes con acromegalia. La escala de Berlín como parte de escrutinio de SAOS en pacientes con acromegalia fue utilizada en este estudio.

En nuestro centro contamos con la clínica de acromegalia más grande de Latinoamérica, lo cual abre la oportunidad de ampliar la cohorte de pacientes utilizando las mismas variables estudiadas y dar seguimiento a los previamente diagnosticados.

Desde hace tiempo se ha reconocido que el exceso crónico de GH induce complicaciones sistémicas. Sin embargo, tras el control de la secreción excesiva de GH (remisión quirúrgica o control médico de secreción de GH por adenomas), no se comprende completamente si los cambios en la anatomía y función de los órganos principales son reversibles.⁴³

Cambios anatómicos en la región craneofacial y tracto respiratorio superior resultado del exceso de GH/IGF-1 son claves en el desarrollo de SAOS en pacientes con acromegalia. El tratamiento eficaz de la acromegalia, con reducción de GH / IGF-I y reducción concomitante del edema de los tejidos blandos, puede mejorar significativamente el SAOS. Sin embargo, debido a que el SAOS puede persistir o empeorar a pesar de la terapia de acromegalia adecuada, se recomienda la evaluación posterior al tratamiento.⁴⁴

Con base a lo previamente descrito esperaríamos que las concentraciones de GH/IGF-1 elevados se correlacionaran con el grado de severidad y presencia de SAOS. Sin embargo, en nuestro estudio y en otros antes mencionados, se ha visto que los niveles de GH, IGF-1 e IGF-1 Index son un factor predictivo independiente para el desarrollo de SAOS. Además, encontramos que el tiempo de evolución fue un valor independiente para el desarrollo de SAOS. Desde el inicio de la enfermedad, hasta la normalización de los niveles de GH/ IGF-1, se asume que los cambios anatómicos son progresivos e irreversibles, lo que pudiera explicar la persistencia de episodios de apnea en los pacientes.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en nuestro estudio demuestran que la prevalencia de SAOS en pacientes pertenecientes a HE CMN SXXI con acromegalia es del 20 %, menor a la reportada en otros estudios. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de SAOS y la actividad bioquímica al momento del diagnóstico. Dada la alta prevalencia de SAOS descrita en la mayor parte de la literatura, es importante continuar el empleo de escalas que permitan la detección temprana de SAOS en pacientes con acromegalia. Es necesaria la realización de estudios que evalúen como el efecto terapéutico rápido pudiera ejercer un papel crucial en la prevención de esta complicación.

REFERENCIAS

1. J. Dal, U. Feldt-Rasmussen, M. Andersen, L.O. Kristensen, P.Laurberg, L. Pedersen, O.M. Dekkers, H.T. Sorensen, J.O. Jorgensen, Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 175(3), 181–190 (2016). <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
2. F. Gatto, G. Trifiro, F. Lapi, F. Cocchiara, C. Campana, C. Dell’Aquila, C. Ferrajolo, M. Arvigo, C. Cricelli, M. Giusti, D. Ferone, Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine*.
3. L. Katznelson, E.R. Laws Jr., S. Melmed, M.E. Molitch, M.H. Murad, A. Utz, J.A. Wass, S. Endocrine, Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol.*
4. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD (2004) Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*89(2):667–674
5. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary*; 2001 Sep;4(4):259-62
6. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929–2934
7. Guo X, Gao L, Zhao Y’n, Wang M, Jiang B, Wang Q, Wang Z, Liu X, Feng M, Wang R, Zhang Z, Xing B, Characteristics of the upper respiratory tract in patients with

- acromegaly and correlations with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome, *Sleep Medicine* (2018)
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews* 2004; 25 (1): 102-152
 9. Konstantina Vouzouneraki, Temporal relationship of sleep apnea and acromegaly: a nationwide study, 17 April 2018
 10. Bruyneel M, et al. Les apnées du sommeil disparaissent-elles une fois l'acromégalie traitée ? *Revue des Maladies Respiratoires* (2015),
 11. Punjabi NM (2008) The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5:136 143. doi:10.1513/ pats.200709-155MG
 12. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE 1991 Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 115:527–532
 13. Roxburgh F, Collins A 1896 Notes on a case of acromegaly. *Br Med J* 2:62–65
 14. M.V. Davi, A. Giustina, Sleep apnea in acromegaly: a review on prevalence, pathogenic aspects and treatment. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 7, 55–62 (2012)
 15. E. De Menis, A. Giustina, A. Colao, E. Degli Uberti, E. Ghigo, F. Minuto, F. Bogazzi, R. Drigo, A. Cattaneo, G. Aimaretti, Assessment of the awareness and management of sleep apnea syndrome in acromegaly. The COM.E.TA (Comorbidities Evaluation and Treatment in Acromegaly) Italian Study Group. *J. Endocrinol. Invest.* 34(1), 60–64 (2011)
 16. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, et al. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome a etiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol.*2001;144:491-7
 17. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D . Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001 May;144(5):491-7
 18. Thorner MO, Vance ML, Laws ER, Hoervath E, KovacsK1998 The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 249–340
 19. Mickelson SA, Rosenthal LD, Rock JP, Senior BA, Friduss ME. Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Jul;111(1):25-30
 20. Iandelli I, Gorini M, Duranti R, Bassi F, Misuri G, Pacini F, Rosi E, ScanoG1997 Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly. *Eur Respir J* 10:977–982

21. Colao *et al.* Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management, *Endocrine Reviews*, February 2004, 25(1):102–152
22. Luboshitzky R, Barzilai D 1980 Hypoxemia and pulmonary function in acromegaly. *Am Rev Respir Dis* 121:471–475
23. Donnelly PM, Grunstein RR, Peat JK, Woolcock AJ, Bye PT 1995 Large lungs and growth hormone: an increased alveolar number? *Eur Respir J* 8:938–947
24. Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro JD 1978 Lung function in acromegaly. *Q J Med* 47:517–532
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
26. Ip MS, Tan KC, Peh WC, et al. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:477-83.
27. van Haute FR, Taboada GF, Correa LL, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:459-65.
28. Balos Tuncer B, Canigur Bavbek N, Ozkan C, et al. Craniofacial and pharyngeal airway morphology in patients with acromegaly. *Acta Odontol Scand*. 2015;73:433-40.
29. Bruwier A, Albert A, Beckers A, et al. Acromegaly and sleep apnea: cephalometric evaluations. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72:211-7.
30. Cadieux RJ, Kales A, Santen RJ, Bixler EO, Gordon R 1982 Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 55:18–22
31. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szeliés B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD 1996 Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:563–569
32. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Ivanainen M 1987 Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 27:649–654
33. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE 1991 Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 115:527–532
34. Andrew S Powlson & Mark Gurnell, Cardiovascular disease and sleep disordered breathing in acromegaly, *Neuroendocrinology*, 2015
35. Akkoyunlu ME, Ilhan MM, Bayram M, et al. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med* 2013;107:1803–9.

36. Maria Vittoria Davi y Cols. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease, *European Journal of Endocrinology* (2008) 159 533–540
37. L. Vannucci, et al, Assessment of sleep apnea syndrome in treated acromegalic patients and correlation of its severity with clinical and laboratory parameters, *J. Endocrinol. Invest.* 36: 237-242, 2013
38. Matteo Parolin, et al, Obstructive Sleep Apnea in Acromegaly and the Effect of Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Endocrine Society* 2019.
39. Roemmler J, Gutt B, Fisher R, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath* 2012;16:1247—5
40. Thalijn LC Wolters et al , The course of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly during treatment. *Endocrine Society* 2019.
41. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Roziere M, Salenave ` S, Brailly-Tabard S, Young J, Kamenicky P, Assayag P, Chanson P. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):693–702
42. Zhang Z, Li Q, He W, Qiu H, Ye H, Wang Y, Shen M, He M, Yu Y, Shou X, Huang C, Yu H, Huang G, Tang W, Geng D, Fu C, Liu C, Ma Z, Ye Z, Zhang Q, Zhang Y, Shen Y, Yang Y, Wang M, Liu X, Lu Y, Hu R, Mao Y, Zhou L, Li Y, Li S, Tritos NA, Zhao Y. The comprehensive impact on human body induced by resolution of growth hormone excess. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):365–375.
43. Andrea Giustina et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update, *Endocrine Society* 2019

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

CLINICA DE ACROMEGALIA CMN SIGLO XXI

Nombre: _____

Fecha: _____

Edad: _____

Género: Hombre Mujer

Diabetes mellitus SI NO Cuantos años _____

Hipertensión arterial sistémica Si No Cuantos años _____

Tabaquismo Si No Cuantos años _____

Cuantos cigarrillos al día _____

Peso: _____ Kg Talla _____ Mts IMC _____

ACROMEGALIA

Años de evolución _____

Cirugías Si No Cuantas _____

Radioterapia Si No

Análogos somatostatina Si No Cuantos años _____
Cual _____

Cabergolina Si No

LABORATORIOS

GH _____

IGF-1 _____

Index _____

ENVIO A NEUMOLOGIA SI _____ NO _____

Cuestionario Berlín

©1997 IONSLEEP

1. Complete los siguientes datos:

Altura _____ Edad _____

Peso _____ Masculino/femenino _____

Categoría 1

2. ¿Ronca?

- Sí
- No
- No lo sé

Si ronca:

3. ¿Cómo es el volumen de su ronquido?

- Como una respiración fuerte.
- Tan alto como una conversación.
- Más alto que una conversación.
- Muy alto. Se puede escuchar desde habitaciones vecinas.

4. ¿Con qué frecuencia ronca?

- Casi todos los días
- 3-4 veces por semana
- 1-2 veces por semana
- 1-2 veces por mes
- Casi nunca o nunca

5. ¿Su ronquido molesta a otras personas?

- Sí
- No

6. ¿Alguien advirtió que usted deja de respirar durante el sueño?

- Casi todos los días
- 3-4 veces por semana
- 1-2 veces por semana
- 1-2 veces por mes
- Casi nunca o nunca

7. ¿Con qué frecuencia se despierta cansado después de dormir?

- Casi todos los días
- 3-4 veces por semana
- 1-2 veces por semana
- 1-2 veces por mes
- Casi nunca o nunca

8. Durante el día, ¿se siente mal, cansado o fatigado?

- Casi todos los días
- 3-4 veces por semana
- 1-2 veces por semana
- 1-2 veces por mes
- Casi nunca o nunca

9. ¿Alguna vez se quedó dormido mientras conducía?

- Sí
- No

Si la respuesta es positiva, ¿con qué frecuencia ocurre esto?

- Casi todos los días
- 3-4 veces por semana
- 1-2 veces por semana
- 1-2 veces por mes
- Casi nunca o nunca

Categoría 2

10. ¿Sufre de hipertensión?

- Sí
- No
- No lo sé

IMC = _____

Categoría 3

Puntuación de preguntas:

Todas las respuestas enmarcadas en un recuadro negro se consideran una respuesta positiva.

Puntuación de categorías:

La categoría 1 es positiva cuando hay 2 o más respuestas positivas a las preguntas 2 a 6.

La categoría 2 es positiva cuando hay 2 o más respuestas positivas a las preguntas 7 a 9.

La categoría 3 es positiva cuando hay 1 respuesta positiva o el IMC es mayor que 30.

Resultado final:

Si dos o más categorías son positivas, hay una alta probabilidad de padecer trastornos respiratorios durante el sueño.

ESCALA DE EPWORTH

¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido en las siguientes situaciones, a diferencia de solo sentirse cansado? Aun cuando no haya hecho algunas de estas actividades recientemente, intente imaginar cómo le afectarían.

	1 Punto. Nunca	2. Puntos. Ligera probabilidad	3. Puntos. Moderada probabilidad	4. Puntos. Alta probabilidad
1. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido sentado o leyendo?				
2. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido mirando la TV?				
3. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido sentado inactivo en un lugar público? (p. ej. en una conferencia, teatro, una sala de espera, cine, reunión social o escuchando misa. etc.).				
4. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido como pasajero en un auto, micro, combi u ómnibus durante 1 h y sin descanso?				
5. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido acostado para descansar por la tarde cuando las circunstancias se lo permiten?				
6. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido sentado y hablando con alguien?				
7. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol?				
8. ¿Qué tan probable es que usted «cabecee» o se quede dormido en un auto cuando se detiene por razones de tráfico?				
PUNTAJE TOTAL				

Anexo 2. Carta de consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
NOMBRE DEL ESTUDIO: PREVALENCIA DE SÍNDROME DE APNEA- OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA Y SU CORRELACIÓN BIOQUÍMICA

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): Dr.. Baldomero José Gregorio González Virla

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: UIM Endocrinología Experimental/Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN SIGLO XXI

NÚMERO TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551

NUMERO DEL PARTICIPANTE: _____

CDMX a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La acromegalia es una enfermedad que comúnmente complicaciones asociadas las cuales incluyen comorbilidades cardiovasculares, respiratorias y metabólicas que se encuentran entre las principales condiciones clínicas responsables del aumento de la mortalidad asociada con la enfermedad. El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad crónica caracterizada por episodios frecuentes de colapso de la vía aérea superior durante el sueño y que puede llevar a complicaciones severas. Los trastornos respiratorios representan casi el 25% de la mortalidad debido a la acromegalia con un riesgo de mortalidad tres veces mayor.

El objetivo principal es determinar la prevalencia de síndrome de apnea- obstructiva del sueño en pacientes con acromegalia así como, comorbilidades asociadas y la respuesta que se presenta con el manejo terapéutico.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Toda la información que necesitemos se recabará de su expediente clínico. En caso de presentar datos sugestivos de apnea obstructiva del sueño ameritara la realización de espirometría. Por lo demás únicamente necesitamos su autorización para poder recabar esta información.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la evaluación médica y de encontrarse con peso mayor, también será evaluado por única ocasión por el nutriólogo. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que se le han mencionado.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado. Su información se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Baldomero José Gregorio González Virla al tel. **56276900 Ext 21551**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante en letra de molde

Firma del participante

Fecha y hora

Nombre de él/la testigo 1 en letra de molde

Firma del testigo 1

Fecha y hora

Nombre de él/la testigo 2 en letra de molde

Firma del testigo 2

Fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

Fecha y hora