

LAS HORMONAS, EL SUEÑO Y LA RESPIRACIÓN

M.A. Nieto Barbero, J.L. Rodríguez Hermosa, M. Calle Rubio, J.M.F. Sánchez Alarcos, J.L. Álvarez-Sala Walther

Las hormonas de la hipófisis anterior desempeñan importantes funciones metabólicas y regulan procesos bioquímicos, celulares y tisulares que son esenciales para el organismo. En este capítulo se revisan los aspectos más importantes de estas hormonas en lo que se refiere a sus ritmos de secreción y a su relación con el sueño, la respiración y los ciclos circadianos. Otras hormonas no hipofisarias también tienen ritmos de secreción que dependen del sueño e influyen, por diversos mecanismos, sobre la respiración. Así, por ejemplo, la insulina y el glucagón aumentan durante las fases del sueño que cursan con movimientos oculares rápidos (REM). Algunos neuropéptidos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), parece que pueden intervenir en la regulación del sueño o inducir estadios de sueño REM.

Por otro lado, también son importantes las alteraciones hormonales que pueden aparecer en los enfermos que presentan algún trastorno respiratorio del sueño, sobre todo en los que padecen un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Las anomalías que pueden encontrarse en estos casos son numerosas. En los varones, por ejemplo, se ha señalado la existencia de una disminución en la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, así como una caída en la síntesis y liberación gonadal de testosterona. Del mismo modo, tanto en los niños como en los adultos, se observa una pérdida del ritmo circadiano de producción de la hormona del crecimiento (GH), lo que tiene importantes consecuencias para el organismo, especialmente en el período infantil y en la adolescencia. Estas alteraciones no siempre se corrigen tras iniciar un

tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Finalmente, conviene recordar que en algunas enfermedades endocrinas, como el hipotiroidismo o la acromegalia, y en algunas situaciones que modifican la homeostasis hormonal, como la menopausia, la prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño, sobre todo la del SAOS, es mayor que la que se evidencia en la población general.

LAS HORMONAS Y SU RELACIÓN CON EL SUEÑO

Hormonas del eje hipotálamo-hipofisario

La hipófisis o pituitaria, ubicada en la silla turca, está integrada por dos partes embriológica y funcionalmente diferentes: la hipófisis anterior o adenohipófisis, de origen endodérmico, y la hipófisis posterior o neurohipófisis, de origen neuroectodérmico. La adenohipófisis segrega hormonas que desempeñan un papel muy importante en la regulación de múltiples funciones metabólicas en todo el organismo. La hormona del crecimiento o somatotropa (GH) estimula el crecimiento y modifica numerosas vías metabólicas, especialmente las de las proteínas. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) ejerce su control sobre la secreción de algunas hormonas corticoadrenales que, a su vez, intervienen en el metabolismo de la glucosa, de las proteínas y de las grasas. La hormona tiroestimulante (TSH) regula la producción de las hormonas tiroideas, que a su vez actúan sobre múltiples reacciones bioquímicas en el organismo. La prolactina (PRL) estimula el desarrollo de la glándula mamaria y la

producción de leche materna. Por último, la hormona estimulante de los folículos ováricos (FSH) y la hormona luteinizante (LH) modulan el crecimiento de las gónadas y de las actividades reproductoras. La hipófisis posterior o neurohipófisis segrega la hormona antidiurética (ADH), que modifica la excreción de agua por el riñón, y la oxitocina, que ayuda al transporte de leche desde las glándulas mamarias a los pezones y que, probablemente, favorece el nacimiento normal del feto a término tras la gestación. Casi toda la secreción de la hipófisis está regulada por señales transmitidas desde el hipotálamo y que llegan a la hipófisis siguiendo el tallo hipofisario.

Las hormonas hipofisarias se segregan en forma de pulsos, con una serie de ritmos periódicos superpuestos^(1,2). La periodicidad de algunos de estos ritmos está por debajo de las 24 horas y se denominan ultradianos. Más interesantes tienen los ritmos circadianos relacionados con la hora del día, cuya ritmicidad se aproxima a las 24 horas. Estos ritmos se sincronizan muy frecuentemente, por una parte, con un estímulo externo ambiental, como es el ciclo luz-oscuridad y, por otro lado, con un modo de “reloj interno”, con funciones de marcapasos circadiano y que está situado en el núcleo supraquiasmático. Uno de los factores más importantes que influye en el ritmo circadiano de producción hormonal es el ciclo sueño-vigilia. La secreción de las hormonas hipofisarias (GH, TSH, PRL, LH puberal y ACTH) depende más de este último ciclo que del marcado por los cambios periódicos de luz y oscuridad. Como consecuencia, una vez que se ha establecido el sueño, su liberación se incrementa progresivamente y tiene un pico máximo con un intervalo de tiempo específico para cada hormona (Fig. 1). Una modificación en la hora habitual de sueño cambia inmediatamente ese pico de secreción, excepto para la ACTH, que necesita que dicho cambio se mantenga durante 5 a 10 días antes de que se altere su ritmo de síntesis y liberación.

A su vez, el establecimiento del sueño se relaciona con el ciclo luz-oscuridad y con la

liberación de la melatonina por la epífisis. Así, por ejemplo, cuando se administra melatonina exógena por vía oral se produce un adelanto en el establecimiento de las horas de sueño y, por consiguiente, del despertar. Obviamente, el marcapasos interno que marca los ciclos periódicos del organismo puede anularse de forma consciente por la voluntad. A continuación se revisa la relación del sueño con la secreción de las principales hormonas hipotálamo-hipofisarias.

Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Uno de los ritmos hipofisarios más llamativos es el de la ACTH. Los niveles de esta hormona se elevan en las primeras horas de la mañana, para alcanzar un máximo entre las 07:00 y las 08:00 horas, siempre que el tiempo de sueño transcurra entre las 24:00 y las 07:30 horas. A partir de las 08:00 horas, estos niveles van decreciendo gradualmente durante el día, para volver a aumentar de forma paulatina, por la noche, a las dos o tres horas de instaurado el sueño. Los niveles plasmáticos del cortisol siguen a los de la ACTH con un mínimo retraso en el tiempo. El ritmo de secreción de la ACTH y del cortisol se mantiene constante y no se altera incluso aunque se produzcan modificaciones considerables, tanto en el medio interno como exógenas, incluyendo la privación de sueño, el ambiente con luz constante, la infusión continua de glucosa, etc. En realidad, la secreción de ambas hormonas depende, fundamentalmente, del “marcapasos” circadiano y parece que el sueño sólo ejerce al respecto un mínimo efecto.

Hormona tiroestimulante (TSH)

La secreción de la TSH generalmente es escasa durante la mayor parte del día. En las personas con hábitos de sueño normales se duplica hacia las 20:00 horas, poco antes de que comience el sueño. Las tasas plasmáticas de la hormona permanecen elevadas durante toda la noche, para disminuir las cifras diurnas hacia las 08:00 horas de la mañana. La

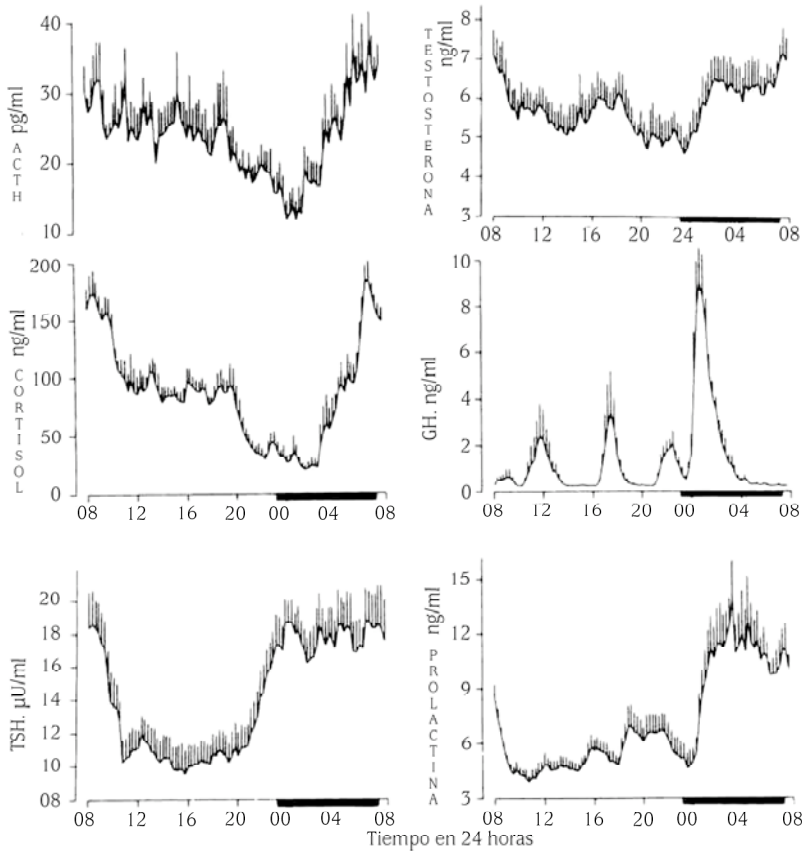


FIGURA 1. Valores séricos (media \pm desviación estándar) de las hormonas adrenocorticotropa (ACTH), cortisol, testosterona, somatotropa (GH) y prolactina (PRL) de un grupo de hombres normales, estudiados en intervalos de 15 minutos. El sueño está marcado con barras negras. Modificado de Molitch⁽¹⁾.

producción de la TSH está modulada, de manera significativa, por los ritmos circadianos del organismo, sobre todo por el del sueño, que actúa inhibiendo su síntesis.

Gonadotropinas (FSH y LH)

El cambio de la adolescencia a la edad adulta se acompaña de cambios muy interesantes en la secreción de las hormonas gonadotropas. Antes de la pubertad, la amplitud de los pulsos hormonales es baja. Cuando ésta se inicia, la amplitud de los pulsos se incrementa durante el sueño nocturno, especialmente la de la LH. En la edad adulta ese aumento nocturno se pierde. En los varones jóvenes duran-

te la noche también ascienden los niveles séricos de testosterona, en coincidencia con el primer episodio de sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

Hormona del crecimiento o somatotropa (GH o STH)

Inicialmente se creyó que sólo había entre dos y seis pulsos de secreción de GH al día. Sin embargo, pruebas más sensibles han demostrado que existen no menos de doce o catorce pulsos, además de un gran pico de secreción durante la noche. Este pico se produce poco tiempo después del establecimiento del sueño, en coincidencia con la primera

fase de ondas lentas. De esta forma, un 80% de la secreción total de GH ocurre en los estadios de sueño asociados a dichas ondas. A pesar de ello, los últimos episodios de sueño lento de cada noche pueden no acompañarse de la liberación de la hormona. Adicionalmente se sabe que, si bien la sincronización entre la síntesis de la GH y el sueño es muy fuerte, el retraso experimental de este último en cuatro o cinco horas determina el que la secreción de la hormona ocurra durante la primera hora de la vigilia y no, como es habitual, al comienzo del sueño. Esto hace pensar que existe un ritmo circadiano propio de la GH, que es independiente del sueño *per se*. Además, la liberación episódica de la hormona durante el sueño ocurre incluso en los individuos ciegos, lo que sugiere que la relación entre la producción de la GH y el ciclo luz-oscuridad no es muy importante.

Prolactina (PRL)

La PRL muestra un patrón de secreción similar al de la GH. En efecto, también tiene unos 13 a 14 pulsos al día y, asimismo, sus niveles se elevan sustancialmente durante el sueño nocturno. El incremento en la intensidad de los pulsos de secreción de la hormona comienza unos 60 a 90 minutos después del establecimiento del sueño. Los pulsos aumentan en las fases de sueño no REM y luego caen hasta alcanzar el siguiente período de sueño REM. Los niveles de PRL no ascienden mientras se permanece despierto y no comienzan a elevarse hasta que se establece el sueño. De esta forma puede afirmarse que las variaciones diurnas en la secreción de la hormona no responden a un ritmo propio, sino que dependen de la periodicidad del ciclo sueño-vigilia. En la actualidad se desconoce el significado de esta relación. Sin embargo, es interesante recordar que las variaciones diurnas de la PRL y el aumento inducido por el sueño persisten a pesar del influjo que pudieran ejercer cambios fisiológicos importantes, como los que ocurren durante la gestación o la lactancia.

Significado de los ritmos del eje hipotálamo-hipofisario

Los ritmos de secreción hormonal periódica del eje hipotálamo-hipofisario son la expresión de una función primitiva del sistema endocrino, que busca el ayudar a los animales en su adaptación al medio ambiente. La sincronización del ritmo circadiano con los ciclos luz-oscuridad y vigilia-sueño y de los ritmos infradianos con los cambios estacionales están presentes y pueden detectarse desde muy temprano en la escala filigenética. En la especie humana, el nivel más alto de esta escala, estos ritmos tienen una importancia fundamental para mantener las funciones hormonales normales. Sin embargo, el ser humano es capaz de alterarlos, al no estar tan sujeto a los cambios ambientales. Esta posibilidad ha dado lugar a la aparición de nuevos problemas, como el del *jet-lag* o el de los trastornos que derivan de los trabajos por turnos o nocturnos. Ambas situaciones conllevan una desestructuración inicial de los ritmos biológicos, que suelen resincronizarse luego rápidamente. No obstante, ya que no todos los ritmos biológicos tienen un mismo "tiempo interno" ni son capaces de ajustarse a una misma velocidad, es fácil que en esas situaciones ocurran a veces desajustes, que se manifiestan como síntomas diversos (cefaleas, desorientación, disminución de la capacidad intelectual, etc.).

Desde un punto de vista terapéutico, al objeto de evitar estos trastornos, se ha ensayado la administración de melatonina o de algunos de sus derivados, con resultados dudosos. La melatonina es una hormona de origen epifisario, cuya síntesis parte del L-triptófano y se realiza a través de una serie de pasos, con metabolitos intermediarios como la serotonina. En los animales la falta de luz activa la síntesis de melatonina, que se libera directamente a la sangre, ya que no es posible su almacenamiento. En este sentido, en algunos estudios realizados en modelos animales el triptófano se ha utilizado como tratamiento farmacológico del SAOS experimental^(3,4). En la especie humana, el sistema que regula la secreción de

la melatonina no se conoce adecuadamente, ni siquiera es seguro que persista o cumpla funciones similares a las que lleva a cabo en otras especies animales.

Hormonas y metabolitos ajenos al eje hipotálamo-hipofisario

Glucosa

Estudios recientes indican que el momento del día (ritmo circadiano) y el sueño no solamente influyen en la secreción hormonal hipofisaria, sino también en otros mecanismos metabólicos, como el de la regulación de la glucemia y el de la producción de insulina⁽⁵⁻⁷⁾. Así, por ejemplo, la tolerancia a la glucosa varía durante el día de manera significativa. Comienza a elevarse por la tarde y asciende hasta media noche. Está en discusión si estos cambios son el resultado del influjo del sueño o la expresión de un ritmo circadiano intrínseco.

Al respecto, en un estudio reciente⁽⁶⁾ se sometió a individuos normales, tras un período con un ciclo de sueño y vigilia normal, a una privación de sueño y luego a un tiempo de sueño durante el día. En este trabajo pudo observarse cómo el ritmo circadiano de la glucosa necesita varios días para volver a constituirse y para adaptarse a los cambios en el ciclo luz-oscuridad o sueño-vigilia. Además, el retraso en unas 12 horas en el establecimiento del sueño permitió analizar, en ausencia de sueño, el efecto directo de la hora del día sobre la glucemia. En sentido inverso, la acción inmediata del sueño sobre la glucosa pudo valorarse fácilmente, ya que los individuos estudiados dormían a horas del día en las que el sueño no es habitual. Las modificaciones en la glucemia debidas a la ingestión de alimentos o al ejercicio se evitaron manteniendo a todos los sujetos en ayunas, en reposo y con una infusión endovenosa continua de glucosa. El perfil horario obtenido para la glucosa durante las 24 horas del día se muestra en la figura 2. Además de las oscilaciones rápidas podían distinguirse tres picos bien definidos, uno durante el sueño nocturno normal,

otro durante el tiempo de privación del sueño y otro durante el sueño diurno. Los valores comenzaban a elevarse por la tarde, hasta alcanzar un pico máximo 3 a 5 horas después del establecimiento del sueño. La ausencia de sueño no evitaba la producción de este pico sérico, lo que sugiere la existencia de una variación circadiana intrínseca en la glucemia. El nivel matutino de la glucosa era similar después de una noche normal de sueño y tras una noche con privación de sueño. Además, el sueño diurno tras la privación nocturna de sueño no modificaba la elevación vespertina de la glucemia. En conclusión, en condiciones normales la tolerancia a la glucosa depende de la hora del día (ritmo circadiano) y no del ciclo del sueño, que simplemente se superpone y no es un factor determinante al respecto. La secreción de insulina y la insulínemia mostraban durante el sueño un perfil interesante. El establecimiento del sueño, con independencia de la hora del día en la que se produjera, se traducía por un incremento en la producción de insulina y en una elevación de sus niveles en sangre.

En relación con este trabajo⁽⁶⁾, se ha pensado en la posibilidad de que las variaciones circadianas de la glucosa sérica tengan su origen en una menor utilización de esta sustancia durante la noche o en un aumento de su liberación hepática. Adicionalmente, también se ha demostrado una correlación entre el incremento nocturno de la glucosa y la secreción de algunas hormonas, esencialmente la GH. El significado de esta relación es desconocido.

Insulina

La secreción de insulina también varía durante el sueño. Por una parte, experimenta oscilaciones rápidas, que ocurren cada 9 a 15 minutos. Por otro lado, muestra oscilaciones ultradianas, más lentas, que suceden cada 70 a 140 minutos. El origen de ambos tipos de oscilaciones es diferente. Las oscilaciones ultradianas tienen una periodicidad similar a la de otras hormonas hipofisarias (ACTH, GH, LH, TSH, PRL) y están en relación con las fases

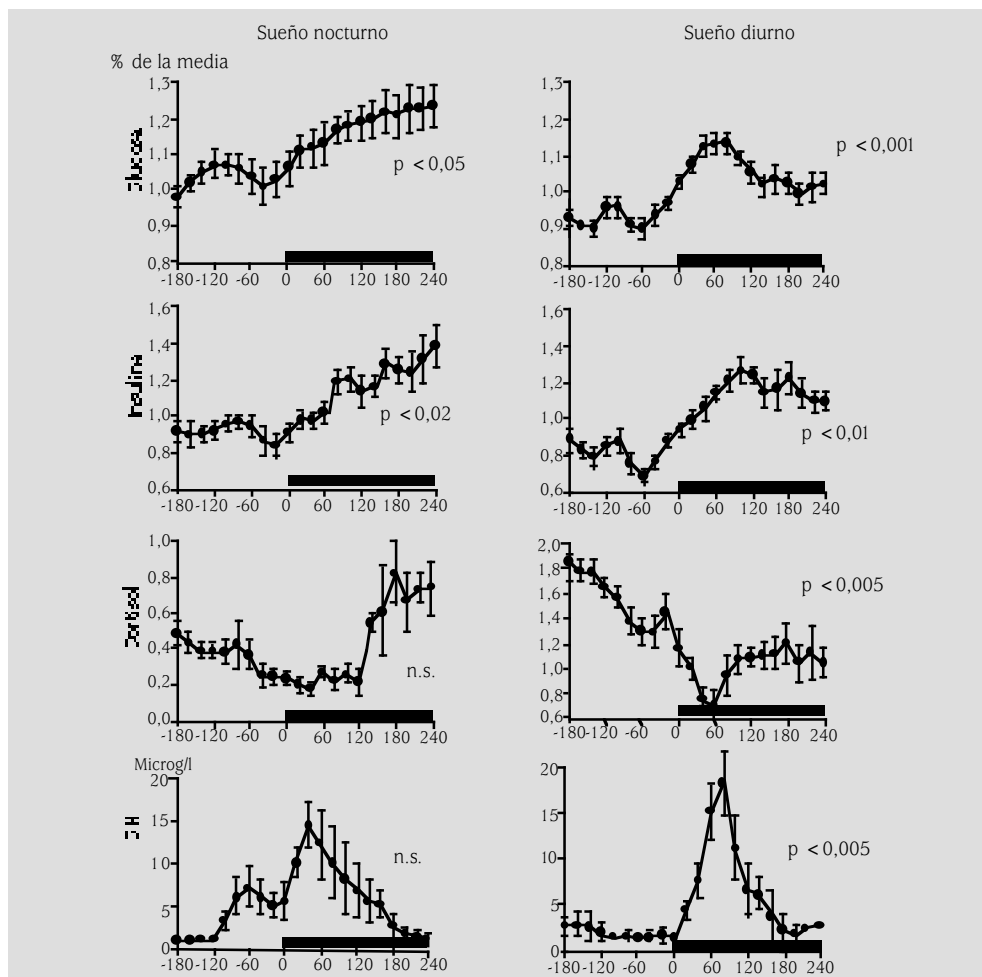


FIGURA 2. Efectos del establecimiento del sueño sobre algunas hormonas. Valores séricos (media \pm desviación estándar) de glucosa, insulina, cortisol y hormona del crecimiento antes y después del sueño nocturno (izquierda) y diurno, después de 28 horas de vigilia (derecha). Las barras negras corresponden al tiempo de sueño. Modificado de van Cauter et al⁽⁶⁾.

REM y no REM del sueño. Según el trabajo de Kern et al.⁽⁸⁾ el sueño REM coincide con una disminución en los valores de insulina y el no REM con un aumento, sobre todo al inicio de esta fase del sueño. Los niveles de insulina decrecen coincidiendo con los despertares, generalmente cortos, que puedan producirse durante el sueño.

En algunos estudios^(9,10), aunque no en otros⁽⁸⁾, se ha encontrado que la administración parenteral de insulina puede influir en la

regulación del sueño. A este respecto se ha descrito tanto una disminución como un aumento de las fases REM.

Glucagón

En el trabajo de Kern et al.⁽⁸⁾ se valoraron los niveles de glucagón sérico y su relación con las fases del sueño. Tal y como ocurre con la insulina, el glucagón también disminuye durante las fases de sueño REM y aumenta durante el sueño no REM, con un pico máximo al

comienzo de cada una de las etapas no REM. Estos hallazgos sugieren la existencia de una interacción entre el sistema nervioso central y la actividad secretora del páncreas, en concreto con las células alfa, secretoras de glucagón, y con las células beta, secretoras de insulina. Los picos de liberación de ambas hormonas al inicio de las fases no REM hace pensar en la posibilidad de una inhibición activa durante los episodios REM precedentes. Recientemente, otros autores⁽⁷⁾ han señalado que las oscilaciones ultradianas de la insulina podrían deberse a factores intrapancreáticos, que influirían sobre el sueño y producirían oscilaciones suaves en la secreción insulínica⁽⁷⁾.

Hasta el momento hay muy poca información sobre la relación existente entre la insulina, el glucagón y el sueño. Menos aún sobre las posibles alteraciones de esta relación en situaciones patológicas como pueden ser los trastornos respiratorios del sueño. Spiegel et al.⁽¹¹⁾ han analizado las variaciones hormonales que ocurren después de un período de privación de sueño (4 horas de sueño al día durante 6 días consecutivos) y las han comparado con las que se observan tras un período de sueño normal (12 horas al día durante 6 días consecutivos). La privación de sueño produce las siguientes alteraciones: a) una intolerancia a la glucosa, cuyo origen pudiera estar en un aumento del tono simpático y en una disminución de la respuesta de las células beta del páncreas; b) un descenso de la captación de glucosa por el cerebro, no dependiente de la insulina; c) una disminución lenta de los niveles vespertinos del cortisol sérico, que parece deberse a un deterioro del sistema de retroalimentación negativo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; y d) un pequeño aumento de la secreción nocturna de la TSH.

Péptido intestinal vasoactivo (VIP)

El VIP es un neurotransmisor del sistema vegetativo no-adrenérgico no-colinérgico que puede detectarse en numerosos órganos y sistemas de la economía. Varios trabajos expe-

rimentales han demostrado que el VIP participa en la regulación del sueño, en particular en la inducción del sueño REM, al actuar sobre la formación reticular pontina. Su administración central a animales de experimentación (ratas, conejos y gatos) conlleva la rápida aparición de un sueño en fase REM⁽¹²⁻¹⁴⁾. En los seres humanos se ha comprobado que existe una fluctuación circadiana de los niveles del VIP, que aumentan durante la noche. Curiosamente, este incremento está abolido en los ancianos.

Murk et al.⁽¹⁵⁾ administraron diferentes dosis de VIP a seres humanos por vía intravenosa durante el sueño (entre las 22:00 y las 01:00 horas). Según los mencionados autores el VIP determina que los ciclos de sueño sean más prolongados, con un aumento en la duración tanto del sueño REM como en la del no REM. Asimismo, el VIP produce un efecto de avance de fase en los ciclos de sueño REM y en la secreción endógena de cortisol.

Otros neuropéptidos del núcleo supraquiasmático, como el péptido de liberación gástrica (GRP), también se han implicado en la regulación del ciclo sueño-vigilia, aunque la información al respecto es aún muy escasa, además de confusa⁽¹⁶⁾.

LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Los repetidos episodios de obstrucción de la vía aérea superior que caracterizan al SAOS con frecuencia se asocian a fenómenos de hipoxemia y de fragmentación del sueño. Ambas circunstancias pueden modificar los ritmos de secreción de algunas hormonas. A su vez, son varios los trastornos endocrinos y metabólicos que pueden favorecer, por diversos mecanismos, el desarrollo de un SAOS o de algún trastorno respiratorio del sueño.

Menopausia, hormonoterapia y síndrome de apnea obstructiva del sueño

Los trastornos respiratorios del sueño son más frecuentes en el sexo masculino. El úni-

co estudio de prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño realizado hasta la fecha en mujeres, en una muestra obtenida a partir de la población general, ha evidenciado que la menopausia es un factor de riesgo para padecer un SAOS y que el tratamiento hormonal sustitutivo es un factor de protección al respecto^(17,18). En uno de esos trabajos⁽¹⁷⁾, llevado a cabo en 12.219 mujeres y 4.360 hombres, se objetivó que la prevalencia del SAOS, definido por la existencia de síntomas específicos y un índice de apnea-hipopnea (IAH) mayor de 10, era del 3,9% en los hombres, del 0,6% en las mujeres premenopáusicas, del 0,5% en las mujeres menopáusicas sometidas a un tratamiento hormonal sustitutivo y del 2,7% en las mujeres menopáusicas no tratadas en este sentido.

Varios ensayos clínicos llevados a cabo con muestras más pequeñas también han demostrado la eficacia del tratamiento con estrógenos, solos o asociados a progestágenos, para mejorar los síntomas y disminuir la prevalencia del SAOS en las mujeres menopáusicas^(19,20). La mejoría observada en estos estudios se traducía por un descenso del índice de eventos respiratorios nocturnos, un aumento total del sueño REM y un incremento del nivel medio de la saturación de oxígeno asociada a las desaturaciones. Sin embargo, pese a estos hallazgos, no parece que en el momento actual la evidencia científica sea suficiente como para proponer un ensayo clínico reglado que analice la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo en la reducción del riesgo de padecer un SAOS en mujeres postmenopáusicas⁽¹⁹⁾.

Algunos trabajos clásicos, que surgieron de la observación de la distinta prevalencia del SAOS en las mujeres, postularon la posibilidad de que las hormonas sexuales femeninas, fundamentalmente la progesterona, tuvieran un efecto en la prevención de los trastornos respiratorios del sueño en los hombres. Estas hormonas actuarían estimulando la ventilación⁽²¹⁾. Efectivamente, se ha comprobado que un derivado de la progesterona, la medroxiprogesterona, es un estimulante respiratorio que

aumenta la respuesta ventilatoria a la hiper-capnia y a la hipoxia, probablemente a través de un mecanismo central. Sin embargo, los resultados derivados de la aplicación de estos fármacos al tratamiento del SAOS son, como mínimo, discutibles y poco ilusionantes. En el trabajo de Strohl et al.⁽²¹⁾, en el que cuatro de nueve enfermos mostraron cierta mejoría en algunos fenómenos respiratorios nocturnos, no está claro si esta circunstancia se debió a la pérdida de peso que los pacientes experimentaron en el transcurso del estudio. Además, otros autores no han podido reproducir estos hallazgos. Esta controversia dio lugar, en 1989, a un ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado, del que puede concluirse que la medroxiprogesterona carece de interés en el tratamiento del SAOS, pues no reduce el IAH de forma significativa^(22,23). Incluso los enfermos que experimentaron alguna mejoría mantuvieron valores muy alejados de la normalidad. Por otra parte, la medroxiprogesterona produce importantes efectos secundarios (impotencia, molestias en las mamas, hirsutismo, alopecia, etc.) y aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, todo ello posiblemente en relación con una caída en los niveles de testosterona en sangre.

Hipotiroidismo y síndrome de apnea obstructiva del sueño

Varios trabajos en los últimos años han estudiado la existencia de una posible relación entre el hipotiroidismo y el SAOS⁽²⁴⁻²⁷⁾. Y esto, no sólo para estimar la prevalencia del SAOS en el hipotiroidismo, sino también, a la inversa, para analizar si la disfunción tiroidea, clínica o bioquímica, es más frecuente en los enfermos que padecen un SAOS. La obesidad, la macroglosia, el depósito de mucopolisacáridos en los tejidos de la vía aérea superior, las anomalías en la regulación de la respiración y las alteraciones en la función de los músculos faríngeos, presentes en ambos procesos, podrían explicar esta asociación. Sin embargo, la información disponible es limitada. La mayor parte de los trabajos publicados son referen-

cias a casos aislados. Únicamente en algunos artículos se describen series más amplias^(24,27,29-32). En todos ellos se acepta la existencia de una asociación no casual entre el hipotiroidismo y el SAOS. En consecuencia, resulta lógico plantear la pregunta de si es necesario determinar los niveles séricos de las hormonas tiroideas en los enfermos con un SAOS o de si deben efectuarse estudios polisomnográficos en los pacientes diagnosticados de un hipotiroidismo.

Los estudios realizados hasta la fecha coinciden en señalar que, en general, la función tiroidea no está alterada en los pacientes con un SAOS. Winkelman et al.⁽²⁵⁾ valoraron esta función en 103 individuos con SAOS y en 135 sin un SAOS, todos ellos remitidos a la consulta para descartar un trastorno respiratorio del sueño. Los autores mencionados no encontraron diferencias significativas en el número de casos de hipotiroidismo que pudieron diagnosticar en uno y otro grupo de individuos (2,9% y 0,7%, respectivamente). Mickelson et al.⁽²⁶⁾ han referido resultados similares después de analizar la función tiroidea en 834 enfermos enviados consecutivamente a su consulta con la sospecha de padecer un SAOS. Sólo en 10 de ellos se objetivó un hipotiroidismo (1,2%) y sólo cuatro de éstos 10 tenían un SAOS asociado. También Casas et al.⁽²⁷⁾ han comunicado hallazgos semejantes. Cabe concluir, por tanto, que no parece que sea necesario el llevar a cabo, de forma rutinaria, determinaciones hormonales tiroideas en todos los pacientes con un SAOS.

Otra cuestión es conocer si la prevalencia del SAOS es mayor en los enfermos hipotiroideos que en la población general. En este sentido la información disponible es contradictoria. Algunos autores han hallado que los ronquidos y los episodios apneicos nocturnos son más frecuentes en estos enfermos, cuando aún no han sido tratados (se observan hasta en un 80% de los casos), que en las personas normales⁽²⁸⁻³⁰⁾. En el mismo sentido, Casas et al.⁽²⁷⁾ demostraron la existencia de un SAOS en ocho de doce enfermos con un hipotiroi-

dismo primario (66,6%), en seis de los cuales, además, el SAOS era grave. La presunta asociación del SAOS con el hipotiroidismo se ha puesto principalmente en relación con el estrechamiento de la vía aérea superior, ocasionado por el depósito de mucoproteínas, con la disfunción muscular faríngea (miopatía hipotiroidea) y con anomalías en el control de la respiración. Otros trabajos⁽²⁴⁾, sin embargo, no han conseguido confirmar estos resultados. El origen de estas discrepancias pudiera estar tanto en el pequeño tamaño de las series estudiadas como en la existencia de factores de confusión, tales como el distinto índice de masa corporal (BMI) o la diferente edad de los sujetos valorados en cada serie. En general, en los estudios en los que la prevalencia del SAOS en los pacientes hipotiroideos se encontró elevada incluyen individuos más obesos y de mayor edad.

Cuando coexiste un hipotiroidismo y un SAOS en un mismo enfermo, la hormonoterapia suele asociarse con una mejoría del SAOS^(24,27-29), si bien ésta no se produce hasta que no ha pasado un cierto tiempo y ha transcurrido más de un año desde que se alcanzó el estado eutiroideo^(24,26).

Hipogonadismo masculino y síndrome de apnea obstructiva del sueño

En los varones jóvenes normales los niveles séricos de testosterona aumentan 10 a 30 minutos después de que se produzca el primer episodio de sueño en fase REM. Luego siguen elevándose de forma progresiva durante toda la noche. Además, en cada fase REM la secreción de testosterona aumenta hasta un 15% con respecto a la liberación que se observa en las fases de sueño no REM⁽³³⁾. En relación con este fenómeno no resulta extraño, por tanto, que los hombres que padecen un SAOS tengan un importante trastorno en la producción de testosterona y en su ritmo de secreción. Del mismo modo, también es anormal la síntesis de otras hormonas sexuales, como la LH y la hormona sexual ligada a globulinas (Fig. 3)⁽³⁴⁻³⁶⁾. Tanto el pico de secreción de la tes-

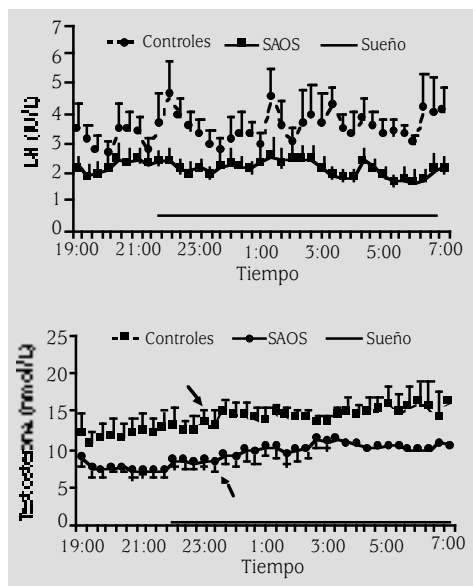


FIGURA 3. Efecto del síndrome de apnea obstructiva del sueño en la secreción nocturna de la testosterona y de la hormona luteotropa (LH) (media \pm desviación estándar). El primer episodio de sueño con movimientos oculares rápidos (REM) está indicado con una flecha. Modificado de Luboshitzky et al⁽⁵⁶⁾.

tosterona como su área bajo la curva durante el sueño son claramente menores en los pacientes con un SAOS que en los varones adultos normales. Estas alteraciones se mantienen, incluso, cuando se ajustan los resultados en atención a la edad y al BMI de los enfermos, detalle muy importante si se considera la frecuencia de la obesidad en el SAOS. A su vez, la obesidad mórbida se asocia con un hipogonadismo reversible y con una disminución de los niveles séricos de la hormona sexual ligada a globulinas y de la testosterona.

Los déficit hormonales descritos explicarían la prevalencia de la impotencia y de la disfunción sexual en el SAOS. Los mecanismos fisiopatológicos que pudieran estar implicados en el origen de esta alteración del eje hipotálamo-gonadal son la fragmentación del sueño, la hipoxia^(50,37) y la repetición de los microdespertares y de las apneas e hipopneas⁽⁵⁶⁾. El

tratamiento del SAOS con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) normaliza la testosterona sérica después de tres meses de comenzar⁽³⁴⁾.

Hormona del crecimiento y síndrome de apnea obstructiva del sueño

Secreción de la hormona del crecimiento (GH) en los enfermos con un síndrome de apnea obstructiva del sueño

La secreción de la GH está disminuida en los pacientes que padecen un SAOS^(52,36,37). El grupo de Krieger⁽⁵⁸⁾ ha demostrado, en una muestra de ocho enfermos con un SAOS, que los niveles nocturnos de GH, determinados cada 10 minutos, eran menores que los existentes después de una noche de tratamiento con CPAP. Estos últimos, además, tendían a correlacionarse con el tiempo de sueño transcurrido en fases definidas por ondas lentas. Adicionalmente, también se ha observado que la obesidad, muy frecuente en el SAOS, se asocia con una menor secreción nocturna de GH. Esta secreción se normaliza tras el tratamiento con CPAP⁽⁵⁸⁾.

En el mismo sentido, en un estudio reciente⁽⁵⁹⁾ se ha analizado la actividad de la GH, la del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (*insulin-like growth factor-I* o IGF-I) y la del eje GH-IGF-I en enfermos con un SAOS, en pacientes con una obesidad simple y en individuos normales, tanto en situación basal como tras el estímulo realizado con la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH-arginina) (Fig. 4). En los primeros la respuesta de las células somatotropas era menor que la observada en los pacientes con una obesidad simple, que a su vez respondían menos que los controles normales. Estos resultados se mantenían después de considerar y corregir el efecto de algunas variables de confusión, como la edad. En el SAOS parece que existe, por tanto, un trastorno en la capacidad secretora de las células somatotropas, que son menos sensibles a la acción de la GHRH como consecuencia de trastornos que no sólo

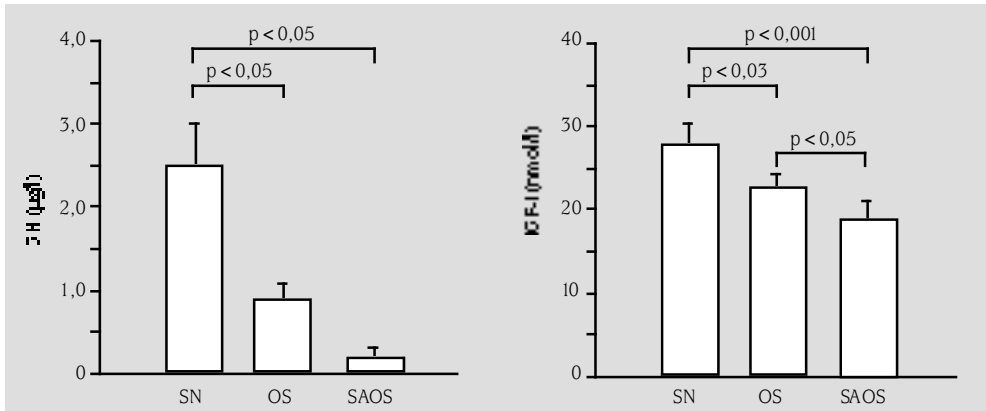


FIGURA 4. Valores basales de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) en individuos normales (SN), en obesos simples (OS) y en enfermos con un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Modificado de Gianotti et al⁽⁵⁹⁾.

dependen del posible sobrepeso que pueda coexistir. En conclusión, los mecanismos a los que se ha atribuido la menor secreción de GH en el SAOS son los siguientes: a) anomalías en la estructura del sueño, con menos tiempo de sueño en fases con ondas lentas, que son prácticamente las únicas en las que se sintetiza y libera la hormona; b) la obesidad o, simplemente, el sobrepeso; c) la resistencia a la insulina; y d) la hipoxia, que altera el normal funcionamiento de las células somatotropas.

En los niños la relación entre la GH y la respiración nocturna también es muy importante. Un grupo japonés⁽⁴⁰⁾ ha demostrado que la secreción de esta hormona, estudiada en niños con trastornos respiratorios del sueño, aumenta significativamente tras la tonsilectomía. Las consecuencias que pueden derivarse de estos hallazgos, en relación con el crecimiento infantil en estos casos, son evidentes. Algunos autores han investigado no sólo la GH, sino también el metabolismo del IGF-I en niños y adultos con un SAOS. Este factor se produce fundamentalmente en el hígado y se libera en respuesta al estímulo ejercido por la GH. Los niveles séricos del IGF-I también están disminuidos en los pacientes con un SAOS, en comparación con lo que se observa en las personas normales o en los indi-

viduos con una obesidad simple. El tratamiento con CPAP normaliza, además de los niveles de la GH, los del IGF-I^(54,59).

Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en la acromegalia

En la literatura apenas se encuentran trabajos que hagan referencia a la asociación entre la acromegalia y el SAOS⁽⁴¹⁻⁴⁸⁾. Conociendo los rasgos clínicos de los enfermos acromegálicos, cabría pensar en su predisposición a presentar episodios apneicos. En la acromegalia existen anomalías en la vía aérea superior, fundamentalmente originadas por la macroglosia y por el estrechamiento faríngeo. La disminución del calibre del tracto respiratorio puede deberse tanto a la hipertrofia de las partes blandas del cuello y del suelo de la boca como al aumento de las estructuras óseas del macizo facial. Por otra parte, también pueden existir trastornos en el control de la ventilación^(41,42).

La prevalencia de la acromegalia es muy baja. Se estima en unos 35 a 70 casos por cada millón de habitantes. En consecuencia, no parece que se justifique la determinación sistemática de la GH sérica en todo SAOS. Por el contrario, si pudiera ser útil investigar la presencia de un SAOS en los enfermos acrome-

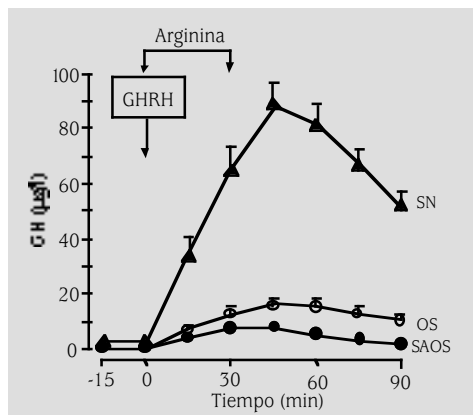


FIGURA 5. Respuesta de la hormona somatotropa (GH) (media \pm desviación estándar) a la hormona liberadora de GH (GHRH) más arginina en individuos normales (SN), en obesos simples (OS) y en enfermos con un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Modificado de Gianotti et al⁽⁵⁹⁾.

gálicos, ya que las repercusiones sobre el pronóstico y el tratamiento de esta enfermedad pudieran ser importantes.

Varios trabajos han demostrado que la prevalencia del SAOS está aumentada en los enfermos acromegálicos^(41-43,46). El porcentaje de pacientes que, padeciendo esta enfermedad, presenta simultáneamente un SAOS oscila entre un 70 y un 80%. A este respecto, en nuestro país Jiménez-Alfaro et al.⁽⁴⁹⁾ han encontrado que la prevalencia del SAOS, en 30 pacientes afectos de una acromegalia activa (GH sérica media: 24 ± 17 ng/ml; somatomedina C sérica media: 826 ± 207 ng/ml), previamente no tratada y con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de nueve años, alcanzaba un 66%. En estos enfermos el índice de desaturación (número de desaturaciones mayores de un 4% por cada hora de sueño) fue superior a 10 en un 53% de los casos. En cinco enfermos se comprobó que la saturación de oxígeno estaba por debajo del 85% más de un 10% del tiempo total del registro polisomnográfico.

Con respecto a la actividad de la acromegalia, es interesante señalar que la normali-

zación de la GH y del IGF-I, tras reseca el adenoma hipofisario, no siempre se acompaña, ni incluso años después, de la desaparición del SAOS^(44,49). Algo similar ocurre tras el tratamiento con octreotide, un análogo de la somatostatina. En este caso, el SAOS puede persistir durante mucho tiempo, una vez que se ha normalizado la GH, o puede, por el contrario, remitir por completo cuando aún sólo se ha producido una mejoría parcial en los niveles de la hormona⁽⁴⁵⁾. En general, por tanto, no suele observarse una relación directa entre la GH sérica y la mejoría del IAH de cada enfermo. Es posible que las alteraciones craneofaciales propias de la acromegalia, sobre todo las óseas, tarden en regresar tras el tratamiento o que, incluso, no desaparezcan, lo que podría explicar la persistencia del SAOS en algunos enfermos. En otros, con menos anomalías óseas y mayor afectación de las partes blandas, la corrección de los trastornos respiratorios del sueño sería más fácil.

En conclusión, el SAOS se asocia con mucha frecuencia a la acromegalia. Además, en esta última enfermedad también son muy habituales las desaturaciones nocturnas patológicas y la hipoxemia mantenida durante el sueño. Ello lleva a pensar en la conveniencia de realizar una polisomnografía o una poligrafía cardiorespiratoria en toda acromegalia conocida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molitch ME. Neuroendocrinology. En: Felig P, Frohman LA, eds. Endocrinology and metabolism. 4ª ed. Nueva York: McGraw-Hill. 2001. p. 111-71.
2. Kryger MH, Roth T, Carskadon M. Circadian rhythms in humans: an overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 2ª ed. Filadelfia: WB Saunders. 1994. p. 301-8.
3. Schmidt HS. L-tryptophan in the treatment of impaired respiration in sleep. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19: 625-9.
4. Vaesey SC, Fenik P, Panckeri K, Pack AI, Hendricks JC. The effects of trazodone with L-tryptophan on sleep-disordered breathing in the English bulldog. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1659-67.

5. Van Cauter E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res* 1990;34:45-53.
6. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88: 934-42.
7. Simon C, Brandenberger G. Ultradian oscillations of insulin secretion in humans. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 1): S258-S261.
8. Kern W, Offenheuer S, Born J, Fehm HL. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagon to the non-rapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1541-7.
9. Obal F, Kapas L, Bodosi B, Krueger JM. Changes in sleep in response to intracerebral injection of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the rat. *Sleep Res Online* 1998; 1: 87-91.
10. De Saint Hilaire Z, Charnay Y, Mikolajewski R, Gaillard JM. Active immunization against insulin affects sleep and feeding in rats. *Physiol Behav* 1995; 57: 803-6.
11. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354: 1435-9.
12. Kohlmeier KA, Reiner PB. Vasoactive intestinal polypeptide excites medial pontine reticular formation neurones in the brainstem rapid eye movement sleep-induction zone. *J Neurosci* 1999; 19: 4073-81.
13. Bourgin P, Ahnaou A, Laporte AM, Hamon M, Adrien J. Rapid eye movement sleep induction by vasoactive intestinal peptide infused into the oral pontine tegmentum of the rat may involve muscarinic receptors. *Neuroscience* 1999; 89: 291-302.
14. Bourgin P, Lebrand C, Escourrou P, Gaultier C, Franc B, Hamon M, Adrien J. Vasoactive intestinal polypeptide microinjections into the oral pontine tegmentum enhance rapid eye movement sleep in the rat. *Neuroscience* 1997; 77: 351-60.
15. Murk H, Guldner J, Colla-Muller M, Frieboes RM, Schier T, Widemann K, et al. VIP decelerates non-REM-REM cycles and modulates hormone secretion during sleep in men. *Am J Physiol* 1996; 271: R905-R911.
16. Schilling J, Nurnberger F. Dynamic changes in the immunoreactivity of neuropeptide systems of the suprachiasmatic nuclei in golden hamsters during the sleep-wake cycle. *Cell Tissue Res* 1998; 294: 233-41.
17. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
18. Young T. Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
19. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 1999; 6: 186-7.
20. Regestein QR. Sleep apnoea in menopause. *Menopause* 1999; 6: 186-7.
21. Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH. Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA* 1981; 254: 1230-2.
22. Cook WR, Benich JJ, Wooten SA. Indices of severity of obstructive sleep apnoea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy. *Chest* 1989; 96: 262-6.
23. Millman RP. Medroxyprogesterone and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 96: 225-6.
24. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest* 1992; 102: 1296-9.
25. Winkelman JW, Goldman H, Piscatelli N, Lucas SE, Dorsey CM, Cunningham S. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep* 1996; 19: 790-3.
26. Mickelson SA, Lian T, Rosenthal L. Thyroid testing and thyroid hormone replacement in patient with sleep disordered breathing. *Ear Nose Throat* 1999; 78: 768-71 y 1999; 78: 774-5.
27. Casas JM, Fernández JM, Cabello J, Bascuñana J, Jiménez-Alfaro C, García-Casasola G, et al. Hypothyroidism in patients suspected of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 17): 581 (Abs).
28. Hira HS, Sibal L. Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism. *J Ass Phys India* 1999; 47: 615-8.
29. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, Piccetti C, Hofeldt F, Tellis CJ, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101: 491-4.

30. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988; 85: 775-9.
31. Bai Y. Primary hypothyroidism with obstructive sleep apnea syndrome. *Chung-Kuo-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan-Hsueh-Pao* 1992; 14: 267-72 (Abs Medline).
32. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyypä MT, Kronholm E, Viikari J, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994; 236: 177-81.
33. Roffwarg HP, Sachar EJ, Halpern F, Hellman L. Plasma testosterone and sleep: relationship to sleep stage variables. *Psychosom Med* 1982; 44: 73-84.
34. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 352-8.
35. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999; 93: 1-7.
36. Uboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Laivie L, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3394-8.
37. Kouchiama S, Honda Y, Kuriyama S. Influence of nocturnal oxygen desaturation on circadian rhythm of testosterone secretion. *Respiration* 1990; 57: 359-63.
38. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, Wittersheim G, Simon C, Follenius M. Continuous positive airway pressure treatment. Effects on growth hormone, insulin and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res* 1993; 25: 375-81.
39. Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F, Tassone F, Navene F, Vittori E, et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5052-7.
40. Chiba S, Ashikawa T, Moriwaki H, Tokunaga M, Miyazaki H, Moriyama H. The influence of sleep breathing disorder on growth hormone secretion in children with tonsil hypertrophy. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1998; 101: 878 (Abs Medline).
41. Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HS, Cooper KR. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985; 145: 865-6.
42. Grunstein RR, Kian KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991; 115: 527-32.
43. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klotzar J, Rambousek, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 515-9.
44. Saeki N, Isono S, Nishino T, Luchi T, Yamaura A. Sleep disordered breathing in acromegals: relation of hormonal levels and quantitative sleep study by means bedside oximeter. *Endocrin J* 1999; 46: 585-90.
45. Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1994; 121: 478-83.
46. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Branderburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craneofacial changes. *Eur Respir J* 1999; 14: 196-202.
47. Leibowitz G, Shapiro HS, Salomeh H, Glase B. Improvement of sleep apnoea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. *J Intern Med* 1994; 236: 231-5.
48. Perks WH, Hoorrocks PM, Cooper RA, et al. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J* 1980; 280: 894-7.
49. Jiménez-Alfaro C, García-Casasola G, Álvarez-Sala JL, Lucas T, Paja M, Cabello J, et al. Sleep breathing disorders and acromegaly. *Eur Respir J* 1994; 7(Suppl 18):45 (Abs).