



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**TRASTORNOS DEL DORMIR Y ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN PACIENTES  
CON OBESIDAD E HIPOTIROIDISMO**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA :  
LEIDY JINETH DIAZ VILLAR**

**ASESOR DE TESIS  
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

**México, D.F, Julio de 2016**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>INDICE DE TABLAS.....</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN ESTRUCTURADO.....</b>	<b>5</b>
<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>22</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
GENERAL.....	25
ESPECÍFICOS.....	25
<b>5. HIPOTESIS.....</b>	<b>26</b>
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>27</b>
6.1. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	27
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	27
<b>6.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....</b>	<b>27</b>
6.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	27
6.5. PROCEDIMIENTO.....	31
6.6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	32
6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	32
6.8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	33
6.9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	33
6.10. RECURSOS DISPONIBLES.....	33
6.11. RECURSOS NECESARIOS.....	33
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>40</b>
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>44</b>

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1.. Características generales de la población _____	34
Tabla 2. Frecuencia de complicaciones cardiometabólicas según alteraciones tiroideas. _____	35
Tabla 3. Contingencia categoría de TSH/categoría SAOS _____	37
Tabla 4. Categoría de nivel TSH en relación latencia S1 _____	38
Tabla 5. Categoría latencia al sueño REM con relación nivel TSH _____	38
Tabla 6. Porcentaje REM del tiempo total del sueño _____	39

## AGRADECIMIENTOS

Al culminar una etapa más en mi vida, quiero agradecer a Dios por darme la sabiduría y el amor a mi profesión.

A mis padres que día a día han vivido mis emociones, alegrías y sufrimientos para alcanzar esta meta.

A mis hermanos que han estado pendiente de mis logros día a día.

Al Dr R. Zapata tutor y orientador de este proyecto, gracias por sus enseñanzas, consejos y apoyo.

Finalmente a todas las personas que de una forma u otra estuvieron a mi lado, a mis amigos de residencia que me brindaron su apoyo para llegar a la cúspide de mi carrera.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

- **Planteamiento del problema**

Al ser la obesidad uno de los principales problemas de salud, causada por la interacción de múltiples factores tanto genéticos como ambientales sumado a estilos de vida con alto consumo energético, sedentarismo que terminan en aumento del tejido adiposo y que se asocia a patologías que aumentan la morbimortalidad de estos pacientes; dentro de estas patologías se encuentra la obesidad y el hipotiroidismo; las hormonas tiroideas han sido implicadas en el metabolismo y gasto energético basal; el hipotiroidismo además ha sido implicado en la fisiopatología de los trastornos del sueño, esto probablemente secundario al depósito de mucoproteínas en la vía aérea superior y reducción del estímulo neuronal a la musculatura respiratoria. Tanto la obesidad como el hipotiroidismo se han asociado al Síndrome de apnea obstructiva del sueño y diferentes alteraciones de la arquitectura del sueño como retraso en el comienzo del sueño, despertares frecuentes, aumento en las latencias de las fases del sueño, aumento en el número total de ciclos REM y disminución de la fase REM. Este estudio pretende determinar el impacto del hipotiroidismo en los trastornos del dormir y la arquitectura del sueño en pacientes con obesidad e hipotiroidismo.

- **Objetivo**

Determinar el impacto del hipotiroidismo en los trastornos del sueño en pacientes obesos (grado I a grado III) en el Hospital General de México.

- **Justificación**

La obesidad en México representa una frecuente patología, con un aumento de hasta el 30% en últimas décadas, con una prevalencia de 71% para sobrepeso y 32% para obesidad, es una enfermedad crónica multifactorial, la fisiopatología incluye factores genéticos, ambientales como psicológicos y conductuales, siendo uno de los factores de riesgo modificables más importante para el desarrollo de múltiples comorbilidades asociadas, como lo son la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño, las cuales en su conjunto aumentan el riesgo cardiovascular o favorecen la perpetuación de la misma. Dentro de las diferentes asociaciones que se han hecho a la obesidad se encuentran el hipotiroidismo y los trastornos del dormir y arquitectura del sueño, un Meta análisis del 2016 realizado por Mingpeng Zhang encontró una prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes con SAOS del 8% y del 11 % respectivamente. Se sugiere que, de existir relación entre hipotiroidismo, trastornos del sueño y obesidad se deben encontrar diferencias entre parámetros polisomnográficos tales como índice de apneas hipo apneas, etapas del sueño, duración de la fase REM, latencia hasta llegar a la fase REM, tiempo total de sueño, movimientos periódicos de piernas y el índice de despertares entre otros y que finalmente darán bases fisiopatológicas más profundas de estas patologías. El presente estudio pretende generar conocimiento acerca de la relación entre el hipotiroidismo en sujetos obesos y los trastornos del sueño.

- **Metodología: Tipo y diseño del estudio:** descriptivo, trasversal y retrospectivo

**Análisis estadístico:** Se realizará estadística descriptiva para variables cualitativas. Calculando frecuencia y prevalencias de las principales comorbilidades. Se hará descripción de parámetros bioquímicos y parámetros polisomnográficos que se correlacionarán mediante ANOVA y r de Pearson con la presencia o no de comorbilidades y patologías metabólicas.

- **Palabras clave:** obesidad, hipotiroidismo, trastorno del sueño, polisomnografía

## 1. Antecedentes

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un proceso de múltiples interacciones fisiopatológicas que ocasionan un aumento en el tejido adiposo, la cual se expresa en índice de masa corporal y que finalmente se asocia a múltiples comorbilidades (1), representa un problema de salud pública ya que su incidencia está aumentando de forma exponencial, siendo actualmente una epidemia a nivel mundial, para el 2015 la OMS afirmó que 120 millones de personas en todo el mundo sufren sobre peso y obesidad, de estos 55% de la población adulta tiene sobrepeso, 22% es obesa y el 4.8% tiene obesidad mórbida (2).

En México esta enfermedad es una de las principales patologías que afecta nuestra población, al igual que en el resto del mundo ha tenido un aumento en las últimas tres décadas de más del 30%, según la ENSANUT 2012 somos el segundo país con más números de casos de obesidad en adultos en todo el mundo, con una prevalencia de sobrepeso del 71,2% y de obesidad (IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>) de 34.2%(3). La obesidad representa un importante gasto para los sistemas de salud y las familias de quienes la padecen, en Estados Unidos aproximadamente 100 billones de dólares anuales son invertidos en esta (4)(5), y en cuanto a México se calcula que aproximadamente el 13% de los gastos totales de salud se destinan para la atención de la obesidad y sus complicaciones (3).

La fisiopatología de la obesidad es compleja siendo multifactorial incluyendo causas genéticas, ambientales, psicológicas, conductuales entre otros, siendo el factor de riesgo más predisponente la disminución en la actividad física con un aumento en el consumo calórico (6). La organización mundial de la salud clasifica a la obesidad según el índice de masa corporal (IMC), estableciendo categorías de riesgo de comorbilidades y principalmente riesgo cardiovascular según el porcentaje de grasa corporal (tabla1).

Figura 1. Clasificación obesidad

<b>Normal</b>	<b>IMC <math>\geq 18.5</math> to <math>24.9</math> kg/m<sup>2</sup>.</b>
<b>Sobrepeso</b>	IMC $\geq 25.0$ to $29.9$ kg/m <sup>2</sup> .
<b>Obesidad</b>	IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> . Clase I: IMC $30.0$ to $34.9$ kg/m <sup>2</sup> . Clase II: IMC $35.0$ to $39.9$ kg/m <sup>2</sup> . Clase III: IMC $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>
<b>WorldHealthOrgan 2000</b>	

Para el año 2015, la ACEE establece una nueva clasificación de obesidad ya que considera que esta no puede ser definida basado solo en el índice de masa corporal, sino que debe incluir la presencia o no de complicaciones de la obesidad, todo esto con el fin de mejorar el diagnóstico y la aproximación terapéutica multidisciplinaria de estos pacientes de estos pacientes (tabla2) (5).

Figura 2. Clasificación obesidad según ACE

<b>Sobre peso</b>	<b>IMC de 25 a 29.9 Kg/m<sup>2</sup> sin complicaciones asociadas a la obesidad</b>
<b>Obesidad</b>	IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> sin complicaciones Obesidad estadio 1 con IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> con presencia de 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad de leve a moderadas.
<b>Obesidad estadio 1</b>	IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> con presencia de 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad de leve a moderadas
<b>obesidad grado 2</b>	IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> con 1 o más complicaciones asociadas a la obesidad graves
<b>American Association of Clinical Endocrinologists and American College Endocrinology</b>	



Los sujetos que padecen obesidad tiene un riesgo mayor de presentar múltiples comorbilidades; En cuanto a la diabetes mellitus 2 se ha encontrado que 2/3 de los pacientes con IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> son portadores de diabetes mellitus 2 y más de un 80% de los casos pueden ser asociados a obesidad (7).

El metabolismo de lípidos se encuentra alterado esto es dado por un aumento en la grasa visceral que causa un aumento de los triglicéridos, disminución de HDL con un aumento en la fracción de LDL densas y pequeñas lo que finalmente conlleva a un importante aumento en el riesgo cardiovascular por el gran potencial aterogénico (8), además hasta un 66% de pacientes con obesidad cursan con hígado graso (9).

La presión arterial a menudo se encuentra elevada en sujetos con obesidad, diferentes estudios señalan que el índice de masa corporal se encuentra en una relación directamente proporcional con la hipertensión arterial sistémica, con un aumento en el riesgo relativo de hasta 5.7 veces en aquellos sujetos que tenían obesidad grado III (10).

También se ha encontrado múltiples alteraciones músculo esqueléticas las cuales incrementan la discapacidad física alterando la calidad de vida de los pacientes. El exceso de peso puede causar alteraciones en la postura, incremento en la incidencia de degeneración de los discos intervertebrales lumbares (11), incremento en la fuerza mecánica ejercida sobre las articulaciones con un aumento en la incidencia de artrosis asociada al IMC (12), de problemas musculares que pueden ocasionar dolor en todo tipo de articulaciones (13).

No hay que olvidar su asociación con trastorno depresivo y trastorno de ansiedad los cuales a menudo coexisten empeorando cada una de estas patologías con repercusiones en la calidad de vida (14).

En cuanto a la obesidad y el hipotiroidismo, se ha descrito el rol de la hormona tiroidea en el gasto energético, por lo que se ha establecido una asociación fisiopatológica entre estas patologías (13). Se ha documentado que la progresiva acumulación de grasa central está asociada a un incremento en la TSH, independiente de la resistencia a insulina y otros parámetros metabólicos, lo que

indica las probables alteraciones en la secreción de hormonas tiroideas en la obesidad (15).

El sueño y la arquitectura del sueño es otro aspecto importante de la salud que se ve gravemente afectado por la obesidad y el hipotiroidismo y que finalmente termina en patologías como síndrome de apnea obstructiva del sueño, insomnio, somnolencia, o alteraciones locomotoras, por lo que para entender estos trastornos debemos comprender la fisiología del sueño su neurobiología y como se refleja dicha arquitectura en los parámetros polisomnográficos.

El sueño es un estado rápidamente reversible en el cual hay una reducción en la capacidad de respuesta, actividad motora y en el metabolismo, es un fenómeno que se observa de alguna forma en todos los animales y que corresponde a una característica evolutiva (16), los seres humanos dormimos aproximadamente 8 horas por noche y el propósito de este estado no se conoce con exactitud pero existen diferentes teorías que plantean que durante el sueño se busca la restauración, conservación de energía y la consolidación de la memoria (17).

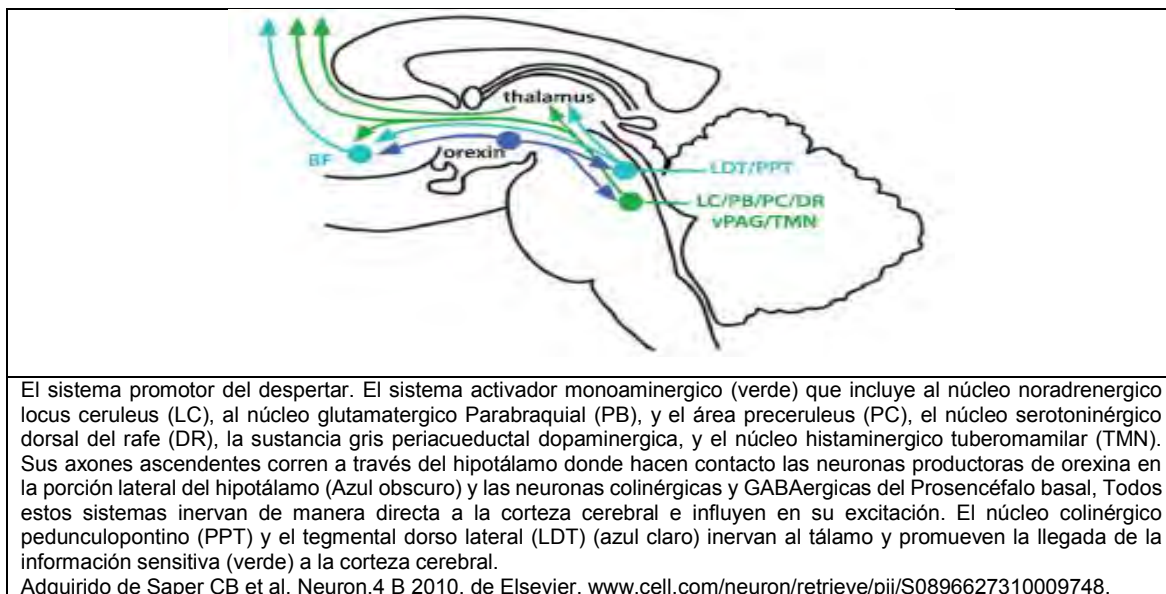
El estudio del sueño y el estado de despierto se inició desde hace cientos de años, pero fue hasta 1928 que el psiquiatra alemán Hans Berger logro grabar la actividad eléctrica del cerebro encontrando importantes diferencias durante el sueño, con el posterior avance de los electroencefalogramas se pudo medir con exactitud los tipos de onda y las mediciones cuantitativas del sueño, posteriormente se describió el sistema reticular activador ascendente que explica los cambios de estado de dormido al estado de despierto y sus variaciones (18).

El sistema reticular activador ascendente se origina en el tallo encefálico específicamente en el mesencéfalo y la porción rostral del puente se encarga de mantener despierto al Prosencéfalo. Este sistema de excitación se origina de neuronas agrupadas en complejos celulares discretos. Una de las vías de excitación proviene de las neuronas colinérgicas localizadas en el núcleo pedúnculo pontino y en el núcleo tegmental dorso lateral. Estos principalmente inervan al tálamo, particularmente el complejo ventral posterior, el núcleo medio dorsal y el núcleo reticular. El núcleo reticular está formado por neuronas GABAérgicas que se

proyectan al tálamo al cual inhiben. Los núcleos colinérgicos inhiben al núcleo reticular del tálamo permitiendo la transmisión tálamo cortical (19).

La segunda vía de excitación consta de neuronas mono aminérgicas, la cual incluye al núcleo locus cerúleos (Noradrenalina), el núcleo serotoninérgico dorsal y medial del rafe, el núcleo glutamatérgico para braquial, la sustancia gris periacueductal dopaminérgica y el núcleo histaminérgico tuberomamilar. Las neuronas en cada uno de estos sitios envían sus axones a través de la porción lateral del hipotálamo y de ahí al Prosencéfalo basal y la corteza cerebral (figura 1).

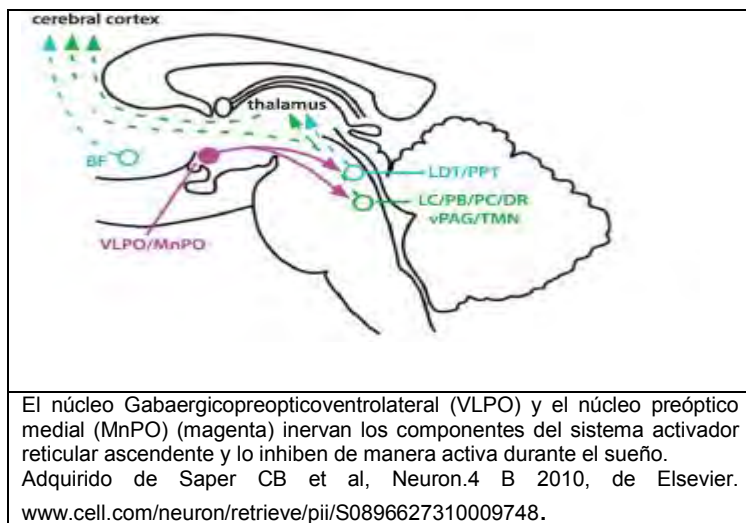
*Figura 3 sistema reticular activado ascendente*



El sistema inductor del sueño se activa cuando las neuronas del sistema activador ascendente son inhibidas durante el sueño por los estímulos GABAérgicos. Una gran parte de estas provienen del núcleo pre óptico, el núcleo pre óptico ventrolateral contiene GABA y galanina, el cual es un neuropéptido inhibitorio e inerva muchos de los componentes del sistema activador. Las neuronas pre ópticas ventrolaterales están activas durante el sueño, y el daño a estas produce una reducción importante en la cantidad de sueño. Se ha observado en animales que el núcleo pre óptico ventrolateral solo se activan cuando el animal está dormido mientras que la activación del núcleo pre óptico medial se da desde que el animal

es sometido a una de privación del sueño. Por lo que se considera que este núcleo responde a la acumulación de Adenosina. Se ha propuesto por algunos investigadores que el sistema promotor del sueño se puede originar desde las neuronas GABAérgicas latero caudales de la formación reticular del puente (figura 2) (19).

*Figura 4, sistema reticular activador ascendente*



La principal herramienta para la evaluación del sueño es la polisomnografía que junto con el electroencefalograma y otros sensores permiten categorizar las etapas del sueño, y se han establecido parámetros y terminología que estandarizan en todo el mundo estos parámetros los cuales han sido propuestos por la Academia Americana de Medicina del sueño (AASM) (20).

El sueño no es un proceso homogéneo y pasa por varios ciclos durante toda la noche, un solo ciclo tiene una duración aproximada de 90-120 minutos, y van desde patrón donde no hay movimientos oculares hasta un patrón de movimientos oculares rápidos (REM), produciéndose 4 a 5 ciclos en una noche (18)

En términos general el sueño es dividido en movimientos oculares rápidos (REM) y en sueño no REM, las ondas cerebrales se evalúan por la amplitud y frecuencia que determinan las diferencias entre cada una de las siguientes etapas del sueño:

- **Estado de despierto:** al menos dos tercios del día corresponden a este estado, se identifica por estar con los ojos abiertos, en movimiento y conversando, este periodo es seguido por el momento del descanso en el cual se cierran los ojos y se inicia ondas lentas cerebrales a un ritmo alfa estable el cual es el puente entre el estado de vigilia y el sueño (18).
  
- **El sueño no REM** inicia desde el estado de somnolencia y se divide en tres etapas N1, N2 y N3 (21).
  - N1: corresponde a la etapa más superficial del sueño y es la transición entre la vigilia y el sueño y se caracteriza por amplitud de rango de 4-7 Hz (ondas theta en al menos el 50% de esta etapa. Los movimientos oculares son lentos y representa del 5-10% del sueño. Prolongaciones en esta etapa pueden ser explicadas por alteraciones en la fragmentación del sueño como en la apnea obstructiva del sueño.
  - N2: corresponde a la etapa con mayor porcentaje del tiempo total de sueño (TST) en un adulto, aproximadamente 45-55% y se caracteriza por ondas de frecuencia theta en el electroencefalograma.
  - N3: se refiere a la fase conocida como sueño profundo o sueño de onda lenta, de bajas frecuencia y corresponde al 10-20% del tiempo total de sueño y es el primero que se disminuye con el paso de los años. Ocurre durante la primera fase de la noche, es difícil despertar en este periodo y es donde suelen ocurrir las parasomnias (23).
  
- **Sueño REM:** esta etapa se reconoce por que el electroencefalograma muestra bajo voltaje, patrón de ondas de sierra de 2-6 Hz, mixtos y que ocurren en breves ráfagas, en el electro oculograma hay movimientos rápidos de los ojos que son definitorios de este periodo y finalmente en el electromiograma hay presencia de atonía resultado de la inhibición de las neuronas motoras alfa (18), este periodo corresponde a menos de una cuarta parte del sueño, aproximadamente 18-23% del sueño total, se cree que durante esta etapa se produce la consolidación de la memoria durante la cual los recuerdos importantes se conservan y los menos importantes son desechados (22).

Es en la fase REM donde se pueden explicar las principales alteraciones fisiopatológicas de diferentes enfermedades tales como la narcolepsia en la que el sueño REM es muy temprano, produciendo rápidos periodos de sueño durante todo el día (17), también se explican alteraciones ocurridas en sujetos con enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de la pared torácica o trastornos neuromusculares en quienes la mecánica respiratoria los hace dependientes de los músculos intercostales para mantener adecuados niveles de ventilación y que no se logra por una excesiva atonía de estos músculos durante la fase REM (24).

Otra importante patología de los trastornos del sueño es la apnea obstructiva del sueño causada por una atonía muscular relacionada con el sueño MOR que coloca en peligro la permeabilidad de la vía aérea superior, lo que agrava significativamente la frecuencia de los eventos respiratorios obstructivos sumado a una poca respuesta del cerebro a las señales de oxígeno durante el sueño REM que también prolonga los eventos respiratorios (25).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) se caracteriza por un cese de la respiración durante el sueño asociado a una reducción en la saturación de oxígeno y somnolencia diurna, la hipoxemia y el despertar se pueden producir de 300 a 400 veces cada noche causando repercusiones importantes en la salud y la conducta tales como disminución de actividades por somnolencia diurna (25).

Diferentes estudios han mostrado que la obesidad aumenta 6 veces su prevalencia, aquellos sujetos con obesidad mórbida tienen un riesgo de 55-90% de desarrollar SAOS, en estudios epidemiológicos se ha demostrado que cerca del 50% de la población que padece SAOS tiene IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (16). Sin embargo, el SAOS no es el único trastorno de sueño encontrado en esta población, se ha documentado en estudios previos que la ganancia de peso se asocia con alteraciones en la estructura de sueño: insomnio, somnolencia diurna, disminución de la consolidación

de sueño y en la actividad locomotora. Estos trastornos a su vez se asocian con alteraciones en el metabolismo, con aumento en la incidencia de resistencia en la insulina y DM2, HTA, y ganancia de peso corporal. (26).

Según cifras epidemiológicas el SAOS enfrenta un problema de sub diagnóstico en la población siendo su incidencia mucho más alta a la reportada en series internacionales, para el año 2002 según un estudio multicéntrico longitudinal de 15699 paciente en quienes se realizó cuestionarios y polisomnografía para diagnóstico de trastornos funcionales del sueño, se determinó que el 4.1% presentaban apnea obstructiva del sueño y de este porcentaje solo el 1.6% de los pacientes habían sido reportado por los médicos y solo el 0.6% llevaban tratamiento (27), lo que explica la baja información que tiene la población en general de la sintomatología y de las consecuencias de esta enfermedad tales como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, hipertensión, accidentes de tránsito y la perpetuación con la obesidad que terminan formando un círculo vicioso entre estas dos patologías(28,29). En una cohorte de 625 sujetos entre 30-60 años de edad en Estados Unidos a quienes se les realizó polisomnografía se reportó una prevalencia para índice de apneas hipo apneas (IAH) >5 de 24% en hombres y 9% en mujeres y un IAH> 15 de 9% en hombres y 4% mujeres (26).

En México el estudio de la prevalencia de trastorno del sueño cuenta con algunas limitantes para su diagnóstico como lo son el costo económico del estudio polisomnográfico (Gold estándar), sin embargo se han realizado estudios que determinan el riesgo de padecer este tipo de trastorno por medio de escalas que valoran somnolencia diurna, en el año 2008 el grupo PLATINO encontró que hasta un 2.2% en mujeres y 4.4% en hombres tenían alto riesgo de padecer SAOS por medio de cuestionarios como el STOP-BANG, reportando además que a pesar de estas altas cifras el 90% de estos pacientes no contaban con diagnóstico y por tanto no tenían tratamiento médico (30). Resultados que se reproducen en diferentes estudios que utilizan estos cuestionarios para determinar el riesgo de trastorno del sueño (31).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de SAOS son la edad siendo más frecuente entre la 6 y 7 década de la vida, género masculino, hipotiroidismo, anomalías craneofaciales y en la vía aérea superior, así como congestión nasal, fumar, menopausia, uso de sustancias y medicamentos tipo narcóticos alcohol, benzodiacepinas (32,33).

Como ya se mencionaba previamente la obesidad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de SAOS, se ha establecido que su prevalencia aumenta progresivamente con el incremento en el índice de masa corporal, en un estudio prospectivo se encontró que un aumento en el 10% de peso corporal se asocia con un incremento en el riesgo de hasta 6 veces mayor para desarrollo de SAOS (34).

Fisiopatológicamente se considera un desorden crónico que clínicamente se manifiesta por apneas obstructivas o hipo apnea acompañados de esfuerzo respiratorios con despertares que causan síntomas diurnos secundarios como lo son la somnolencia, fatiga y la pobre concentración, asociado a presencia de signos clínicos cardinales de alteraciones durante el sueño tales como ronquidos o movimientos anormales de miembros inferiores (36).

El colapso de la vía aérea que se presenta durante el SAOS resulta en un cese completo o parcial de flujo del aire con un consecuente esfuerzo respiratorio que permite alteraciones en el intercambio de gases causando hipoxemia o hipercapnia y fragmentación del sueño, este trastorno se puede presentar durante la fase REM o no REM del sueño y la severidad va estar asociada a los factores de riesgo mencionados previamente (37).

El diagnóstico se realiza mediante la presencia de más de 5 eventos de apnea o hipo apnea durante una hora sumado a uno o más de los siguientes síntomas clínicos: somnolencia diurna, sueño no reparado, insomnio, despertar con falta de



aire, ronquido, respiración interrumpidas durante el sueño, hipertensión, desordenes del estado de ánimo, falla cardiaca, diabetes mellitus 2 o fibrilación auricular (38). La polisomnografía se considera el estudio de primera línea en pacientes con sospecha clínica de síndrome de apnea obstructiva del sueño y además esta nos permite clasificar la severidad según el índice de apnea/hipoapnea (IAH) (tabla 3) (21).

El manejo del SAOS debe ser multidisciplinario teniendo en cuenta que es una enfermedad crónica, este inicia con la educación del paciente, advirtiéndolo y explicándole el riesgo que tiene al padecer esta enfermedad, el objetivo estará enfocado en la resolución de los síntomas diurnos, la normalización de la calidad del sueño. Las terapias que mejores resultados han mostrado en cuanto al control de la enfermedad son la disminución de peso, tratamiento de comorbilidades y el uso de dispositivos de presión positiva en la vía aérea.

*Figura 5. Severidad SAOS*

<b>Leve</b>	<b>IAH 5-15</b>
<b>Moderado</b>	IAH 15-30
<b>Grave</b>	IAH > 30 y/o una saturación de oxígeno menor al 90% por más del 20% del total de horas de sueño

El hipotiroidismo es una de las patologías que ha sido asociada a trastorno del sueño y a obesidad, encontramos que es una de las alteraciones endocrinológicas más frecuentes en el mundo, siendo el resultado de la disminución de las hormonas tiroideas o disminución de sus efectos a nivel tisular, puede ser causada por una alteración tanto a nivel de hipotálamo como de la hipófisis o la glándula tiroidea, siendo más frecuente el hipotiroidismo causado por las alteraciones en la glándula tiroidea seguido del hipotiroidismo central (39)

La incidencia media del hipotiroidismo encontrada en una cohorte de 1700 sujetos del Reino Unido fue de 4.1 por 1000 en mujeres y de 0.6 por 1000 en hombres, con

una prevalencia que varía según el grado de deficiencia de yodo en la población (40), en Estados Unidos según la NHANES III la prevalencia de hipotiroidismo fue de 0.3-0,4% y la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 4.3%-8.5% (41). El estudio Framingham buscando la asociación entre trastorno tiroideos y patología cardiovascular encontró una prevalencia de niveles de TSH > 10 mU en 5.9% en mujeres y 2.3% en hombres mayores de 60 años, siendo similar a los reportes de la encuesta nacional estadounidense y además recalcando la mayor prevalencia de trastornos tiroideos en adultos mayores, siendo esta de 3.1% para hipotiroidismo clínico, 5.6% hipotiroidismo subclínico 2.5% hipertiroidismo, 2.2% hipertiroidismo subclínico (41).

En México no existe bases epidemiológicas de los trastornos tiroideo en adultos, solo se cuenta con reportes de tamizaje para diagnóstico de hipotiroidismo congénito y algunos reportes institucionales donde se encuentra al hipotiroidismo como una de las principales causas de consulta externa sin determinar completamente su incidencia y prevalencia al igual que su asociación con otras comorbilidades en la población mexicana (42).

Fisiopatológicamente el hipotiroidismo es una condición dada por una producción insuficiente de hormona tiroidea por alteraciones en la glándula tiroidea conocido como hipotiroidismo primario y que corresponde al 99% de las causas o bien puede ser secundario un estímulo deficiente de la glándula tiroidea con un consecuente déficit de TSH por enfermedad hipotalámica o hipofisaria conocido como hipotiroidismo secundario (43). Se categorizado con base en el tiempo de inicio como congénito o adquirido o según severidad como hipotiroidismo subclínico o clínico (44), el termino mixedema se reserva para explicar una deficiencia grave de hormona tiroidea que causa un edema sin fóvea dado por acumulación de glucosaminoglucanos en tejido intersticial y celular subcutáneo (45).

En el hipotiroidismo clínico hay incremento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) con disminución de hormonas libres especialmente la tiroxina (T4); mientras que en el hipotiroidismo subclínico se encuentran niveles de TSH por encima de rango normal con hormonas tiroideas dentro de rangos normales, siendo la causa

más frecuente tanto de hipotiroidismo clínico como subclínico la tiroiditis autoinmune tipo tiroiditis de Hashimoto (43).

Los pacientes con hipotiroidismo pueden ser asintomáticos especialmente los que cursan con hipotiroidismo subclínico o pueden presentar síntomas característicos del hipotiroidismo como lo es actividad mental lenta con pobre memoria, apatía, letargia, fatiga, debilidad muscular, artralgias, intolerancia al frío, constipación, ganancia de peso a pesar de apetito disminuido, piel seca y sudorosa, pérdida de cabello, irregularidades menstruales, cambios en la voz o disminución de la libido, el diagnóstico se realiza con datos clínicos compatibles sin olvidar que un porcentaje importante de pacientes pueden cursar asintomáticos y por medio de la medición de niveles séricos de hormonas tiroideas (tabla 2) que se considera el estándar para su diagnóstico (43).

La prevalencia de hipotiroidismo asociado a obesidad en la población en general ha llevado a desarrollar estudios que expliquen esta asociación encontrando el papel de las hormonas tiroideas en el gasto energético y la acumulación grasa que explican el aumento de peso en algunos pacientes con hipotiroidismo (46). Las hormonas tiroideas contribuyen a la maduración de los adipocitos por medio de la regulación de genes y factores de transcripción involucrados en los procesos de diferenciación de estos adipocitos, la hormona T3 también ha sido involucrada en la lipogénesis, implicada en la síntesis de triglicéridos que también desempeñan un papel importante en el desarrollo del adipocito, por otro lado la hormona T3 también estimula la acción lipolítica inducida por catecolaminas y que terminan influyendo en el sistema de la termogénesis y que explica la disminución del metabolismo basal en pacientes con obesidad e hipotiroidismo (47), por otro lado en el tejido adiposo se lleva a cabo la conversión de T4 a T4 que se va a ver altera en sujetos obesos, todo lo anterior explicaría por qué se puede presentar un aumento progresivo en la hormona TSH como una respuesta secundaria adaptativa a la ganancia de peso del eje hipotálamo hipófisis tiroideas (48).

Figura 6. Diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo (40)

<b>Hipotiroidismo primario</b> <b>Hipotiroidismo primario grave</b>	<b>TSH &gt; 10 mU/L + T<sub>4</sub> libre baja &lt; T<sub>4</sub> 0.6 ng/dL</b> <b>TSH &gt; 10 mU/L + T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libre bajas</b>
<b>Hipotiroidismo subclínico grave</b> <b>leve</b> <b>leve en paciente anciano</b>	TSH > 10 mU/L + T <sub>4</sub> libre normal (0.9 – 2.3 ng/d) TSH 4.5–9.9 mU/L + T <sub>4</sub> libre normal TSH > 7 mU/L + T <sub>4</sub> libre normal
<b>Hipotiroidismo central</b>	TSH baja y T <sub>3</sub> Y T <sub>4</sub> libre bajas

La importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno de esta enfermedad radica en la prevención de las múltiples comorbilidades a las que ha sido asociado y que causan un impacto negativo en el ámbito socio económico de los pacientes que lo padecen (49).

Algunos estudios han mostrado al hipotiroidismo como causa de síndrome de apnea obstructiva del sueño y de alteraciones en la arquitectura del sueño, siendo los síntomas del hipotiroidismo confundidos con los síntomas que se presentan durante las alteraciones del sueño, por lo que el estudio de función tiroidea se recomienda en pacientes con alteraciones del sueño; sin embargo aún se encuentran múltiples interrogantes del efecto real de las hormonas tiroideas sobre diferentes parámetros polisomnográficos que evalúan la calidad del sueño(50).

Dentro de las múltiples asociaciones que se han encontrado al hipotiroidismo se encuentran los trastornos funcionales del sueño, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño siendo el objetivo del estudio determinar la asociación entre estas patologías en nuestra población. Se cree que el hipotiroidismo somete al paciente a un riesgo incrementado de padecer SAOS secundario, al promover el depósito de mucoproteínas en la vía aérea superior, reducir el estímulo neuronal a la musculatura respiratoria, además de aumentar el riesgo de obesidad y alterar el control respiratorio a nivel central, entorpeciendo la respuesta ventilatoria a la hipercapnia e hipoxia. Diferentes series muestran que el hipotiroidismo se presenta

en el 1.5 al 11 % de los pacientes con SAOS, observándose además que del 25 al 35 % de los pacientes con hipotiroidismo desarrolla SAOS (51).

A pesar de que se ha encontrado esta relación en algunos estudios no han conseguido demostrarla, debido a esto no se han dado recomendaciones para el escrutinio de hipotiroidismo en pacientes con SAOS. Sin embargo, un Meta análisis del 2016 realizado por Mingpeng Zhang et al encontró una prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes con SAOS del 8% y del 11 % respectivamente. Cabe considerar que la muestra fue insuficiente consiguiendo solo 1389 pacientes con una heterogeneidad del 44% por  $I^2$  (52).

Finalmente existe controversia al afirmar la asociación del hipotiroidismo con trastornos en la arquitectura del sueño, algunos estudios han comparado diferentes parámetros de la polisomnografía que evalúan la distribución y calidad de la arquitectura del sueño tales como índice de apnea hipo apnea, la duración de las etapas del sueño, duración de la fase REM, latencia hasta llegar a la fase REM, tiempo total de sueño, movimientos periódicos de piernas y el índice de despertares en sujetos hipotiroideos aun sin encontrar resultados concluyentes entre estas patologías (53).

Dentro de los trastornos del sueño que se han estudiado en sujetos con obesidad e hipotiroidismo se incluyen algunos como un retraso en el comienzo del sueño, despertares frecuentes durante el sueño, aumento del número de ciclos REM-NO REM y además anomalías específicas en el sueño REM y en el NO REM, es posible encontrar aumento en la latencia REM (tiempo desde el comienzo del sueño hasta el primer período REM), el número total de ciclos REM es menor y la duración total del sueño REM es significativamente más corto que en sujetos normales. La fragmentación del sueño REM es común, pudiendo estos pacientes llegar a tener durante una noche (8 horas) hasta 6 ó 8 ciclos en lugar de los 3 o 4 normales y finalmente en el sueño NO REM las fases 3 y 4 (de sueño más profundo) podrían estar disminuidas (48).

Por lo tanto, este estudio pretende evaluar la frecuencia del hipotiroidismo y su relación con la apnea obstructiva del sueño y la obesidad, haciendo énfasis en el

estudio de las alteraciones de la arquitectura del sueño que puede estar asociada en sujetos obesos del hospital general de México.

## 2. Planteamiento del problema

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública llegando a ser una epidemia mundial, se considera que es el resultado de la interacción de múltiples factores tanto genéticos como ambientales sumado a estilos de vida que se caracterizan por alto consumo energético en poblaciones sedentarias que terminan en un aumento del tejido adiposo y que finalmente se asociándose a múltiples patologías que aumentan la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

El hipotiroidismo es una de las patologías asociadas a la obesidad, ya diferentes estudios han demostrado el rol de la hormona tiroidea en el gasto energético que favorece la acumulación de tejido adiposo y además este aumento en la grasa sobre todo central se asocia a un aumento progresivo en la TSH que perpetua tanto la obesidad como el hipotiroidismo.

Múltiples estudios han descrito que el hipotiroidismo puede ser un factor que aumente la frecuencia de trastorno del sueño en el sujeto obeso probablemente secundario al depósito de mucoproteínas en la vía aérea superior, reducción del estímulo neuronal a la musculatura respiratoria, además las alteraciones que se han visto en el control respiratorio a nivel central que entorpecen la respuesta ventilatoria a la hipercapnia e hipoxia, diferentes estudios han mostrado que el hipotiroidismo se presenta hasta en 1.5 al 11 % de los pacientes con SAOS; en cuanto a otros trastorno de la arquitectura del sueño diferente al síndrome de apnea del sueño, no se tiene datos exactos que muestren esta asociación y que fisiopatológicamente expliquen su repercusión en parámetros como la duración de las etapas del sueño, duración de la fase REM, latencia hasta llegar a la fase REM, tiempo total de sueño, movimientos periódicos de piernas y el índice de despertares.

Por lo anterior, este estudio pretende determinar la relación del hipotiroidismo con los trastornos del sueño y las alteraciones de la arquitectura del sueño identificadas en los pacientes obesos en el Hospital General de México.

### 3. Justificación

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública encontrados en México, se conoce que esta patología ha tenido un aumento de hasta el 30% en las últimas décadas, con una prevalencia de 71% para sobrepeso y 32% para obesidad, es una enfermedad crónica multifactorial, con un alto costo para los sistemas de salud, las familias y los sujetos que la padecen, se calcula que en México aproximadamente el 13% de los gastos totales de salud son destinados para la de la obesidad y sus complicaciones.

La fisiopatología de la obesidad incluye múltiples factores tanto genéticos, ambientales como psicológicos y conductuales, pero finalmente se conoce como principal factor de riesgo la disminución de la actividad física con un elevado aporte calórico que terminan en un aumento progresivo del porcentaje de grasa corporal. Esta patología es uno de los factores de riesgo modificables más importante para el desarrollo de múltiples comorbilidades asociadas, como lo son la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño, las cuales en su conjunto aumentan el riesgo cardiovascular o favorecen la perpetuación de la misma.

Dentro de las diferentes asociaciones que se han hecho a la obesidad se encuentran el hipotiroidismo y los trastornos de la arquitectura del sueño y pesar de que se ha descrito esta relación, diferentes estudios no ha conseguido demostrarla; Sin embargo, un Meta análisis del 2016 realizado por Mingpeng Zhang et encontró una prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico en pacientes con SAOS del 8% y del 11 % respectivamente. Diferentes estudios experimentales en animales explican las alteraciones en la secreción de hormonas tiroideas en sujetos obesos que perpetua esta patología.

Se sugiere que, de existir relación entre hipotiroidismo, trastornos del sueño y obesidad se deben encontrar diferencias entre parámetros polisomnográficos de sujetos con obesidad e hipotiroidismo tales como índice de apneas hipo apneas,



etapas del sueño, duración de la fase REM, latencia hasta llegar a la fase REM, tiempo total de sueño, movimientos periódicos de piernas y el índice de despertares entre otros y que finalmente darán bases fisiopatológicas más profundas de estas patologías.

El presente estudio pretende generar conocimiento acerca de la relación entre el hipotiroidismo en sujetos obesos y los trastornos del sueño.

## 4. Objetivos

### General

- Determinar el impacto del hipotiroidismo en los trastornos del sueño en pacientes obesos (grado I a grado III) en el Hospital General de México.

### Específicos

- Determinar la frecuencia del SAOS en sujetos obesos con hipotiroidismo y obesos sin hipotiroidismo.
- Relacionar la duración media de las apneas e hipo apneas con la presencia de enfermedad tiroidea en los sujetos obesos
- Determinar las latencias de las etapas del sueño en pacientes obesos con enfermedad tiroidea y sin enfermedad tiroidea.
- Comparar el porcentaje de las etapas del sueño del total del sueño entre los pacientes obesos con enfermedad tiroidea y sin enfermedad tiroidea.

## 5. HIPOTESIS

Se ha descrito que el hipotiroidismo es un factor de riesgo para desarrollar trastornos del sueño, a su vez la obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar síndrome de apnea obstructiva del sueño. Diferentes trastornos en la arquitectura del sueño tales como aumento de las latencias de las etapas del sueño, disminución en porcentaje de las etapas del sueño, índice de eficacia del sueño, así como aumento en la duración de las apneas hipo apneas se ha visto alterado en los sujetos con hipotiroidismo. Por lo anterior se considera que pacientes obesos con enfermedad tiroidea pueden presentar un mayor trastorno en la arquitectura del sueño que se demuestra en:

- Aumenta en la frecuencia del SAOS en sujetos obesos con hipotiroidismo
- Aumento en las latencias de las etapas del sueño en sujetos obesos con enfermedad tiroidea.
- Aumento en el porcentaje de las fases del sueño del tiempo total del sueño entre los pacientes obesos con enfermedad tiroideas.
- Aumento en la duración media y máxima de las apneas e hipo apneas en los sujetos obesos con enfermedad tiroidea

## 6. Metodología

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

Se acudirá a la Clínica de Atención Integral del paciente con Diabetes y Obesidad (CAIDYO) del Hospital General de México para recolección de datos directamente del expediente clínico, se conformará una base de datos caracterizando las diferentes patologías asociadas en pacientes con diagnóstico de obesidad en manejo médico por parte del servicio de medicina interna y endocrinología. Además, se incluirán los parámetros polisomnográficos de estos pacientes.

### 6.1. Población y tamaño de la muestra

No aplica por ser estudio descriptivo.

### 6.2. Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres.
- Edad: Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de obesidad, índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>
- Que cuenten con expediente completo el cual incluya paraclínicos y variables suficientes para evaluar el grado de obesidad, así como las principales comorbilidades asociadas.

### 6.3. Criterios de exclusión:

- Se excluirá toda paciente embarazada
- Alteraciones estructurales del tórax
- Paciente post operados de patología neurológica
- Pacientes cuyo expediente no cuente con las variables del estudio

### 6.4. Definición de Variables.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	Dicotómica
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Discretas
Peso	Peso registrado en hoja de enfermería.	Continua

Talla	Talla registrada en hoja de enfermería.	Continua
Peso Ideal	Peso esperado calculado con respecto a la estatura. Hombres: $50+(0.91 \times \text{cm de altura} - 152.4)$ Mujeres: $45.4+(0.91 \times \text{cm de altura} - 152.4)$	Continua
Índice de masa corporal	Calculo por medio de la fórmula: $\text{peso}/\text{Talla}^2(\text{Kg}/\text{m}^2)$	Continua
Hemoglobina	Valor de hemoglobina registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Hematocrito	Valor de hematocrito registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Plaquetas	Valor de plaquetas registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)	Variación en el volumen de los eritrocitos medido por el laboratorio	Continua
Leucocitos totales	Valor de leucocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Neutrófilos totales	Valor de neutrófilos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Linfocitos totales	Valor de linfocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Monocitos totales	Valor de monocitos totales registrado en exámenes de laboratorio	Continua
TSH	Valor de hormona estimulante de tiroides registrado por el laboratorio	Continua
T3L	Valor de la fracción libre de la triyodotironina registrado por el laboratorio	Continua
T4L	Valor de la fracción libre de tiroxina registrado por el laboratorio	Continua
T3T	Valor total de la triyodotironina registrado por el laboratorio	Continua
T4T	Valor total de tiroxina registrado por el laboratorio	Continua

Colesterol total	Lípidos total	continua
Triglicéridos	Glicerol que pertenece a familia de los lípidos	continua
HDL	Lipoproteína de alta densidad	continua
LDL	Lipoproteína de baja densidad	continua
Sodio	Electrolito cuya principal concentración es la sérica	Continua
Potasio	Electrolito cuya principal concentración es intracelular	Continua
Cloro	Ion sérico unido al sodio cuya principal concentración es sérica	Continua
Calcio	Ion sérico con papel en múltiples reacciones enzimáticas principalmente el ionizado	Continua
Magnesio	Ion sérico	Continua
PCR	Proteína que se eleva en proceso inflamatorio	Continua
VSG	Velocidad con la que se sedimentan los glóbulos rojos	Continua
Porcentaje de grasa	Valor de contenido de grasa expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de músculo	Valor de contenido de músculo expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de agua	Valor de contenido de agua expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua
Porcentaje de hueso	Valor de contenido de hueso expresado en porcentaje del peso corporal medido por impedanciometría	Continua

Creatinina	Producto de la degradación excretado en orina.	Continua
Urea	Valor de urea sérica registrado en exámenes de laboratorio	Continua
Tasa de filtración glomerular (en orina de 24 horas)		Continua
Tasa de filtración glomerular (TFG)	Calculo de TFG con formula de CKD-EPI	Continua
Proteínas en orina de 24 hrs	Medición por el laboratorio de proteínas en orina, principalmente albúmina.	Dicotómica
Albumina sérica	Medición de albumina sérica en resultado de laboratorio.	continua
TGO	Valor de Transaminasa Glutámico oxalacética sérica reportado por el laboratorio	Continua
TGP	Valor de alanina-aminotransferasa sérica reportado por el laboratorio	Continua
Ácido úrico		
Presión arterial sistólica	Presión máxima que se alcanza en la sístole ejercida sobre la pared de los vasos	Continua
Presión arterial diastólica	Mínima presión de la sangre contra las arterias en la diástole. Depende de la resistencia vascular periférica	Continua
PAM	Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. Presión de perfusión tisular, resultado de presión sistólica y diastólica. $2(TAD) + TAS/3$	Continua
Tabaquismo	Antecedente de consumo de tabaco	
Hipotiroidismo	Disminución o ausencia de enzimas tiroideas	Dicotómica
Severidad de SAHOS	Estratifica severidad de trastorno del sueño	Categórica
Apneas e hipo apneas	Evento de apnea o hipo apneas durante el sueño	Categórica
Índice de despertares	Numero de despertares por episodios de apnea	Categórica

Tiempo en cama	Tiempo total del sujeto en cama durante el estudio	Continua
Tiempo total de sueño	Tiempo total de sueño durante el estudio	Continua
Latencia de sueño S1	Tiempo en que se alcanza la fase S1 desde el comienzo del sueño	Continua
Latencia de sueño S2	Tiempo en que se alcanza la fase S2 del sueño desde el comienzo del sueño	Continua
Latencia de sueño S3	Tiempo en que se alcanza la fase S3 del sueño desde el comienzo del sueño	Continua
Latencia sueño REM	Tiempo en que se alcanza la fase REM del sueño desde el comienzo del sueño	Continua
Cambios de etapa del sueño	Número de veces que cambia de etapa del sueño	Continua
Eficacia de sueño	Porcentaje del sueño del tiempo total en cama	Continua
Tiempo en cama despierto	Porcentaje despierto del tiempo total en cama	Continua
Porcentaje de sueño REM del total de sueño	Porcentaje de tiempo en fase REM del total del tiempo de sueño	Continua
Porcentaje de S1 del total del sueño	Porcentaje de tiempo en fase S1 del total del tiempo del sueño	Continua
Porcentaje de S2 del total del sueño	Porcentaje de tiempo en fase S2 del total del tiempo del sueño	Continua
Porcentaje de S3 del total del sueño	Porcentaje de tiempo en fase S3 del total del tiempo del sueño	Continua
Tiempo medio de apneas-hipo apnea	Tiempo promedio de duración de apneas más hipo apnea	Continua
Tiempo máximo de apnea hipo apnea	Tiempo máximo de duración de apneas más hipo apnea	Continua
Índice de despertares	Numero de despertares entre el número total de horas de sueño	Continua
Índice de ronquidos	Numero de ronquidos entre el número total de horas de sueño	Continua
Índice de movimiento periódico de extremidades	Numero de movimiento de extremidades entre el número total de horas de sueño	Continua

### 6.5. Procedimiento.

Se realizará búsqueda de los datos y de las variables de interés en los registros médicos de los últimos 5 años de los usuarios a la clínica de obesidad, con



diagnóstico de obesidad, hipotiroidismo y síndrome de apnea obstructiva del sueño de aquellos usuarios de las unidades de medicina interna cuyo diagnóstico de egreso CIE10 de E66.0-E66.9 y E00.1-E00.7

Se obtendrán los datos de somato métricos, paraclínicos y parámetros metabólicos y datos de polisomnografía. Estos datos se almacenarán en medios magnéticos para su análisis.

#### 6.6. Cronograma de actividades.

<b>ETAPA</b>	<b>abril 2016</b>	<b>junio 2016</b>	<b>Julio 2016</b>	<b>Agosto 2016</b>
<b>Diseño del proyecto</b>	<b>+++</b>			
<b>Reclutamiento de pacientes y captura de información</b>		<b>+++</b>		
<b>Análisis</b>			<b>+++</b>	
<b>Resultados y Redacción de Artículo</b>				<b>+++</b>

#### 6.7. Análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva para las variables cualitativas. Se calcularán frecuencia y prevalencias de las principales comorbilidades. Se hará descripción de la somatometría y de parámetros bioquímicos y parámetros polisomnográficos los cuales se correlacionarán mediante ANOVA y r de Pearson con la presencia o no de comorbilidades y patologías metabólicas. Se calcularán frecuencias de los diferentes estados metabólicos. En caso de no lograr la normalidad de los datos mediante transformaciones logarítmicas o cuadráticas se analizarán las variables cuantitativas con pruebas de kruskal-wallis.

#### 6.8. Aspectos éticos y de bioseguridad.

Este estudio no contempla la intervención o la manipulación de tratamiento de los usuarios de la clínica y del servicio de medicina interna. Únicamente contempla el análisis de los registros ya existentes.

#### 6.9. Relevancia y expectativas.

Conocerlas frecuencias de los diferentes tipos de obesidad, hipotiroidismo y los trastornos de la arquitectura del sueño y además conocer las frecuencias de sus comorbilidades en nuestro medio.

#### 6.10. Recursos disponibles.

Además del investigador principal, se cuenta con cuatro estudiantes del curso de postgrado de medicina interna para la recolección de los datos.

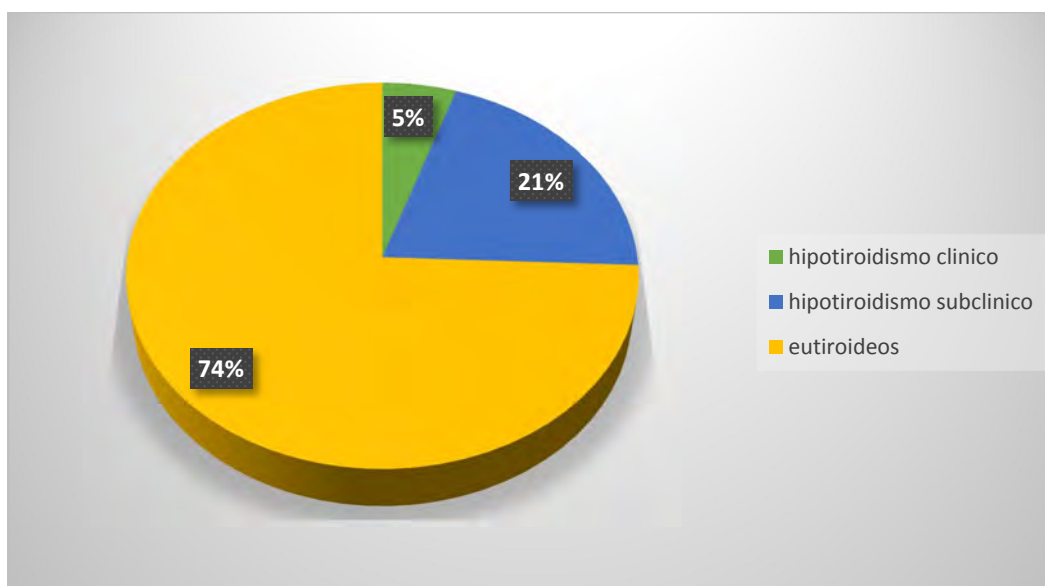
#### 6.11. Recursos necesarios.

- Recursos humanos. No se requiere.
- Recursos materiales. Formatos de captura de información. Computadora personal. Paquete estadístico SPSS.
- Recursos financieros. No se requiere
- Recursos financieros no se requiere.
- Laboratorio central. No se requiere

## 7. RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 117 pacientes de los cuales 81,2 % corresponden a género femenino (95). En 25,6% de los sujetos estudiados se determinó una enfermedad distiroidea siendo la más frecuente el hipotiroidismo subclínico (20,5 % del total). A 6 de ellos se le determino hipotiroidismo; 24 con hipotiroidismo subclínico y 87 eutiroideo, grafico 1.

Grafica 1. Trastornos tiroideos

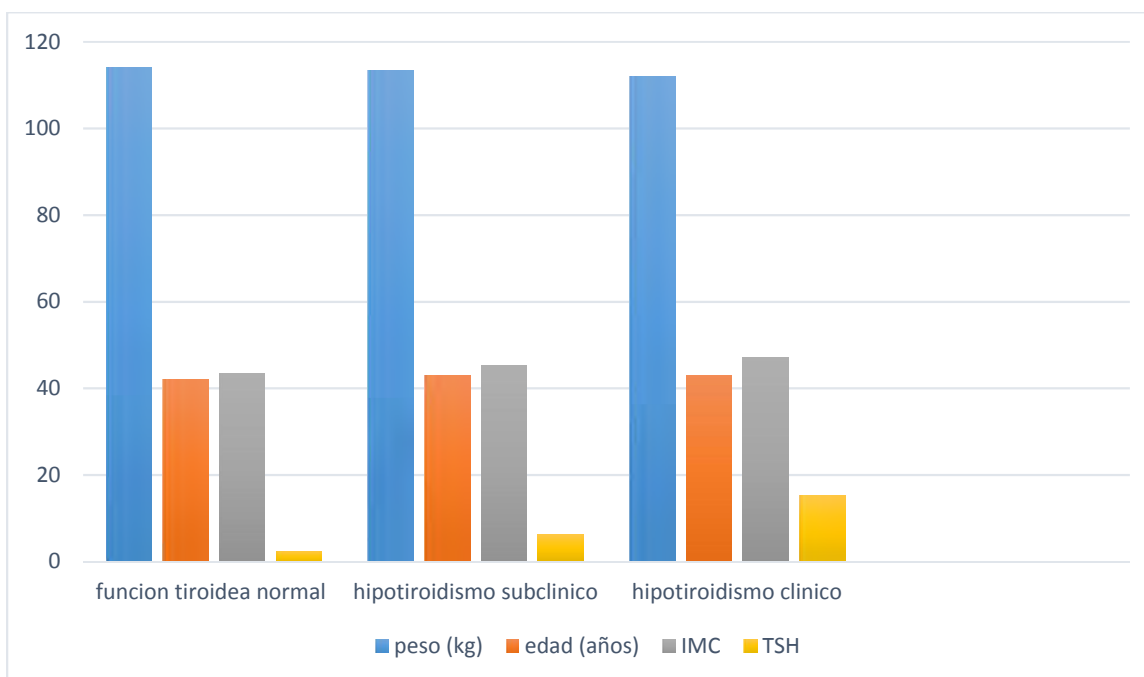


Las características clínicas, así como peso y edad no fueron diferentes entre las categorías de enfermedad tiroidea, tabla 1. Grafico 2.

Tabla 1. Características generales de la población

	normal	Hipotiroidismo subclínico	Hipotiroidismo clínico	Valor P
Edad años (DE)	42,05 (9,6)	43,08 (11,89)	43 (11,1)	0,89
Peso (Kg) (DE)	114,1 (23,4)	113,4 (16,9)	112,09 (20,2)	0,750
IMC (KG/M2) (DE)	43,35 (0,8)	45,23 (7,6)	47,2 (5,72)	0,332
TSH	2,3 (1,04)	6,24 (1,64)	15,34 (6,3)	0,000

Grafica 2. Características generales de la población



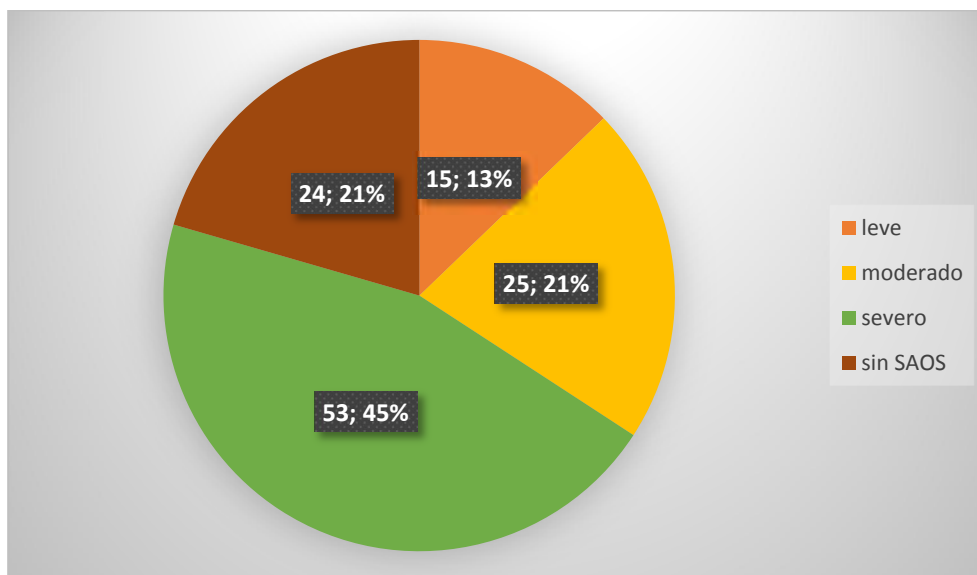
La frecuencia de complicaciones cardio metabólicas no fueron diferentes entre sujetos Eutiroideo, hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo clínico. Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de complicaciones cardiometabólicas según alteraciones tiroideas.

	Antecedente hipertensión	Antecedente evento vascular cerebral	Antecedente infarto agudo de miocardio	Hipertensión al momento del estudio	Diabetes al momento del estudio
Eutiroideo	32	1	0	38	34
Hipotiroidismo subclínico	12	0	0	6	9
Hipotiroidismo clínico	4	0	0	1	1
Significancia	0,22	1	NC	0,175	0,6

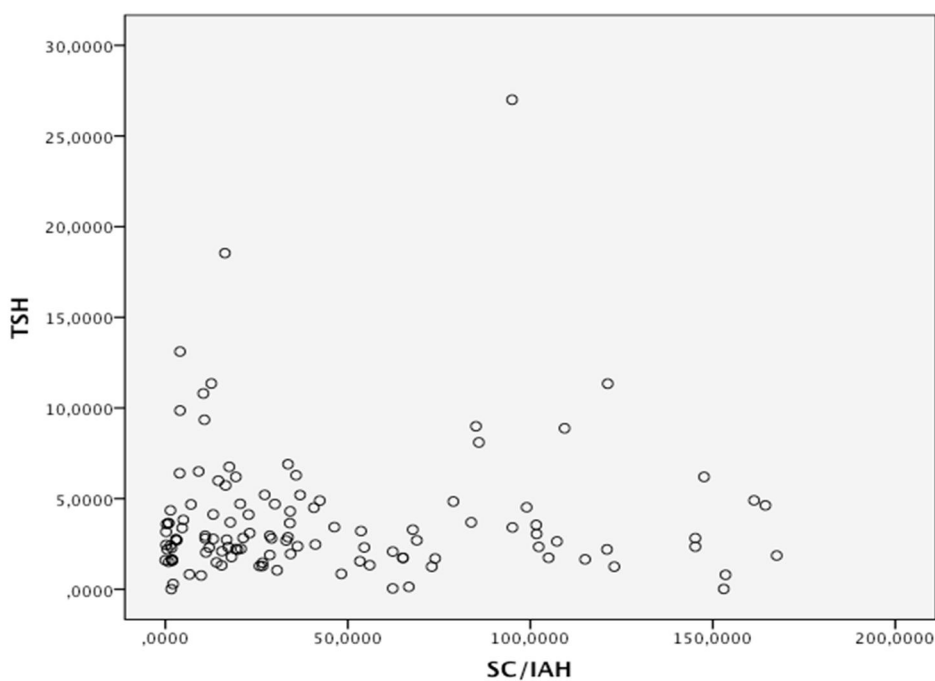
Con respecto a la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en la población estudiada se encontró que 79,3% presentaban SAOS de los cuales 13%, 21% y 45% correspondían a SAOS leve, moderado y severo, respectivamente (grafico 3).

Grafica 3. Frecuencia de SAOS



No se observa correlación lineal entre los valores de TSH y el índice de apnea hipo apnea. Grafico 4, con una correlación de Pearson de 0,026, con un valor de  $p=0.56$

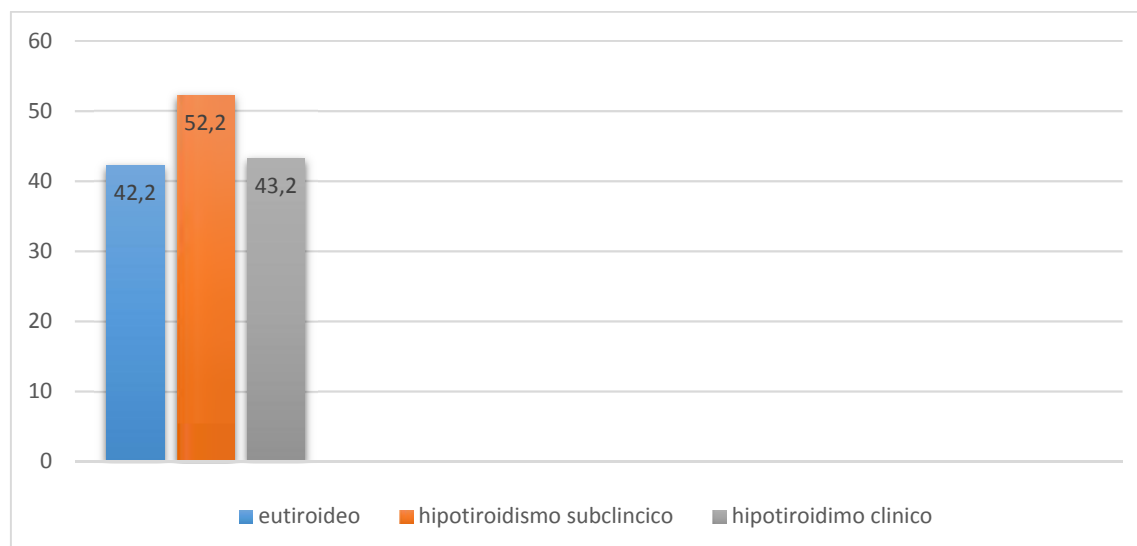
grafica 4. Correlación lineal entre valores de TSH e índice de apnea hipo apnea



La diferencia de medias del índice de apnea hipo apnea no difiere en los tres grupos (42,2 (43,2); 52,5 (52,2); 43,2 (51,06); con una P de 0,56) para el grupo Eutiroides,

con hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo respectivamente (grafico 5).

Grafica 5. Diferencia de medias IAH



Con respecto a la frecuencia de SAOS y su severidad se realizó test de  $X^2$ ; tabla 3 (frecuencia de severidad de SAOS), no se encontraron diferencias en la frecuencia ni en la severidad del SAOS ( $p= 0,40$ ).

Tabla 3. Contingencia categoría de TSH/categoría SAOS

Recuento		Categoría de SOAOS				Total
		Sin SAOS	SAOS leve	SAOS moderado	SAOS severo	
Categorías de tsh	Normal	21	9	18	39	87
	Hipotiroidismo Subclínico	2	4	6	12	24
	Hipotiroidismo	1	2	1	2	6
Total		24	15	25	53	117

Para las variables cuantitativas que involucran los datos de interés respecto a la estructura del sueño no se observaron normalidad en sus frecuencias por lo que se realiza transformaciones logarítmicas y cuadráticas sin obtener normalidad esperada, por lo que fueron analizados con el test no paramétrico de kruskal-wallis.

No se observó diferencias en la frecuencia de la categoría de la latencia (LS1) en

sus diferentes categorías (normal 10-30 min) y enfermedad distiroidea; tabla 4, con una  $p=0,94$ .

Tabla 4. Categoría de nivel TSH en relación latencia S1

Tabla de contingencia

Recuento		Categorías de latencia Ls1			Total
		Latencia LS1 disminuida	Latencia S1 normal	Latencia S1 aumentada	
Categorías de tsh	Normal	20	59	8	87
	Hipotiroidismo Subclínico	7	15	2	24
	Hipotiroidismo	2	4	0	6
Total		29	78	10	117

No se observó diferencia en las categorías de latencia al sueño REM respecto a las categorías de enfermedad tiroidea ( $p=0,61$ ); tabla 5.

Tabla 5. Categoría latencia al sueño REM con relación nivel TSH

Tabla de contingencia

Recuento		Categoría de LatenciaREM			Total
		Latencia REM disminuida	Latencia REM Normal	Latencia REM aumentada	
Categorías de tsh	Normal	25	23	38	86
	Hipotiroidismo Subclínico	6	4	14	24
	Hipotiroidismo	3	1	2	6
Total		34	28	54	116

No se observaron diferencias entre los porcentajes del REM y diferentes etapas del sueño N1, N2, N3, N1+N2, ( $p=0,071$ , 0,25, 0,29, 0,65 y 0,09) respectivamente.

Con respecto a las categorías de las etapas del sueño se observa con mayor frecuencia disminución del porcentaje de sueño REM del tiempo total del sueño en los sujetos eutiroideos y con hipotiroidismo subclínico; tabla 6, con una  $p=0,03$ , observándose también un aumento en la frecuencia del porcentaje del sueño REM del tiempo total del sueño en sujetos hipotiroideos, con una  $p=0,05$ .

Tabla 6. Porcentaje REM del tiempo total del sueño

Recuento

		Categorías de REM/total			Total
		Porcentaje bajo de REM/total	Porcentaje normal REM/total	Porcentaje Alto REM/total	
Categorías de tsh	Normal	37	30	20	87
	Hipotiroidismo Subclínico	15	6	3	24
	Hipotiroidismo	2	0	4	6
Total		54	36	27	117

Respecto al porcentaje de las etapas N1+N2 del tiempo total del sueño se encuentra una tendencia a ser mayor en los tres grupos, pero con una p no significativa (0,12).

Respecto a la etapa N3 no hay diferencia en frecuencia en los tres grupos.

Dada la normalidad de la duración media de apnea e hipo apnea, se realizó análisis de varianza sin encontrarse diferencia entre los sujetos eutiroideo, hipotiroideos e hipotiroidismo subclínico ( $p=0,42$ ,  $0,94$ ,  $0,86$ ) respectivamente.

No hubo diferencia en el porcentaje de eficacia de sueño entre los tres grupos.



## 8. CONCLUSIONES

- El trastorno tiroideo más frecuentemente encontrado en esta población fue el hipotiroidismo subclínico.
- No hubo diferencias cardiometabólicas tipo hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cerebro vascular e infarto agudo de miocardio con relación a alteraciones tiroideas en la población estudiada.
- No se encontró asociación entre la frecuencia y severidad del síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipotiroidismo clínico y subclínico con una correlación de Pearson de 0,026, con un valor de  $p=0.56$ .
- En cuanto a la arquitectura del sueño no hay diferencia en la latencia del sueño S1 y sueño REM entre sujetos Eutiroideo y sujetos con hipotiroidismo clínico o subclínico.  
No se encontró diferencia en las etapas del sueño REM, N1, N2 y N3 con respecto a enfermedad tiroidea al compararlo con son sujetos Eutiroideo.
- En cuanto al porcentaje de sueño REM del tiempo total del sueño se encontró una mayor disminución de este porcentaje entre sujetos con eutiroidismo e hipotiroidismo sub clínico con una  $p=0,03$ .
- Se encontró un mayor porcentaje del sueño REM del tiempo total del sueño en sujetos con hipotiroidismo clínico, con una  $p=0,05$ .
- No hay diferencia en la duración media de apnea, hipo apnea y apnea/hipo apnea entre los sujetos Eutiroideo, hipotiroideos y con hipotiroidismo subclínico.
- No hubo diferencia en el porcentaje de eficacia de sueño entre los diferentes grupos.

## 9. DISCUSIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño y los trastornos de la arquitectura del sueño tales como aumento de las latencias de las etapas del sueño, disminución en porcentaje de las etapas del sueño, alteraciones en el índice de eficacia del sueño, así como aumento en la duración de las apneas hipo apneas, han sido descritos en pacientes con alteraciones tiroideas, obesidad y múltiples enfermedades crónicas, sin embargo existen pocos estudios que lo demuestren y aún se encuentran controversias en los diferentes resultados con respecto a estas alteraciones, por lo que se realizó este estudio en el cual se determinó la frecuencia y la relación entre trastornos de la arquitectura del sueño, síndrome de apnea obstructiva del sueño y enfermedad tiroidea.

Se analizó un total de 117 pacientes con obesidad a quienes se les realizó estudio polisomnográficos y perfil tiroideo, del total de la población estudiada el 73% presenta síndrome de apnea obstructiva, al buscar enfermedad tiroidea se encontró que de estos 117 sujetos el 20,5% presentaba hipotiroidismo subclínico y 5,1% hipotiroidismo clínico, no se encontró una correlación lineal en cuanto a la frecuencia y severidad del síndrome de apnea obstructiva del sueño con respecto al hipotiroidismo clínico o subclínico, la diferencia de medias del IAH entre los grupos de hipotiroidismo clínico, subclínico y pacientes con eutiroidismo tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas, por tanto se considera que el hipotiroidismo clínico y subclínico no aumenta la severidad ni la frecuencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en esta población con obesidad.

Con respecto a alteraciones en la arquitectura del sueño no hay diferencia entre las latencias al inicio del sueño S1, al sueño REM, etapas del sueño y el índice de eficacia de sueño entre sujetos con enfermedad tiroidea y eutiroides, encontrando solo diferencia en cuanto al porcentaje del sueño REM el cual se encuentra disminuido en pacientes con eutiroidismo e hipotiroidismo subclínico y aumentado en paciente con hipotiroidismo clínico.

Múltiples estudios se han realizado para establecer la asociación de los trastornos tiroideos con SAOS, siendo aún los resultados controversiales, el meta análisis de Mingpeng Zhang y colaboradores evaluó el impacto del hipotiroidismo en la apnea obstructiva del sueño al comparar la severidad del síndrome en pacientes hipotiroideos versus eutiroideos, incluyeron un total de 192 pacientes con hipotiroidismo y SAOS y 1423 pacientes con eutiroidismo y SAOS con una prevalencia

de hipotiroidismo clínico y subclínico de 19%, similar a los hallazgos encontrados en nuestro estudio, al evaluar índice de apnea hipo apnea en paciente con SAOS e hipotiroidismo encontrando que fue estadísticamente significativamente más alto en este grupo que en los pacientes con eutiroidismo, resultados que difieren de nuestro hallazgo. Sin embargo, existe otros estudios como el realizado por K. Murat Ozcan y colaboradores quienes encontraron aumento en la frecuencia del hipotiroidismo en los pacientes con SAOS sin encontrar una asociación estadísticamente significativa en cuenta al hipotiroidismo y los hallazgos polisomnográficos de los pacientes con eutiroidismo, siendo similar a los hallazgos encontrados en el presente estudio, consideramos que nuestra población está conformada por pacientes quienes en su totalidad presentad algún grado de obesidad, que altera parámetros polisomnográficos por lo que se debería establecer la comparación entre paciente con y sin obesidad, además que se requiere una muestra más grande y evaluar el tamaño de efecto.

Las alteraciones de la arquitectura del sueño es otro tópico que ha tomado especial importancia en las patologías crónicas, puesto que se han implicado en aumento en la severidad de estas enfermedades y deterioro de la calidad de vida de los pacientes, aunque existe poca literatura respecto a este tema existen algunas revisiones en las que se intenta determinar esta asociación, algunos estudios han comparado diferentes parámetros de la polisomnografía que evalúan la distribución y calidad de la arquitectura del sueño tales como índice de apnea hipo apnea, la duración de las etapas del sueño, duración de la fase REM, latencia al inicio del sueño y a la fase REM, tiempo total de sueño, movimientos periódicos de piernas y

el índice de despertares en sujetos hipotiroideos aun sin encontrar resultados concluyentes entre estas patologías (53).

En este estudio solo se encontró diferencia en el porcentaje del sueño REM de los pacientes con hipotiroidismo subclínico el cual esta disminuido, sin embargo se debe tener en cuenta que la población estudiada cuenta toda con algún grado de obesidad y un 73% del total de esta población presenta algún grado de severidad de síndrome de apnea obstructiva del sueño, en quienes de base se encuentran alteraciones de la arquitectura del sueño tanto por la obesidad como por el SAOS, pero al demostrar alteraciones en esta etapa del sueño se espera que estos pacientes presenten mayor somnolencia diurna, alteraciones de memoria, concentración, síntomas depresivos, que emporan la sintomatología de la apnea obstructiva del sueño y la obesidad, deteriorando aún más la calidad de vida. Justificamos además la necesidad de realizar estudios de función tiroidea de forma rutinaria a todo paciente con obesidad y síndrome de apnea del sueño, además es necesario continuar estudios para evaluar si existe corrección de dichas alteraciones posterior a tratamiento farmacológico del hipotiroidismo con polisomnografía control, por otro lado, se deberán tomar muestras más grandes, evaluar tamaño de efecto y comparar población no obesa.

## 10. Bibliografía

1. W. Timothy Garvey. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position Statement on the 2014 Advance Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. September 2014.
2. Eric J. DeMaria, M.D. Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *N Engl J Med* 2007;356:2176-83.
3. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional en Salud y Nutrición. 2012.
4. Antonis Polymeris. The pluses and minuses of bariatric surgery for morbid obesity: An endocrinological perspective. *hormones* 2012, 11(3):233-240.
5. W. Timothy Garvey. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position Statement on the 2014 Advance Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. September 2014.
6. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000.
7. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger R. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;325(3):147.
8. Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006. S21-S27.
9. Carol Hatch. Meet-the-professor. 2015. 198-201
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB; Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):186.
11. Liuke M, Solovieva S, Lamminen A, Luoma K, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäki H. Disc degeneration of the lumbar spine in relation to overweight. *Int J Obes (Lond).* 2005 Aug;29(8):903-8.
12. Zhou ZY, Liu YK, Chen HL, Liu F. Body mass index and knee osteoarthritis risk: a dose-response meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Oct;22(10):2180-5.
13. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2010 Jan 15;171(2):135-54.
14. Nigatu YT. The Combined Effects of Obesity, Abdominal Obesity and Major Depression/Anxiety on Health-Related Quality of Life: the LifeLines Cohort Study. *PLoS One.* 2016.
15. De Pergola G. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Aug;67(2):265-9.

16. Siegel JM, Sleepviewed as a state of adaptive inactivity. *NatRevNeurosci*. 2009 Oct;10(10):747-53.
17. Nathaniel F. Watson, Mari Viola-Saltzman, Sleep and Comorbid Neurologic Disorders; *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(1):148–169.
18. Meir H. Kryger, Thomas Roth, William C. Dement, principles and practice of sleep medicine, elsevier, Dement.—5th ed. 2011.
19. Clifford B. Saper, The Neurobiology of Sleep, *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(1):19–31.
20. Magalang UJ, Chen NH, Cistulli PA, Fedson AC, Gíslason T, Hillman D, Penzel T, Tamisier R, Tufik S, Phillips G, Pack AI, Agreement in the scoring of respiratory events and sleep among international sleep centers. *Sleep*. 2013 Apr;36(4):591-6.
21. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 2nd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien 2014.
22. Tononi G, Cirelli C, Perchance to prune. During sleep, the brain weakens the connections among nerve cells, apparently conserving energy and, paradoxically, aiding memory. *Sci Am*. 2013 Aug;309(2):34-9.
23. Nancy Foldvary-Schaefer, Zahreddin Alsheikhtaha, Complex Nocturnal Behaviors: Nocturnal Seizures and Parasomnias; *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(1):104–131.
24. Weitzenblum E, Chaouat A, Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev*. 2004;8(4):281.
25. Culade Ratneswaran. Sleep, obesity and physicians' education. *J Thorac Dis* 2016;8(2):287-288.
26. Phillipson EA, Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med*. 2000 Apr 29;328(17):1271-3.
27. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Sleep Breath. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities 2012 Jun;6(2):49-54.
28. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, Arah OA, Ma JZ, Lu JL, Sim JJ, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Association of incident obstructive sleep apnea without comorbidities in a large cohort of US veterans. *Thorax*. 2015 Sep;70(9):888-95.
29. Pagel JF, Obstructive sleep apnea (OSA) in primary care: evidence-based practice *J Am Board Fam Med*. 2007 Jul-Aug;20(4):392-8.
30. Carrillo Alduenda J, Arredondo del Bosque M, Reyes Zúñiga M, Castorena Maldonado A, Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta, *Neumol Cir Torax* 69; 2:103-115 jun 2010.

31. Vera-Arroyo Le, Villarreal-Careaga J, Murillo-Llanes J, Identificación de Pacientes con Riesgo Moderado a Alto para Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño, Utilizando El Cuestionario STOP-BANG. Arch Salud Sin, 2013; 7(1): 16-21.
32. Carrillo Alduenda J, Arredondo del Bosque M, Reyes Zúñiga M, Castorena Maldonado A, Síndrome de apnea obstruktiva del sueño en población adulta, NeumolCirTorax 69; 2:103-115 jun 2010.
33. Marie-Pierre St-Onge. Sleepdisturbances, bodyfatdistribution, foodintake and/orenergyexpenditure: pathophysiologicalaspects. Horm Mol BiolClinInvestig. 2014 January ; 17(1): 29–37.
34. young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ. Burden of sleep apnea: rationale, design, and majorfindings of the Wisconsin SleepCohortstudy. WMJ. 2009;108(5):246
35. Povitz M, James MT, Pendharkar SR, Raneri J, Hanly PJ, Tsai WH, Prevalence of Sleep-disorderedBreathing in ObesePatientswithChronicHypoxemia. A Cross-SectionalStudy. Ann Am Thorac Soc. 2015 Jun;12(6):921-7.
36. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, Mokhlesi B, Prevalence, clinicalfeatures, and CPAP adherence in REM-relatedsleep-disorderedbreathing: a cross-sectionalanalysis of a largeclinicalpopulation. SleepBreath. 2012 Jun;16(2):519-26.
37. LoriPanossian, Joseph Daley, Sleep-DisorderedBreathing, Continuum (MinneapolisMinn) 2013;19(1):86–103.
38. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, Mokhlesi B. Prevalence, clinicalfeatures, and CPAP adherence in REM-relatedsleep-disorderedbreathing: a cross-sectionalanalysis of a largeclinicalpopulation. SleepBreath. 2012 Jun;16(2):519-26.
39. BernadetteBiondi, Wartofsky L. TreatmentWithThyroid Hormone, EndocrineReviews, June 2014, 35(3):433–512.
40. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P, Thyrotropin and thyroidantibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-basedcohortusingcurrentimmunoassaytechniques. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1095.
41. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and total T4 in theUnitedStatespopulation and theirassociationwithparticipantcharacteristics: NationalHealth and NutritionExaminationSurvey (NHANES 1999-2002). Thyroid. 2007 Dec;17(12):1211-23.
42. Gómez Meléndez a, Betanzos R, Sánchez Pedraza V, Segovia Palomo A, hipotiroidismo, MedIntMex 2010;26(5):462-471.
43. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinicalpracticeguidelinesforhypothyroidism in adults: cosponsoredbythe

- American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200.
44. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:581.
  45. Wartofsky L. Myxedema and coma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:687–698.
  46. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, Vasan RS. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med* 2010, 168:587–592.
  47. Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, Asvold BO, Langhammer Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011, 74:769–775.
  48. Araujo RL, Andrade BM, Padrón AS, Gaidhu MP, Perry RL, Carvalho DP, Ceddia RB. High-fat diet increases thyrotropin and oxygen consumption without altering circulating 3,5,3'-triiodothyronine (T3) and thyroxine in rats: the role of iodothyronine deiodinases, reverse T3 production, and whole-body fat oxidation. *Endocrinology* 151:3460–3469.
  49. Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ*. 2008 Jul 28;337:a801.
  50. Boehlecke BA. Epidemiology and pathogenesis of sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Nov;6(6):471-8.
  51. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J, et al. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1279- 1383.
  52. Mingpeng Zhang, Weissan Zhang, Jin Tan, Role of Hypothyroidism in Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* 2016.
  53. Koehler C1, Ginzkey C, Kleinsasser NH, Hagen R, Reiners C, Short-term Severe thyroid hormone deficiency does not influence sleep parameters. *Sleep Breath*. 2013 Mar;17(1):253-8.