

Apnea obstructiva del sueño y cáncer tiroideo: una asociación a considerar

DANIEL ZENTENO A.^{1,2}, JAVIER CEPEDA S.¹, RICARDO ALARCÓN G.^{3,4}, GABRIEL CORTES M.⁵,
FLORENCIA TAPIA R.¹, VALENTINA CALCUTTA C¹, MARÍA JOSÉ ELSO T.^{4,6}

Obstructive sleep apnea and thyroid cancer: an association to consider

Sleep-disordered breathing is a common pathology in children, the incidence of which can increase dramatically in the presence of various risk conditions, including pediatric cancer. Its multifactorial origin is determined by the presence of factors directly and indirectly related to the presence of neoplasia. An interrelation between obstructive sleep apnea (OSA) and the development of cancer has recently been described. The study and management should be focused on a complete anamnesis and physical examination, objective studies and subjective tools, such as sleep questionnaires. Weight loss and non- invasive positive pressure therapy are key strategies in coping with patients with OSA. In this article we present the case of an adolescent with medullary thyroid cancer and the presence of severe OSA and hypoventilation.

Key words: Obstructive Sleep Apnea; Thyroid Neoplasms; Thyroid Cancer Medullary; Adolescent.

Resumen

Los trastornos respiratorios del sueño son una patología frecuente en la edad pediátrica, cuya incidencia puede aumentar dramáticamente en presencia de diversas condiciones de riesgo, entre las que se incluyen el cáncer pediátrico. Su origen multifactorial está determinado por la presencia de factores relacionados directa e indirectamente con la presencia de neoplasia. Se ha descrito recientemente una interrelación entre la presencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) y el desarrollo de cáncer. El estudio y manejo debe estar enfocado en una anamnesis y examen físico completo, estudios objetivos y herramientas subjetivas, como cuestionarios del sueño. La baja de peso y la terapia mediante presión positiva no invasiva son estrategias claves en el enfrentamiento de pacientes con AOS. En este artículo presentamos el caso de un adolescente con cáncer medular de tiroides y la presencia de AOS severo e hipoventilación.

Palabras clave: Apnea Obstructiva del Sueño; Neoplasias Tiroideas; Cáncer de tiroides medular; Adolescente.

Introducción

El sueño es un proceso neurofisiológico activo, particularmente crítico en los primeros años de vida, que impacta significativamente no solo al cerebro en desarrollo, sino también al crecimiento pondo-estatural, la memoria temprana, el aprendizaje, el desarrollo cognitivo y la salud cardio-

vascular¹. Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) son un espectro de patologías frecuentes en la población pediátrica caracterizadas por la obstrucción parcial o total de la vía aérea superior durante el sueño, entre las que se encuentran el ronquido primario, síndrome de resistencia de la vía aérea superior, hipoventilación obstructiva y la apnea obstructiva del sueño (AOS)². La preva-

¹ Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

² Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

³ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

⁴ Departamento de Especialidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁵ Servicio de Onco-Hematología Pediátrica, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

⁶ Servicio de Neurología, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

lencia estimada de AOS en niños es variable, con reportes que oscilan entre 1 a 5%, lo que puede aumentar hasta 30 a 50% en pacientes con factores de riesgo, incluyendo el cáncer³. Un estudio realizado en Chile entre los años 2015 y 2016 en escolares (6 a 9 años de edad) de colegios de diversas comunas de las regiones Metropolitana, Bío-Bío y Magallanes, determinó una prevalencia estimada de 17,7% para trastornos respiratorios del sueño en base a la aplicación del *Pediatric Sleep Questionnaire*, al considerar un punto de corte de 0,33⁴. Las manifestaciones clínicas habituales incluyen el insomnio, despertares nocturnos frecuentes, somnolencia diurna excesiva, entre otras, las que pueden presentarse previo, durante o posterior al tratamiento en pacientes oncológicos^{3,5}. Existen escasos estudios que evalúen la calidad del sueño en niños con cáncer, las causas y consecuencias de los TRS en este grupo de pacientes, así como las potenciales herramientas terapéuticas⁵. En relación con su origen, se postula una etiología multifactorial, siendo importante el crecimiento tumoral propiamente tal, las modificaciones anatómicas secundarias al tratamiento (v.gr. radioterapia), efectos adversos de los fármacos habitualmente utilizados en el manejo del cáncer (quimioterapia, corticoides), trastornos psicosociales y las comorbilidades médicas preexistentes^{6,7,8}. Las implicancias de los TRS en este grupo de pacientes pueden ser múltiples y severas, destacando una disminución de la calidad de vida, deficiente respuesta al tratamiento oncológico y una mayor mortalidad global^{5,6}.

El objetivo de este artículo es describir el caso clínico de un adolescente con AOS y cáncer tiroideo, incluyendo sus manifestaciones clínicas, estudio y tratamiento, así como presentar una breve revisión de la literatura respecto de los TRS en pacientes con cáncer pediátrico y particularmente con neoplasias tiroideas.

Caso clínico

Se trata de un paciente sexo masculino, de edad actual 21 años (14 al momento de la presentación), sin antecedentes familiares de importancia y antecedentes personales de una cromosomopatía 13, con un probable síndrome genético, sin diagnóstico al momento de la derivación, caracterizado por espina bífida, malformaciones ortopédicas (pie equino-varo a derecha, pie *bot* a izquierda), hábito marfanoides en relación a múltiples alteraciones esqueléticas (extremidades alargadas, aracnodactilia, micro/retrognatia y paladar arqueado) monoparesia de la extremidad

inferior izquierda junto con asma bronquial, rinitis alérgica e historia de ronquido sin hipertrofia amigdaliana, bajo peso (IMC: 16 kg/m², entre -1 y -2 DS para la edad) y Mallampati clase II. Consulta inicialmente por cuadro clínico caracterizado por un aumento de volumen cervical unilateral a derecha asociado a disfagia, motivo por el que consultó en múltiples ocasiones en atención primaria sin un diagnóstico claro e indicación de manejo sintomático y terapia antibiótica, sin respuesta. Ante la persistencia de los síntomas y la aparición progresiva de decaimiento, disfonía y tos seca, consulta nuevamente, esta vez el servicio de urgencia de su hospital base. Al examen físico destacó aumento de volumen cervical de consistencia sólida, por lo que se complementó estudio con ecotomografía cervical. Estudio ultrasonográfico evidenció signos de probable cáncer tiroideo, por lo que fue derivado a su centro de referencia oncológica, Hospital Guillermo Grant Benavente (HGGB) de Concepción, para estudio y manejo intrahospitalario. Evaluado por el equipo de oncología pediátrica, se solicitó una nueva ecotomografía cervical la que mostró una tiroide aumentada de tamaño con estructura heterogénea, destacando en el lóbulo tiroideo derecho un nódulo sólido hipoeccogénico compatible con TIRADS 5 (*Thyroid Imaging and Reporting Data System*) y un 2º nódulo derecho TIRADS 3 (Figura 1).

Evaluado en forma multidisciplinaria, se decidió realizar tiroidectomía total más vaciamiento ganglionar. En el acto operatorio destacó que el lóbulo tiroideo derecho estaba reemplazado por un nódulo sólido de ± 3,5 cm de diámetro adherido a la tráquea y había compromiso ganglionar local. La biopsia rápida informó de un probable cáncer medular tipo Neoplasia Endocrina Múltiple tipo II (NEM II). La biopsia formal concluyó cáncer medular tiroideo, etapificación T3-N1a, con compromiso de bordes quirúrgicos, tejidos paratiroideos y ganglios submaxilares. Reevaluado el paciente por el Comité de Cabeza y Cuello, se decidió realizar estudio de etapificación, descarte de feocromocitoma, cirugía de ganglios no explorados y radioterapia de intensidad modulada, con el objetivo de preservar y disminuir dosis de radiación a órganos sanos adyacentes. Se complementó estudio con cintigrama con octreotida que mostró foco de captación en lóbulo tiroideo izquierdo y tomografía de cuello-tórax-abdomen que mostró masa tiroidea con efecto compresivo sobre la tráquea (Figura 2) y múltiples nódulos pulmonares pericirurales pequeños sin características malignas.

Reingresó a pabellón para realizar cervicotomía anterior. En el acto quirúrgico se evidenció

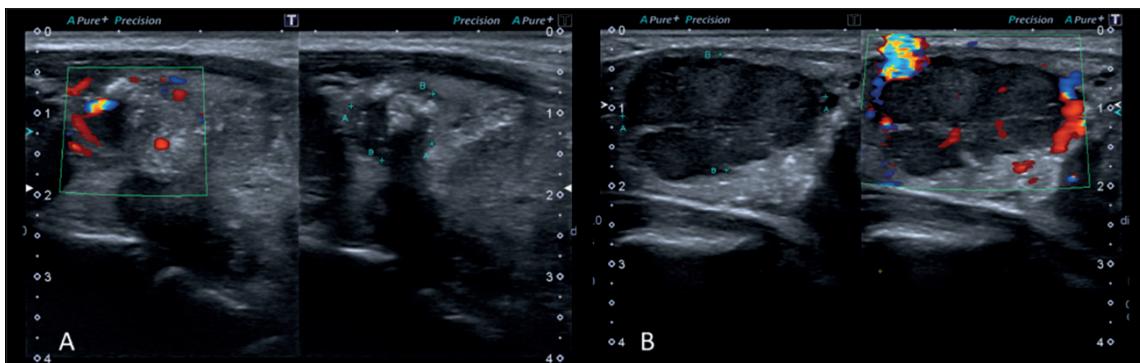


Figura 1. (A) Lóbulo tiroideo derecho primer nódulo hipoeucogénico, calcificaciones (+), bordes irregulares. TIRADS* 5. (B) Lóbulo tiroideo derecho, segundo nódulo hipoeucogénico, bordes irregulares. TIRADS 3. TIRADS: *Thyroid Imaging and Reporting Data System*.

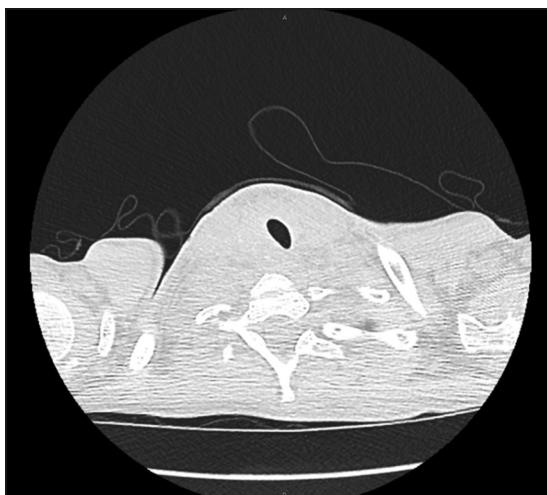


Figura 2. Tomografía de cuello que muestra masa tiroidea con efecto de masa sobre la tráquea.

masa tumoral retrocardíaca, sin plano de clivaje con la arteria carótida común y una masa pre-tráqueal irresecable por riesgo de daño vascular. En el seguimiento ambulatorio por onco-hematología llamó la atención su fenotipo clínico sugerente de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM II), caracterizado por labios gruesos, neuromas en labios y hábito marfanoide. Se solicitó completar estudio con protooncogén RET, el cual resultó positivo. Se inició tratamiento adyuvante con inhibidor de la tirosina-quinasas (cabozantinib) post-radioterapia. Se realizó radioterapia 3D en el Instituto Nacional del Cáncer durante 2 meses. En controles posteriores se pesquisó disminución progresiva del peso corporal asociado a disfagia, disfonía, somnolencia diurna excesiva y cefalea de predominio matinal, por lo que se decidió su reingreso.

Durante su hospitalización en el servicio de oncología infantil fue evaluado por el equipo broncopulmonar infantil, se reconsideró el antecedente de ronquido habitual de frecuencia diaria asociado a pausas respiratorias durante el sueño presenciadas por sus padres, de inicio previo a manejo oncológico y empeoramiento posterior. Ante sospecha de trastorno respiratorio del sueño, se indicó estudio con poligrafía y gases matinales en sangre arterial, evidenciándose la existencia de insuficiencia respiratoria crónica tipo 2 (pH 7,36 PCO_2 69 mmHg y HCO_3 40 mEq/L). El estudio poligráfico evidenció índice de apnea hipopnea (IAH) de 42,3 /h a expensas de eventos obstrutivos, índice de apneas e hipopneas obstrutivas y mixtas (IAHMO) de 42,1/h con eventos de hasta 85 segundos de duración y una saturación mínima hasta de 41%; asociados con una oximetría promedio de 88 %, episodios de saturación < 90 de 27% y ronquido en el 90% del registro, concluyendo en AOS severo asociado a hipoxemia persistente e hipoventilación. En consideración a ello, se indicó inmediatamente la instauración de ventilación mecánica no invasiva (Figura 3).

En concordancia con antecedentes personales de asma bronquial su espirometría demostró una alteración ventilatoria obstructiva con cambios significativos postbroncodilatador. Ecocardiograma descartó hipertensión pulmonar o crecimiento anormal de cámaras cardíacas. Revisión de vía aérea alta evidenció un significativo eritema de aritenoides y epiglotis en evaluaciones sucesivas, de probable origen actínico, que limitó evaluar más allá de la glotis.

En Unidad de Ventilación Mecánica Prolongada se indicó estudio de fuerza muscular respiratoria e inició programa de rehabilitación respiratoria junto con soporte ventilatorio con estrategia

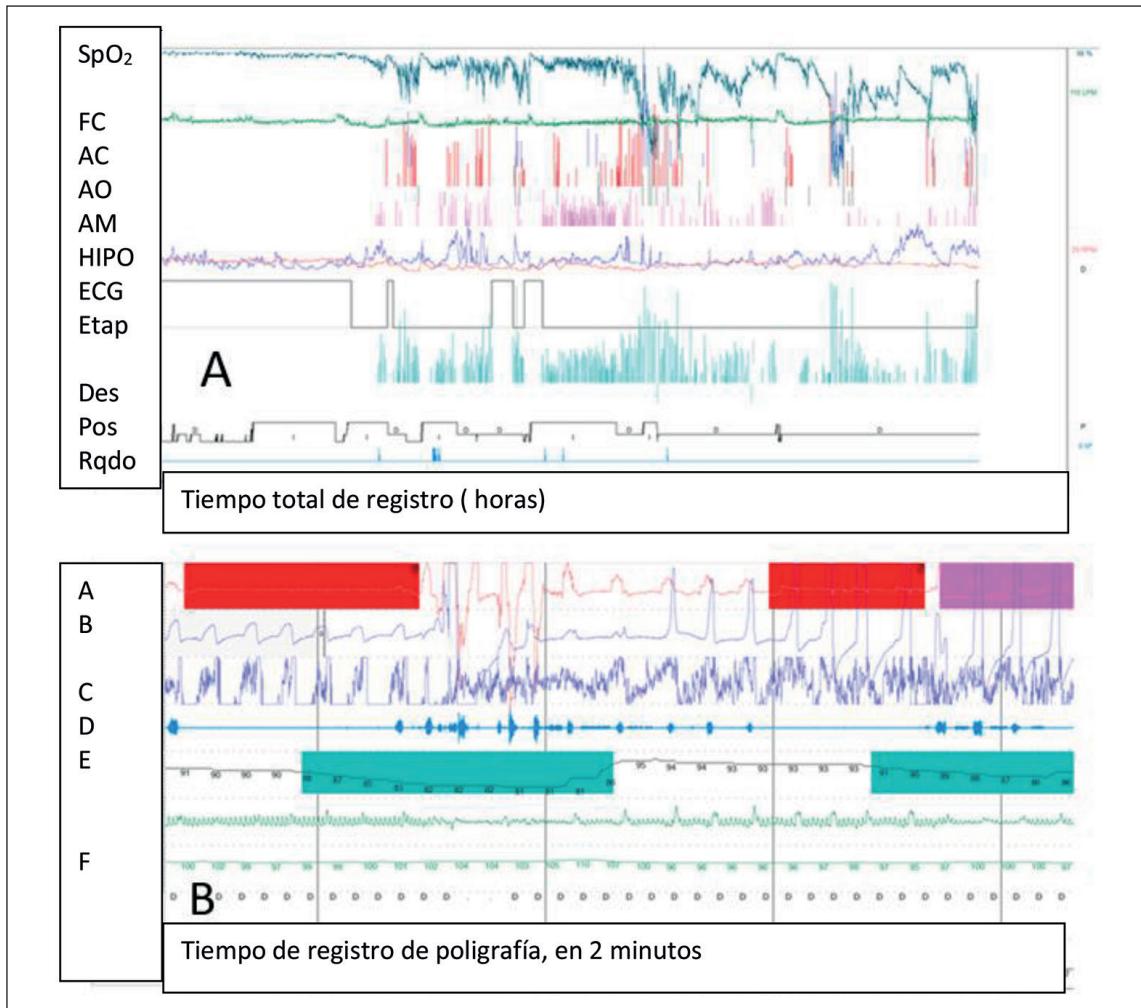


Figura 3. Registro poligráfico nocturno. **Figura 4.A.** Se observan eventos respiratorios de tipo obstrutivos; apneas e hipopneas asociadas a desaturación de oxígeno. [Registros: SpO₂: Saturometría periférica de O₂; FC: Frecuencia cardíaca; AC: Apneas centrales; AO/rojo: Apneas obstrutivas; AM gris: Apneas mixtas; HIPO/rosado: Hipopneas; Pos: Posición; Des: desaturación; Rqdo: Ronquidos]. **Figura 4.B.** Registro de 2 eventos respiratorios tipo obstrutivos (rojo), asociado a desaturación de oxígeno (SpO₂) y ronquidos, en Epoch de 120 segundos. Nótese ausencia de flujo respiratorio (sensor presión de flujo) asociado a persistencia de esfuerzo toracabdominal (banda torácica y abdominal -color azul). [Registros: (A) flujo nasal con transductor de presión, (B) banda torácica, (C) banda abdominal, (D) micrófono: captación del ronquido, (E) saturación de oxígeno (SpO₂) y (F) frecuencia de pulso].

binivel, con equipo BiPaP Harmony, modo S/T, IPAP 14 cm H₂O y EPAP 7 cm H₂O, frecuencia respiratoria 15 ciclos por minuto y tiempo inspiratorio (Ti) = 1,0 segundo; con interface nasal, logrando una excelente tolerancia y sincronía con el dispositivo (Figura 4).

La poligrafía con uso de ventilador mostró mejoría categórica de índices poligráficos (Tabla 1), con IAH 0,0/h, saturación promedio de 98%, saturación mínima de 92%, sin eventos de ronquido ni episodios de saturación bajo 90%.

El control gasométrico arterial a las 48 horas mostró mejoría de acidosis respiratoria (pH:

7,43 PCO₂:49 mmHg y HCO₃:31,5 mEq/L). El paciente mejoró su condición clínica general y la relacionada a los síntomas secundarios a la AOS, sin cefalea posterior al inicio del tratamiento. Se decidió continuar el manejo ventilatorio en su domicilio y mantener la rehabilitación respiratoria. Actualmente mantiene el uso del ventilador durante el sueño, con buena adherencia, logrando un sueño reparador y ausencia de síntomas diurnos; está en seguimiento por los equipos broncopulmonar y onco-hematología pediátricas, sin evidencia de recidiva tumoral.

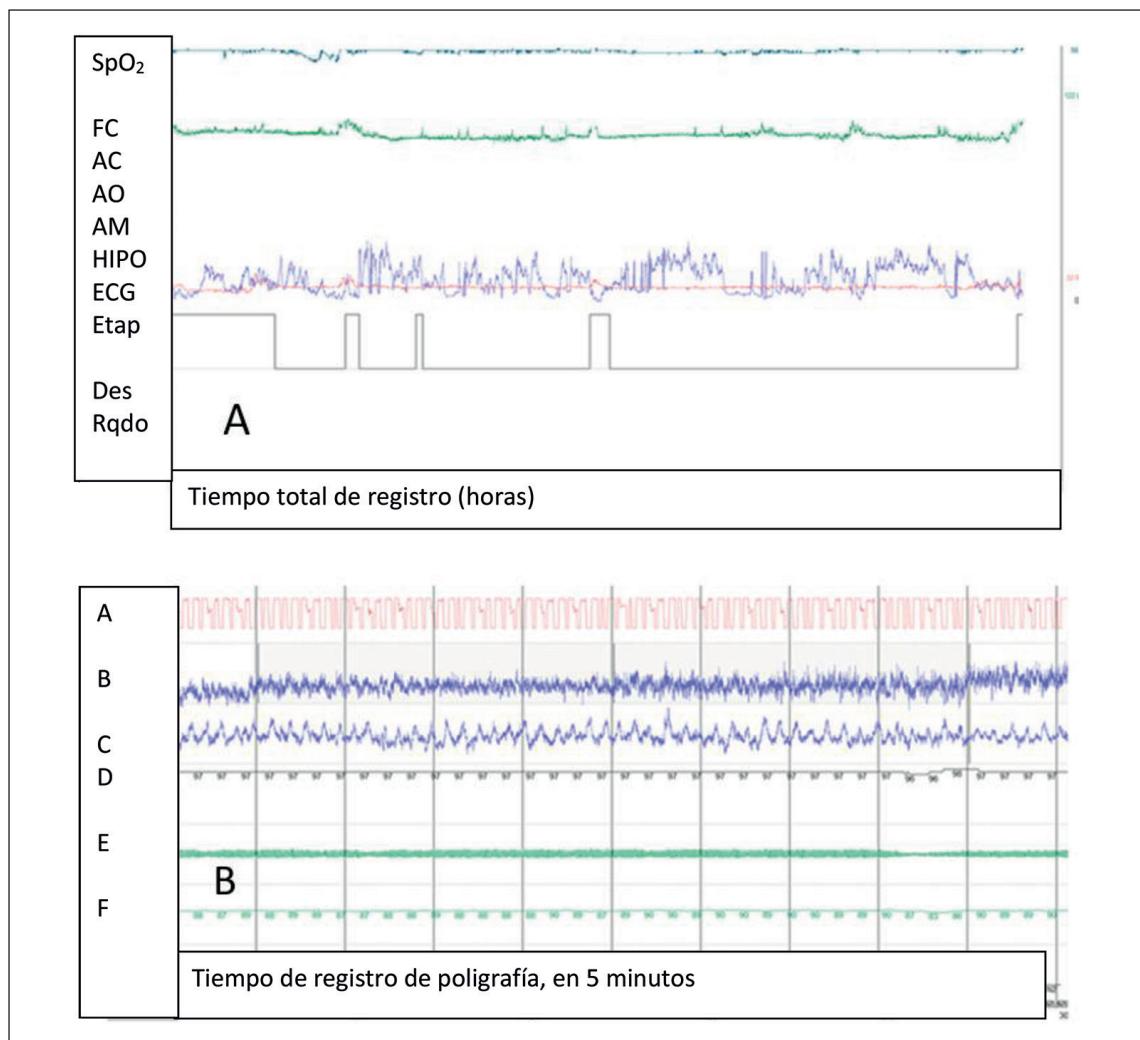


Tabla 1. Comparación de índices poligráficos al diagnóstico y posterior al uso de BIPAP*

Índices poligráficos/Poligrafía	Poligrafía al diagnóstico	Poligrafía con BIPAP*
Saturación promedio	88%	98%
Saturación mínima	41%	92%
Saturación <90%	41%	0%
IAH	42,3/h	0/h
IAHMO	42,1/h	0,8/h
Ronquido	90% del registro	0%

*BIPAP: presión positiva binivelada en las vías aéreas. IAH: índice de apnea-hipopnea. IAHMO: hipopneas obstrutivas y mixtas.

Discusión

El sueño es un proceso fisiológico caracterizado por un estado de desconexión con el medio ambiente presente desde la vida intrauterina, estrechamente relacionado con la maduración cerebral, cuya arquitectura, duración y proporción de sus distintas etapas varían de manera progresiva a lo largo del tiempo, siendo su integridad necesaria para la sobrevida, funcionamiento diario y desarrollo integral en la infancia⁴. Los trastornos del sueño en niños representan, por tanto, una importante carga en salud, generando un gran impacto tanto a nivel físico, conductual, así como en la calidad de vida de quienes lo padecen¹⁰. En el seguimiento multidisciplinario de nuestro caso, se descartó la existencia de enfermedad cardiovascular mediante el estudio con electrocardiograma y ecocardiografía; si bien se pesquisaron algunas cifras tensionales elevadas previo al inicio del Bi-PAP, estas se normalizaron posterior a la instauración de la terapia ventilatoria. Adicionalmente, en la evaluación por el equipo de salud mental, se describieron manifestaciones clínicas sugerentes de trastorno de ansiedad, las que se manejaron sin necesidad de terapia farmacológica, con buena respuesta.

Por su parte, los TRS son el principal trastorno del sueño presente en pacientes pediátricos con neoplasias, tanto hematológicas como tumores sólidos, así como en los sobrevivientes, afectando un 60 y 40% de ellos respectivamente³. Más específicamente, en pacientes con cánceres de cabeza y cuello, se ha postulado una relación bidireccional entre este grupo de patologías y los TRS asociada tanto con su origen como su pronóstico¹⁰. Una revisión sistemática reciente, realizada en población adulta, determinó que la prevalencia de los TRS previo al tratamiento fue de 57 a 90% y 12 a 94% post tratamiento, predominantemente AOS, concluyendo la existencia de un importante sub-diagnóstico secundario a un bajo nivel de alerta clínica y una alta prevalencia explicable principalmente por factores anatómicos¹¹. Si bien, en estricto sentido, el cáncer de tiroides no forma parte del grupo de cánceres de cabeza y cuello, su situación anatómica común en proximidad a la vía aérea nos hizo considerar complicaciones similares¹². En nuestro caso, si bien las manifestaciones clínicas sugerentes de TRS no fueron pesquisadas al momento de la presentación de la enfermedad, estas estuvieron presente tanto previo, durante y especialmente posterior al inicio del tratamiento oncológico en base a los datos anamnésicos obtenidos mediante la interrogación dirigida a los padres y al propio paciente.

Se describen diferentes alternativas válidas en el estudio y seguimiento de pacientes pediátricos con TRS, pudiendo dividirse estos en nocturnos (polisomnografía, poligrafía, saturometría nocturna) y diurnos (gasometrías arteriales matinales, capnografía, espirometría y estudio de la fuerza muscular respiratoria)¹³. En nuestro caso, la confirmación diagnóstica de AOS severo e hipoventilación estuvo determinada por la alteración de la poligrafía nocturna y gasometrías arteriales matinales, respectivamente. No se dispuso de métodos de evaluación de capnometría continua.

En relación con lo anterior, postulamos que los hallazgos fenotípicos propios de los pacientes con NEM II, entre los que se incluye el hábito marfanoide caracterizado por la presencia de alteraciones craneofaciales e incremento de la colapsabilidad faríngea y de la vía aérea superior secundario a anomalías del tejido conectivo, pueden explicar la presencia de manifestaciones clínicas sugerentes de un TRS/AOS preexistente, una condición frecuente en pacientes con dichas características¹⁴.

A su vez, la evidencia acumulada sugiere la existencia de múltiples factores de riesgo que impactan en la calidad del sueño y predisponen al desarrollo de los TRS en pacientes pediátricos con cáncer^{3,15}. En consideración a ello, se hace evidente en nuestro caso un origen multifactorial, en el que destaca la presencia de factores físicos (adinamia y décaimiento intenso, fatiga relacionada con el cáncer, dolor, inactividad), aquellos directamente relacionados con la terapia oncológica (necesidad y aplicación de radioterapia local sin posibilidad de modulación de intensidad, potencial fatiga secundaria a cabozantinib), características propias del tumor (ubicación cervical, efecto compresivo sobre la vía aérea), factores psicosociales (deficiente higiene del sueño, síntomas ansiosos, estrés relacionado al diagnóstico), predisposición genética (malformaciones craneofaciales secundarias a hábito marfanoide), endocrinopatías (hipotiroidismo post tratamiento), entre otros. Esta agrupación de factores podría explicar la severidad de la AOS observada al momento de la pesquisa y su florida expresividad clínica.

El cáncer de tiroides, una de las neoplasias malignas más frecuentes de la región de cabeza y cuello, ha evidenciado una creciente incidencia en los últimos años¹⁷. Estudios en adultos con cáncer de tiroides han demostrado una elevada incidencia de trastornos respiratorios del sueño (84%), predominando la presencia de AOS (74%), con reportes que estiman la presencia de AOS moderado a severo en hasta un 20% en este

grupo de pacientes^{4,17,18}. Se postulan diferentes factores que relacionan la disfunción tiroidea con la AOS, entre los que se incluyen alteraciones de la funcionalidad y estructura de la faringe, depósito de mucoproteínas en la vía aérea superior, menor descarga neural de los músculos de la vía aérea alta, obesidad, anomalías del control ventilatorio, entre otros^{17,18}. Estudios observacionales han descrito una asociación, aunque no necesariamente causal, entre la presencia de AOS y una duplicación de la incidencia de cáncer tiroideo, potencialmente relacionado a fenómenos de hipoxia intermitente (incremento acelerado en el número y volumen de células neoplásicas) que afecta probablemente al factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) y la fragmentación del sueño, lo que favorecería la existencia de un ambiente carcinogénico^{18,19,20}. Dichas alteraciones incluyen cambios en la función endotelial, respuesta inmune, estrés oxidativo, inflamación crónica y daño genético que incrementarían el riesgo de desarrollar la enfermedad^{20,21}. Adicionalmente, diversos autores han evidenciado una significativa correlación entre severidad de AOS (considerando el IAH e índice de hipoxemia) y una mayor agresividad del carcinoma de tiroides, así como una mayor mortalidad, especialmente en el grupo de pacientes menores de 65 años^{22,23}.

Con base en la literatura publicada, casi un 100% de los pacientes con NEM2 desarrollará cáncer medular de tiroides, siendo la edad de mayor incidencia la tercera década de la vida²⁴. Con base en lo anterior, si bien se describe una interrelación entre la AOS y el cáncer de tiroides, es imposible estimar los efectos de un potencial TRS preexistente y el desarrollo precoz y severo del cáncer medular de tiroides descritos en nuestro caso.

Finalmente, se sugiere una evaluación completa en búsqueda de trastornos del sueño en pacientes pediátricos con cáncer, que incorpore una anamnesis y examen físico adecuado, incluyendo índice de masa corporal, evaluación de la cavidad oral y medición de la presión arterial. Se debe realizar estudios que permitan evaluar objetivamente la presencia de TRS, como la polisomnografía o la poligrafía, los que pueden complementarse con herramientas subjetivas como la redacción de un diario de sueño o aplicación cuestionarios de autorreporte (idealmente el *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Pediatric Sleep Scale*, único validado en cáncer pediátrico), para abarcar un espectro más amplio de los trastornos del sueño y su implicancia en la vida diaria^{3,25}. En cuanto al manejo específico de los TRS, métodos como

la baja de peso, terapia mediante presión positiva no invasiva (CPAP/BiPAP) y adenoamigdalectomía han demostrado su utilidad en la población pediátrica general con AOS, por lo que deben considerarse en pacientes con cáncer^{3,26,27}.

Conclusión

Diversas publicaciones postulan la existencia de una simbiosis negativa entre los TRS y el cáncer, incluyendo las neoplasias malignas de tiroides. La potencial interrelación entre ambas condiciones y su origen multifactorial, hace necesario un estudio completo y precoz que va desde la anamnesis y examen físico a exámenes complejos como la polisomnografía o la poligrafía. El manejo debe incluir herramientas válidas para pacientes con o sin cáncer, como la adenotonsilectomía, reducción de peso y el uso de soporte ventilatorio en casos más severos.

Referencias bibliográficas

- PIOTTO M, GAMBADAURO A, ROCCHI A, LELII M, MADINI B, CERRATO L, et al. Pediatric Sleep Respiratory Disorders: A Narrative Review of Epidemiology and Risk Factors. Children (Basel). 2023;10(6):955.
- AL-SHAMRANI A, ALHARBI AS. Diagnosis and management of childhood sleep-disordered breathing. Clinical approach. Saudi Med J. 2020;41(9):916-29.
- SHEIKH IN, ROTH M, STAVINO P. Prevalence of sleep disturbances in pediatric cancer patients and their diagnosis and management. Children. 2021;8(12):1100.
- SÁNCHEZ T, ROJAS C, CASALS M, BENNETT JT, GÁLVEZ C, BETANCUR C, et al. Trastornos respiratorios del sueño en niños escolares chilenos: prevalencia y factores de riesgo. Rev Chil Pediatr. 2018;89(6):718-25.
- SANTOSO AMM, JANSEN F, LISSENBERG-WITTE B, BAATENBURG DE JONG RJ, LANGENDIJK JA, LEEMANS CR, ET AL. Sleep quality trajectories from head and neck cancer diagnosis to six months after treatment. Oral Oncol. 2021;115:105211.
- IOVOLI AJ, SMITH K, YU H, KLUCZYNSKI MA, JUNGQUIST CR, RAY AD, et al. Association of insomnia and obstructive sleep apnea with worse oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. Cancers (Basel). 2024;16(7):1335. doi: 10.3390/cancers16071335.
- FANG CY, HECKMAN CJ. Informational and support needs of patients with head and neck cancer: current status and emerging issues. Cancers Head Neck. 2016;1(1):15.

8. FAIZ SA, BALACHANDRAN D, HESSEL AC, LEI X, BEADLE BM, WILLIAM WN, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with tumors in the head and neck region. *The Oncologist*. 2014;19(11):1200-6.
9. LIU J, JI X, PITI S, WANG G, ROVIT E, LIPMAN T, et al. Childhood sleep: physical, cognitive, and behavioral consequences and implications. *World J Pediatr*. 2024;20(2):122-132.
10. OLSON K. Sleep-related disturbances among adolescents with cancer: a systematic review. *Sleep Med*. 2014;15(5):496-501.
11. HUPPERTZ T, HORSTMANN V, SCHARNOW C, RUCKES C, BAHR K, MATTHIAS C, et al. Gouveris H. OSA in patients with head and neck cancer is associated with cancer size and oncologic outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(7):2485-91.
12. HAO G, GU F, HU M, DING W, SHI W, DAI J, et al. Prevalence and assessment of sleep-disordered breathing in head and neck cancer patients: a systematic review. *Sleep Breath*. 2024;28(6):2335-43.
13. ARGIRIS A, KARAMOUZIS MV, RABEN D, FERRIS RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008;371(9625):1695-709.
14. ZENTENO D, SALINAS P, VERA R, BROCKMANN P, PRADO F. Enfoque Pediátrico para el Estudio de los Trastornos Respiratorios del Sueño. *Rev. chil. pediatr*. 2010;81(5):445-55.
15. PAOLONI V, CRETELLA LOMBARDO E, PLACIDI F, RUVOLO G, COZZA P, LAGANÀ G. Obstructive sleep apnea in children with Marfan syndrome: Relationships between three-dimensional palatal morphology and apnea-hypopnea index. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Sep;112:6-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.06.014
16. KALEYIAS J, MANLEY P, KOTHARE SV. Sleep disorders in children with cancer. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(1):25-34.
17. ZHAI L, GAO X. Recent advances in the study of the correlation between obstructive sleep apnea and thyroid disorders. *Sleep Breath*. 2025;29(2):176.
18. DE LUMBAN TC, BALACHANDRAN D, PACHECO G, FARUKI AS, SARGSYAN LA, BASHOURA L, et al. S.A. Sleep Disturbances in Thyroid Malignancies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:A2282.
19. GREEN ME, BERNET V, CHEUNG J. Thyroid Dysfunction and Sleep Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:725829.
20. KANG HS, KWON HY, KIM IK, BAN WH, KIM SW, KANG HH, et al. Intermittent hypoxia exacerbates tumor progression in a mouse model of lung cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):1854.
21. BURROWS N, BABUR M, RESCH J, WILLIAMS KJ, BRABANT G. Hypoxia-inducible factor in thyroid carcinoma. *J Thyroid Res*. 2011;2011:762905.
22. GOZAL D, FARRÉ R, NIETO FJ. Putative Links Between Sleep Apnea and Cancer: From Hypotheses to Evolving Evidence. *Chest*. 2015;148(5):1140-7.
23. CHEN R, LIANG F, WANG M, HAN P, LIN P, ZHANG L, et al. Impact of moderate-to-severe obstructive sleep apnea on aggressive clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Sleep Med*. 2022;96:99-104.
24. MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAMPOS-RODRIGUEZ F, DURÁN-CANTOLLA J, DE LA PEÑA M, MASDEU MJ, GONZÁLEZ M, et al. Spanish Sleep Network. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med*. 2014;15(7):742-8.
25. YASIR M, MULJI NJ, KASI A. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519054/>
26. MOTURI S, AVIS K. Assessment and treatment of common pediatric sleep disorders. *Psychiatry* 2010;7:24-37.
27. DEHLINK E, TAN HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* 2016;8:224-35.

Correspondencia a:

Dr. Daniel Zenteno A.

Depto. Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción

Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente

Concepción, Chile.

Email: danielzenteno@gmail.com