



Revisión

## Relación entre apnea del sueño y cáncer



Miguel Ángel Martínez-García<sup>a,d,\*</sup>, Francisco Campos-Rodríguez<sup>b</sup>,  
Isaac Almendros<sup>c,d</sup> y Ramón Farré<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Valme, Sevilla, España

<sup>c</sup> Unidad de Biofísica y Bioingeniería, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 30 de octubre de 2014

Aceptado el 10 de febrero de 2015

On-line el 3 de abril de 2015

#### Palabras clave:

Apnea del sueño

SAHS

Cáncer

Hipoxia intermitente

Hipoxemia intermitente

### R E S U M E N

En 2008, Abrams et al. publicaron que, habida cuenta de las anteriores relaciones encontradas entre la hipoxemia (hipoxia tisular) y el cáncer, el síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) y su principal consecuencia, la hipoxia intermitente, podrían relacionarse con una mayor propensión a padecer cáncer o a un peor pronóstico de un tumor preexistente. Con esta base fisiopatológica y tras algunos estudios en animales que confirmaron esta asociación, 2 grupos independientes de investigación observaron en sendos estudios clínicos amplios de cohortes históricas que el grado de hipoxia nocturna aparecida en pacientes con SAHS se asociaba a una mayor incidencia y mortalidad por cáncer. Este dato ha sido confirmado por casi todos los estudios posteriores, si bien el carácter retrospectivo de todos ellos obliga a considerarlos tan solo como trabajos generadores de hipótesis. Un estudio puesto en marcha actualmente sobre un amplio grupo de pacientes con melanoma posiblemente arroje más luz en un futuro cercano sobre la existencia o no de esta relación y de los mecanismos fisiopatológicos que la gobiernan.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Relationship Between Sleep Apnea and Cancer

#### A B S T R A C T

In the light of relationships reported between hypoxemia (tissue hypoxia) and cancer, Abrams et al. concluded in 2008 that sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) and its main consequence, a pre-existing tumor, could be related with increased susceptibility to cancer or poor prognosis of a pre-existing tumor. This pathophysiological association was confirmed in animal studies. Two large independent historical cohort studies subsequently found that the degree of nocturnal hypoxia in patients with SAHS was associated with higher cancer incidence and mortality. This finding has been confirmed in almost all subsequent studies, although the retrospective nature of some requires that they be considered as hypothesis-generating only. The relationship between sleep apnea and cancer, and the pathophysiological mechanisms governing it, could be clarified in the near future in a currently on-going study in a large group of melanoma patients.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

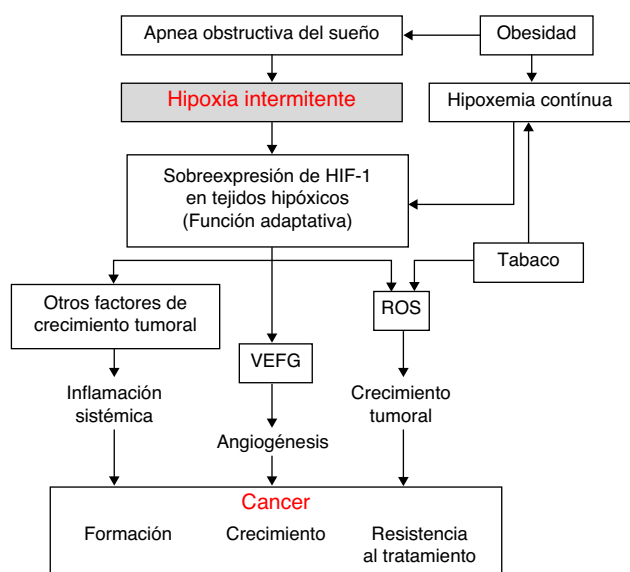
### Introducción

La relación entre la apnea obstructiva del sueño (SAHS) y el cáncer abre un apasionante panorama de investigación para los

próximos años, aunque de momento se sustenta clínicamente sobre arenas movedizas. Sin embargo, tanto los estudios fisiopatológicos como los estudios en animales realizados hasta la fecha parecen coincidir en otorgar credibilidad a esta relación. Desde un punto de vista clínico, varios estudios han observado que existe una asociación entre el SAHS (especialmente valorado por la hipoxemia que produce) y la incidencia y mortalidad por cáncer, si bien su metodología retrospectiva obliga a profundizar más en el tema antes de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mianmartinezgarcia@gmail.com](mailto:mianmartinezgarcia@gmail.com) (M.Á. Martínez-García).



**Figura 1.** Hipótesis fisiopatológica sobre la relación entre el SAHS y el cáncer y papel de las variables de confusión más relevantes.

HIF-1: factor inducido por la hipoxia; ROS: especies reactivas de oxígeno; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

emitir un juicio más contundente. Todo parece indicar que, de existir esta relación, sería una de las más importantes descubiertas en lo que llevamos de siglo, dado que tanto el SAHS como el cáncer comparten ciertas características comunes desde un punto de vista epidemiológico, como son su elevada prevalencia, su gran impacto socioeconómico y su potencial tratamiento. La siguiente revisión trata de la relación entre el SAHS y el cáncer, así como los mecanismos en los que se sustenta la hipótesis fisiopatológica que harían plausible dicha relación.

### Aspectos fisiopatológicos

Se han descubierto diversos mecanismos fisiopatológicos que podrían dar plausibilidad biológica a una posible relación entre el SAHS y la transformación de células sanas en malignas o la diseminación de la transformación de células sanas en malignas o la diseminación destacan: el estrés oxidativo<sup>1,2</sup>, la existencia de un mayor grado de inflamación sistémica<sup>3,4</sup> (ambas amplificadas por la habitual coexistencia de obesidad en estos pacientes) y, por último y posiblemente más importante, la presencia de hipoxemia intermitente (HI)<sup>5</sup> (y en definitiva de hipoxia tisular intermitente secundaria a la primera), que posiblemente esté presente en la génesis de todas las vías anteriormente mencionadas (fig. 1).

#### Estrés oxidativo

El patrón de desaturación-reoxigenación que define a la hipoxemia intermitente es característico del SAHS y constituye un estímulo importante para la activación del sistema de estrés oxidativo con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)<sup>1,2</sup>. Ello supone un desequilibrio entre la producción y la degradación de ciertos productos oxidantes/antioxidantes. Esta circunstancia se ha visto relacionada con un incremento de la mutagénesis tanto de forma aguda como crónica, con incrementos de la mutagénesis tanto de la estructura de las células, daño del ADN, inestabilidad del genoma que puede derivar en una mayor proliferación celular y transformación neoplásica. Por último, el estrés oxidativo se ha relacionado con algunos factores de transcripción tales como la proteína

activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear kB (NF-kB) involucrados en una mayor propensión a desarrollar cáncer<sup>6</sup>.

#### Factor inducido por la hipoxia

Todas las células del organismo presentan diferentes mecanismos compensadores ante situaciones de hipoxia tanto continua como intermitente (propia del SAHS). Uno de los mecanismos más potentes es el incremento en la producción de una molécula clave llamada factor inducido por la hipoxia (HIF-1). El HIF-1 orquesta la regulación de algunos genes que codifican mediadores que hacen a las células capaces de adaptarse a situaciones de hipoxia tisular. El HIF-1 está compuesto por 2 subunidades: HIF-1 $\alpha$  y la HIF-1 $\beta$ , siendo la primera molécula la más importante en la regulación de la hipoxia tisular<sup>7</sup>. La compensación hipóxica se consigue gracias a que HIF-1 $\alpha$  pone a su vez en marcha una serie de mecanismos que activan la producción de moléculas angiogénicas, entre las que destaca el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que regula la formación de nuevos vasos sanguíneos colaterales que nutren de más oxígeno a la zona hipóxica o que evitan zonas de obstrucción vascular<sup>8-14</sup>. Si bien en enfermedades cardiovasculares relacionadas con zonas hipóxicas este es un mecanismo compensador importante, en el escenario de un paciente con cáncer esta situación parece tener, sin embargo, un efecto deletéreo. Así, en el interior de los tumores existen grandes zonas de hipoxia (con pO<sub>2</sub> por debajo de 10 mmHg) que son potentes activadores de los sistemas de compensación mediados por HIF-1. La génesis de una neovascularización tumoral como consecuencia proporciona a las células tumorales un mecanismo excelente de propagación y por lo tanto de generación de metástasis a distancia. Por otro lado, esta neovascularización se produce a expensas de vasos anómalos y frágiles, y por lo tanto la reoxigenación no se produce en estado óptimo.

#### Inflamación sistémica

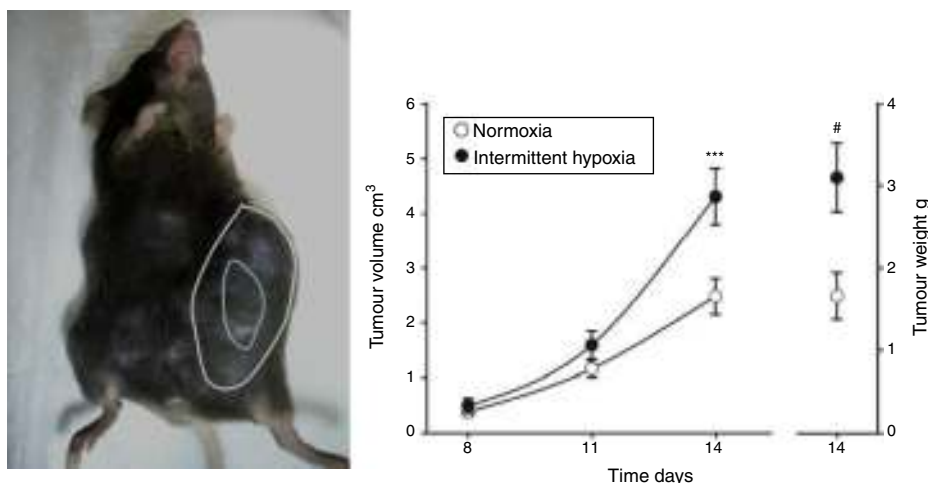
En el SAHS existe tanto un aumento de la inflamación local como sistémica<sup>15,16</sup>. El SAHS como generador de inflamación sistémica juega un papel aún más importante para explicar la posible asociación entre SAHS y cáncer. Como ya ha sido comentado, el desequilibrio oxidante/antioxidante y el aumento de los ROS se han relacionado con un incremento sistémico en la concentración de sustancias proinflamatorias, incluidas el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), la interleucina (IL)-6 y la IL-8 mediante la ya mencionada activación de los factores de transcripción NF-kB y AP-1. Se considera que el factor NF-kB es clave en la transcripción de múltiples genes relacionados con la inflamación, arterioesclerosis y cáncer. La HI parece el elemento más importante para la activación de este elemento inflamatorio en pacientes con SAHS<sup>15,16</sup>.

Por otro lado, la presencia de obesidad en pacientes con SAHS es muy elevada<sup>17</sup>, y ha sido relacionada *per se* con algunos tipos de tumores<sup>18-21</sup>. Ello hace que sea una importante variable de confusión a la hora de analizar la relación existente entre SAHS y cáncer. La inflamación asociada a la obesidad, que podría describirse como una inflamación asociada de bajo grado, puede ser por los propios adipocitos en respuesta a un exceso calórico y de nutrientes, parece ser el elemento de mayor importancia en esta relación y podría ser independiente de la existencia de SAHS.

#### Evidencias en modelos animales de SAHS

##### Efectos de la hipoxia intermitente en cáncer

En un primer estudio<sup>22</sup> se observó que la HI que simula a la acontecida en el SAHS era capaz de duplicar la tasa de crecimiento del tumor en un modelo de melanoma (fig. 2). Estos resultados



**Figura 2.** Modelo animal basado en la inyección subcutánea de  $10^6$  células de melanoma en ratón (izquierda). Crecimiento y peso tumorales medidos a los 14 días significativamente mayores en el grupo de ratones sometidos a hipoxemia intermitente (simulando un SAHS) con respecto al grupo control sometido a normoxia (derecha). Reproducido de Almendros et al.<sup>22</sup>.

se confirmaron en un segundo trabajo<sup>23</sup>, donde se cuestionó si la obesidad en el SAHS podría enmascarar en cierta medida los efectos de la HI en la evolución del tumor. En ausencia de HI, los autores observaron un mayor crecimiento tumoral en los animales obesos respecto a los controles, tal y como se ha descrito previamente<sup>18,24,25</sup>. Sin embargo, la aplicación de HI a ratones obesos no ocasionó un mayor crecimiento tumoral al ya inducido por la propia obesidad. Los niveles plasmáticos de VEGF aumentaron en todos los animales obesos, independientemente de la aplicación de HI, y solo en los animales delgados a HI. De hecho, el VEGF circulante presentó una importante correlación con el tamaño de tumor. Esta proteína señalizadora, propuesta por diferentes estudios oncológicos como posible marcador para el pronóstico del cáncer<sup>26-28</sup>, podría tener relevancia en el SAHS, considerando que los pacientes con esta enfermedad experimentan niveles más elevados en la circulación<sup>29-31</sup>.

En un estudio posterior se valoró la capacidad metastásica de melanoma en respuesta a la HI a partir de 2 modelos experimentales de metástasis: inducida y espontánea<sup>32</sup>. A partir de ambos modelos se encontró un incremento tanto en el número como en el área metastásica de melanoma en respuesta a HI. Siguiendo la misma línea, Eubank et al.<sup>18</sup>, utilizando un modelo similar de HI, observaron una mayor presencia de células de melanoma en sangre (intravasación) y en muestras de pulmón en los animales sometidos a HI. Los autores sugirieron que la capacidad metastásica observada en HI depende de un incremento en la actividad del HIF-1 $\alpha$  (que regula las metaloproteinasas de la matriz extracelular [MMP]-7) y una disminución de HIF-2 $\alpha$  (MMP-9 y 12). Además, la pre-exposición de células tumorales a hipoxia cíclica similar a la acontecida en el SAHS parece ser suficiente para incrementar su capacidad metastásica *in vivo*<sup>12,13</sup>.

En un trabajo muy reciente se ha estudiado si los cambios en la malignidad asociados a la HI estaban mediados en parte por el sistema inmune<sup>33</sup>. Actualmente, la información disponible sobre el papel mediado por los macrófagos en el tumor es muy extensa. Por ejemplo, una mayor presencia de los macrófagos asociados al tumor (TAM) se ha relacionado con un peor pronóstico en la evolución del cáncer<sup>34</sup>. De hecho, se ha demostrado que los TAM pueden modular el crecimiento y las propiedades invasivas del tumor regulando una serie de factores de crecimiento, citoquinas y proteasas<sup>35</sup>. Para ello, los TAM son capaces de ser «reeducados» desde un estado anti-tumoral (activación clásica) a un estado pro-tumoral (activación alternativa) en el que se promueve la síntesis de moléculas que favorecen el crecimiento del tumor y la angiogénesis. Para

demonstrar el posible papel de los macrófagos en el crecimiento tumoral observado en los modelos animales, se cultivaron células de melanoma, aisladas o en cocultivo con macrófagos, en condiciones de HI *in vitro*<sup>33</sup>. En ambos casos se sometieron a HI o a normoxia, y a las 48 h se cuantificaron ambas poblaciones para evaluar la proliferación de los melanocitos. Los resultados obtenidos mostraron que los melanocitos no proliferaban más rápido en condiciones de HI cuando estaban aislados, sino que necesitaban la presencia de los macrófagos (incremento del 30%). De hecho, la HI promovió un cambio de fenotipo de los macrófagos. Los resultados de este último trabajo sugieren que los efectos de la HI observados en los tumores *in vivo* podrían estar regulados más por la respuesta inmunológica del huésped que por cambios producidos directamente en las células del tumor.

#### Efectos de la fragmentación del sueño sobre el cáncer

La alteración del sueño es muy prevalente y está potencialmente relacionada con el crecimiento del cáncer. De hecho, esta relación se ha estudiado durante la última década y se ha establecido una asociación entre la malignidad de diferentes tipos de cáncer con el insomnio o falta de sueño<sup>36-38</sup>.

El estudio de los efectos del sueño sobre el cáncer es escaso hasta la fecha debido a la dificultad de desarrollo de modelos experimentales que simulen las condiciones fisiopatológicas de la enfermedad. De hecho, los primeros estudios se basaron en los efectos de la privación del sueño tanto en ratones como en ratas<sup>39,40</sup>. Estos trabajos encontraron evidencias de los efectos negativos de la falta de sueño en la tumorogénesis, crecimiento tumoral y mortalidad; sin embargo, no reproducían la fragmentación del sueño característica de la OSA y, por consiguiente, son limitados a la hora de interpretar los resultados.

En un estudio reciente, Hakim et al.<sup>41</sup> realizaron un estudio mediante un nuevo modelo en ratón que lograba simular la fragmentación del sueño en OSA. En dicho trabajo se observó que el tamaño del tumor se duplicaba, y presentaba una mayor capacidad invasiva hacia los tejidos adyacentes, como consecuencia de la fragmentación del sueño. Este estudio sugiere el papel activo de las TAM del sueño.

Los posibles mecanismos implicados aún no han sido descritos en detalle. No obstante, hay evidencias de que la fragmentación del sueño es capaz de movilizar macrófagos a la pared de la aorta<sup>42</sup>

**Tabla 1**  
Estudios que han analizado la asociación de SAHS y cáncer en humanos

Autor (año)	Diseño	Sujetos (n)	Seguimiento	Outcomes	Principales hallazgos
Nieto et al. (2012)	Cohorte poblacional. Estudio prospectivo. Diagnóstico por PSG	1.522	22 años	Mortalidad por cualquier tipo de cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asociación dosis-respuesta entre la gravedad de SAHS medida por IAH y CT90 y la mortalidad por cáncer</li> <li>La asociación entre SAHS y la mortalidad por cáncer fue más intensa cuando la gravedad de SAHS se midió por CT90 que cuando se midió por IAH (CT90 &gt; 11,2%; HR ajustada 8,6; IC 95% 2,6-28,7)</li> </ul>
Marshall (2014)	Cohorte poblacional. Estudio prospectivo. Diagnóstico por PR	397	20 años	Incidencia y mortalidad por cualquier tipo de cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>SAHS moderado-grave (IAH <math>\geq</math> 15) se asoció de forma independiente tanto a una mayor mortalidad por cáncer (HR 3,4; IC 95% 1,1-10,2) como a una mayor incidencia de cáncer (HR 2,5; IC 95% 1,2-5,0)</li> </ul>
Chang (2014)	Estudio de cohortes poblacional. Base de datos del Instituto Nacional de Salud de Taiwán	846 mujeres con códigos de SAHS y 4.230 controles pareados por edad	5 años	Incidencia de cáncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>El riesgo de desarrollar un cáncer de mama fue superior en el grupo SAHS respecto al grupo control (HR ajustada 2,09; IC 95% 1,06-4,12)</li> </ul>
Chen (2014)	Estudio de cohortes poblacional. Base de datos del Instituto Nacional de Salud de Taiwán	23.055 SAHS y 69.165 controles pareados por edad y género	10 años	Incidencia de cánceres primitivos del sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> <li>La incidencia de cánceres primitivos del SNC fue superior en el grupo con diagnóstico SAHS respecto al grupo control (HR ajustada 1,54; IC 95% 1,01-2,37)</li> <li>Los pacientes SAHS presentaron un mayor riesgo de desarrollar un cáncer cerebral, pero no de médula espinal</li> </ul>
Campos-Rodríguez (2013)	Estudio retrospectivo, multicéntrico de cohortes clínica. Diagnóstico por PSG y PR	4.910 sujetos estudiados por sospecha de SAHS	4,5 años	Incidencia de cualquier tipo de cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>La gravedad de SAHS medida por CT90 fue un predictor independiente de incidencia de cáncer (CT90 &gt; 12% vs CT90 &lt; 1,2%; HR ajustada 2,33; IC 95% 1,57-3,46)</li> <li>La asociación más potente se detectó en pacientes &lt; 65 años, donde la incidencia de cáncer se relacionó tanto con el IAH como con el CT90 como marcadores de gravedad de SAHS</li> </ul>
Martínez-García (2014)	Estudio retrospectivo, multicéntrico de cohortes clínica. Diagnóstico por PSG y PR	5.427 sujetos estudiados por sospecha de SAHS	4,5 años	Mortalidad por cualquier tipo de cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se encontró una asociación significativa entre la mortalidad por cáncer y el CT90 como marcador de gravedad de SAHS (CT90 &gt; 13% vs CT90 &lt; 1,2%; HR ajustada 2,06; IC 95% 1,72-4,58)</li> <li>La asociación más estrecha se encontró en pacientes &lt; 65 años, donde tanto el CT90 como el IAH fueron predictores independientes de mortalidad</li> </ul>
Martínez-García (2014)	Estudio piloto, prospectivo, multicéntrico transversal. Diagnóstico por PR	56 sujetos con diagnóstico de melanoma cutáneo		Asociación entre SAHS y marcadores de gravedad de melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>La prevalencia de SAHS moderado o grave (IAH <math>\geq</math> 15) en pacientes con melanoma fue del 30,3%</li> <li>Tanto el IAH como el ID fueron predictores independientes de una mayor velocidad de crecimiento del melanoma (OR ajustada 1,08; IC 95% 1,02-1,14; OR ajustada 1,08; IC 95% 1,02-1,11, respectivamente)</li> </ul>
Kendzierska (2014)	Estudio retrospectivo, de cohortes clínica. Diagnóstico por PSG	10.149 sujetos estudiados por sospecha de SAHS	7,8 años	Prevalencia e incidencia de cualquier tipo de cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se encontró relación entre IAH y mayor prevalencia de cáncer</li> <li>No se encontró una mayor incidencia de cáncer en pacientes con SAHS grave medido por IAH o CT90, respecto a pacientes sin SAHS</li> </ul>

CT90: tiempo nocturno con saturación arterial de oxígeno por debajo del 90%; IAH: índice de apneas-hipopneas; PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía convencional; SAHS: apnea obstructiva del sueño; SNC: sistema nervioso central.

y producir cambios metabólicos<sup>43,44</sup> que podrían servir de base en los mecanismos que podrían participar en la mayor malignidad observada en los tumores.

### Apnea del sueño y cáncer. Evidencia actual en humanos

#### Datos indirectos

Desafortunadamente, a día de hoy existen muy pocos estudios que han analizado la asociación entre el SAHS y cáncer en humanos (tabla 1), pero se dispone de algunos datos indirectos. En estudios de mortalidad en pacientes con SAHS, el cáncer suele ser la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares<sup>45-47</sup>. Incluso, en alguno de estos estudios,

se ha encontrado una asociación entre la presencia de un SAHS y mortalidad por cáncer<sup>48</sup>. Sin embargo, un reciente estudio que analizó la presencia de síntomas, marcadores de SAHS no encontró que la presencia de ronquidos, pausas observadas o excesiva somnolencia diurna se asociaran a una mayor incidencia de cáncer<sup>49</sup>.

#### Estudios poblacionales

El primer estudio poblacional que analizó la asociación entre SAHS y cáncer fue la cohorte de Wisconsin, compuesta por 1.522 sujetos y con un seguimiento de 22 años<sup>50</sup>. En este estudio se encontró una asociación dosis-respuesta entre la gravedad del SAHS medida por el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la mortalidad



por cualquier tipo de cáncer. Esta asociación se mantuvo tras ajustar por diversas variables de confusión, e incluso se observó que el SAHS grave (IAH  $\geq 30$ ) era un predictor independiente de mortalidad por cáncer. Dicha asociación fue incluso más intensa cuando, en lugar del IAH, se utilizó como marcador de gravedad de SAHS un índice oximétrico, el porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno  $< 90\%$  (CT90). En este estudio no se observó que la relación se influyese por el sexo o la edad, si bien resultó más intensa en pacientes no obesos.

Por otro lado, la cohorte de Busselton, compuesta por 400 sujetos seguidos durante 20 años, también encontró una asociación entre SAHS moderado-grave (IAH  $\geq 15$ ) y una mayor mortalidad (HR 3,4; IC 95% 1,1-10,2) e incidencia de cáncer (HR 2,5; IC 95% 1,2-5,0)<sup>51</sup>.

Finalmente, 2 grandes series taiwanesas<sup>49,50</sup> que utilizaron datos procedentes del Instituto Nacional de Salud observaron que los pacientes con SAHS tenían un riesgo superior de desarrollar un cáncer de mama (SAHS 2,09; IC 95% 1,06-4,12)<sup>36</sup> y un cáncer primitivo del sistema nervioso central (HR 1,54; IC 95% 1,01 a 2,37)<sup>52</sup> respecto a los grupos control sin SAHS. Ambos estudios, sin embargo, presentaron importantes limitaciones, como la falta de datos sobre la gravedad de SAHS o el ajuste por diversas variables de confusión fundamentales.

#### Estudios clínicos

El Grupo Español de Sueño (GES) publicó en 2013 el primer estudio clínico que analizaba la asociación entre SAHS y cáncer. Se trató de un estudio retrospectivo y multicéntrico con un seguimiento medio de 4,5 años. En un primer análisis se estudió la asociación entre la gravedad del SAHS y la incidencia de cualquier tipo de cáncer en 4.910 pacientes sin antecedentes de cáncer previo<sup>53</sup>. Tras ajustar por diversas variables de confusión se encontró una asociación significativa entre la incidencia de cáncer y la gravedad de SAHS medida por el CT90, pero no por el IAH. La asociación más potente se encontró en el grupo de pacientes  $< 65$  años, donde la incidencia de cáncer se relacionó tanto con el IAH como con el CT90. Cuando se analizó la mortalidad en esta serie, los resultados fueron muy similares a los obtenidos para incidencia, encontrándose una asociación significativa entre la mortalidad por cáncer y el CT90 como marcador de gravedad de SAHS especialmente en hombres y menores de 65 años<sup>54</sup>. En un subanálisis que incluyó solo a aquellos pacientes con cáncer ( $n = 527$ ) se observó que CT90 fue una variable independiente predictora de mortalidad.

Estos resultados, sin embargo, no han sido reproducidos en otro estudio muy reciente que analizó 10.149 pacientes estudiados por sospecha de SAHS entre 1994 y 2010 en Toronto, con un seguimiento de 7,8 años<sup>55</sup>. Tras ajustar por diversas variables, los autores no encontraron una mayor incidencia de cáncer en pacientes con SAHS grave medido por IAH o CT90, respecto a pacientes sin SAHS (IAH  $> 30$  vs.  $< 5$ ; HR ajustada 1,02; IC 95% 0,80-1,31; CT90: HR ajustada 1,00; IC 95% 0,99-1,02). Estos resultados no variaron cuando los autores utilizaron los mismos puntos de corte para IAH y CT90 que en el estudio del GES. En un estudio de subgrupos estos mismos autores observaron que en aquellos tumores relacionados con el tabaco sí existió asociación con algunos parámetros de gravedad del SAHS.

Si bien de los 6 estudios existentes hasta la fecha, en 5 de ellos se ha encontrado una asociación entre la gravedad del SAHS, sobre todo medida por marcadores oximétricos, y la incidencia y mortalidad por cáncer<sup>36,50-54</sup>; todos estos estudios presentan una serie de limitaciones que obligan a aceptar con cautela las conclusiones y continuar investigando en esta asociación. Así, ninguna de las series analizadas había sido diseñada originalmente para investigar la asociación entre SAHS y cáncer, no se ha estudiado en la mayoría de estudios un tipo determinado de tumor, histología o localización (diferentes células pueden ser más o menos sensibles

#### Tabla 2

Retos futuros en la investigación de la asociación entre SAHS y cáncer

- Identificar qué tipos de cáncer y qué estirpes histológicas se asocian a SAHS
- Analizar qué papel juegan las diversas variables de confusión
- Identificar qué grupos de población en función de género, edad, la presencia de excesiva somnolencia diurna, obesidad, etc., son más susceptibles
- Identificar los mecanismos fisiopatológicos implicados
- Establecer qué marcadores polisomnográficos son los mejores predictores de cáncer en pacientes con SAHS
- Posible papel de la CPAP u otros tratamientos del SAHS

a la acción de la hipoxia), no se ha utilizado un marcador válido de hipoxemia intermitente<sup>50,51,53-55</sup> y finalmente, debido al escaso número de eventos, algunas asociaciones en subgrupos concretos, como los no obesos,  $< 65$  años o género masculino presentan escasa potencia estadística.

#### Estudios en curso

Actualmente solo se ha publicado un estudio prospectivo que ha pretendido analizar la asociación entre SAHS y un tipo concreto de tumor, el melanoma cutáneo, y que es liderado por el GES. El objetivo de este estudio es comprobar si la gravedad del SAHS medida por diferentes marcadores se asocia a un comportamiento más agresivo de este tumor. Inicialmente, se realizó un estudio piloto incluyendo 56 pacientes diagnosticados de melanoma a los que se efectuó una poligrafía respiratoria<sup>56</sup>. La prevalencia de SAHS en esta serie fue elevada; el 60,7% de los pacientes presentaban un IAH  $\geq 5$  y el 14,3% tenía un IAH  $\geq 30$ . Además, se encontró que la gravedad de SAHS medida tanto por el IAH como por el índice de saturación (ID) se correlacionaba con una mayor profundidad cutánea del tumor, así como con una tasa más elevada de crecimiento tumoral. Tras ajustar por variables de confusión, tanto el IAH como el ID fueron predictores independientes de una mayor velocidad de crecimiento del melanoma. Estos hallazgos han estimulado la puesta en marcha de un estudio multicéntrico de mayores dimensiones que intentará confirmar estos resultados preliminares en los próximos meses.

#### Conclusiones

A pesar del creciente interés en la posible asociación entre SAHS y cáncer, los escasos datos disponibles hasta la fecha, unidos a las limitaciones que presentan los estudios, inherentes a su diseño, los erigen más bien en estudios generadores de hipótesis que suscitan más preguntas de las que responden, y que animan a la realización de nuevos estudios, mejor diseñados, que aclaren esta posible relación (tabla 2)<sup>57-59</sup>.

#### Financiación

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) PI12/01363, Beca SEPAR 058/2011 y Programa Beatriu de Pinós de la Generalitat de Catalunya (2010 BP\_00238).

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Barceló A, Barbé F. Estrés oxidativo y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol. 2005;41:393-9.
2. Yamauchi M, Nakano H, Maekana J, Okamoto Y, Ohnishi T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. Chest. 2005;127:1674-9.
3. Mc Nicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. Prog Cardiovasc Dis. 2009;51:392-9.

4. Kritikou I, Bastia M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsaoussoglou M, et al. Sleep apnea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged men and women. *Eur Respir J*. 2014;43:145-55, epubaheadofprint-L.
5. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: Current concepts and perspectives. *Eur Respir J*. 2008;32:1082-95.
6. Sethi G, Shanmigan MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci Rep*. 2012;32:1-15.
7. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*. 2011;365:537-47.
8. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *The Oncologist*. 2004;9:10-7.
9. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33:207-14.
10. Palazon A, Aragonés J, Morales-Kastresana A, de Landezuri MO, Melero I. Molecular pathway: Hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1207-13.
11. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia: a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J*. 2008;275:2991-3002.
12. Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer*. 2010;127:1535-46.
13. Martinive P, Defresne F, Bouzin C, Saliez J, Lair F, Grégoire V, et al. Preconditioning of the tumor vasculature and tumor cells by intermittent hypoxia: Implications for anticancer therapies. *Cancer Res*. 2006;66:11736-44.
14. Eubank T, Sherwani S, Peters S, Gross A, Evans R, Magaland UJ. Intermittent hypoxia augments melanoma tumor metastases in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A2302.
15. Mills PJ, Natarajan L, von Kanel R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2009;13:415-20.
16. Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Punjab Med*. 2013;14:1139-50.
17. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-43.
18. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:1871-9.
19. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: Recent review and evidence. *Curr Oncol Rep*. 2011;13:71-6.
20. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625-38.
21. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:71-82.
22. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39:215-7.
23. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bsignore MR, Chimenti L, Navajas D, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med*. 2012;13:1254-60.
24. Kanasaki K, Koya D. Biology of obesity: Lessons from animal models of obesity. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:197636.
25. Van Kruijsdijk RC, van der WE, Visseren FL. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2569-78.
26. Bugalho MJ, Madureira D, Espadilha C, Font PA, Sobrinho LG. Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:167-9.
27. Zusterzeel PL, Span PN, Dijksterhuis MG, Thomas CM, Sweep FC, Massuger LF. Serum vascular endothelial growth factor: A prognostic factor in cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:283-90.
28. Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: How friendly is the relationship for cancer patients? *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9:351-69.
29. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002;25:59-65.
30. Schulz R, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe night time hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:93.
31. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome - Effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1624-8.
32. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Dalmases M, Cabañas ML, Campos-Rodríguez F, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Clin Neurobiol*. 2013;186:303-7.
33. Almendros I, Wang Y, Farre R, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent hypoxia enhances melanoma cell proliferation only in co-culture with macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A6061.
34. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: Obligate partners for tumor migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006;124:263-6.
35. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:71-8.
36. Chang WP, Liu ME, Chang WC, Yang AC, Ku YC, Pai JT, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: A nationwide population-based cohort study. *Sleep Med*. 2014;15:1016-20.
37. Verkasalo PK, Lillberg K, Stevens RG, Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, et al. Sleep duration and breast cancer: A prospective cohort study. *Cancer Res*. 2005;65:9595-600.
38. Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB, et al. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res*. 2006;66:5521-5.
39. Maragno-Correa JM, Patti CL, Zanin KA, Wu-Silva R, Ruiz FS, Zager A, et al. Sleep deprivation increases mortality in female mice bearing Ehrlich ascitic tumor. *Neuroimmunomodulation*. 2013;20:134-40.
40. Zielinski MR, Davis JM, Fadel JR, Youngstedt SD. Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise on inflammation and carcinogenesis in mice. *Brain Behav Immun*. 2012;26:672-9.
41. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, Zheng J, Yolcu ES, Carrera A, et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res*. 2014;74:132.
42. Carreras A, Zhang SX, Peris E, Qiao Z, Gileles-Hillel A, Li RC, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep*. 2014;37:1817-24.
43. Carreras A, Zhang SX, Peris E, Qiao Z, Wang Y, Almendros I, et al. Effect of resveratrol on visceral white adipose tissue inflammation and insulin sensitivity in a mouse model of sleep apnea. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:418-23.
44. Khalyfa A, Wang Y, Zhang SX, Qiao Z, Abdelkarim A, Gozal D. Sleep fragmentation in mice induces nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2-dependent mobilization, proliferation, and differentiation of adipocyte progenitors in visceral white adipose tissue. *Sleep*. 2014;37:999-1009.
45. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071-8.
46. Campos-Rodríguez F, Peña-Griñán R, Reyes-Núñez N, De la Cruz-Morón I, Perez-Rongel J, De la Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128:624-33.
47. Martí S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: Impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20:1511-8.
48. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-González C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: Role of long-term continuous positive airway pressure treatment: A prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:909-16.
49. Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, Lange P, Prescott E, et al. Symptoms of sleep disordered breathing and risk of cancer: A cohort study. *Sleep*. 2013;36:1429-35.
50. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:190-4.
51. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:351-62.
52. Chen J-C, Hwang J-H. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: A nationwide cohort study. *Sleep Med*. 2014;15:749-54.
53. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Duran-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:99-105.
54. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, González M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med*. 2014;15:742-8.
55. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ*. 2014;186:985-92.
56. Martínez-García MA, Martorell A, Nagore E, Valero I, Selma MJ, Chiner E, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J*. 2014;43:1661-8.
57. Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Farré R. Sleep apnoea and cancer: Current insights and future perspectives. *Eur Respir J*. 2012;40:1315-7.
58. Peppard PE, Nieto FJ. Here come the sleep apnea/cancer studies. *Sleep*. 2013;36:1409-11.
59. Kim R, Kapur VK. Emerging from the shadows: A possible link between sleep apnea and cancer. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:363-4.