



Editorial

Presente, pasado y futuro de la conexión entre el SAHS y el cáncer

Present, past, and future of the connection between SAHS and cancer



Existe un interés creciente en la literatura científica sobre la potencial conexión entre los trastornos respiratorios del sueño y el cáncer. La primera reflexión acerca del probable vínculo entre estas dos patologías pertenece a Abrams, quien sugiere en 2007 que el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) – y la hipoxia inherente a éste– podría incrementar la probabilidad de desarrollar cáncer o empeorar el pronóstico de un tumor preexistente¹. Almendros y colaboradores confirman esta hipótesis en animales, demostrando que la hipoxia intermitente (HI) se asocia a mayor crecimiento tumoral así como un aumento de las metástasis en ratones^{2,3}. Paralelamente se ha demostrado la polarización en presencia de HI de macrófagos asociados a tumores (TAMs) a fenotipos pro tumorales, hecho que facilita la proliferación y la capacidad de invasión tumoral⁴. A raíz de estos hallazgos surgen estudios epidemiológicos retrospectivos que demuestran una asociación positiva de la incidencia y mortalidad por cáncer con el índice de apneas-hipoapneas (IAH) y especialmente con la hipoxia nocturna (CT90) en sujetos con SAHS^{5–10}. Sin embargo, la metodología retrospectiva y observacional de estos estudios preliminares no permite demostrar causalidad, motivo por el que se han desarrollado estudios prospectivos centrados en estirpes de cáncer específicas para dar respuesta a las hipótesis generadas. El primero de ellos es un estudio piloto liderado por Martínez-García et al., que demuestra una asociación entre el IAH, la hipoxia y la velocidad de crecimiento y agresividad tumoral en pacientes con melanoma. Este hallazgo se confirma en un estudio multicéntrico que incluye a más de 400 sujetos^{11,12}.

Nuestro grupo se ha centrado en buscar un vínculo entre las apneas y el cáncer de pulmón, y para ello se han diseñado dos estudios prospectivos que analizan la prevalencia de SAHS en sujetos incorporados a un programa de cribado de cáncer de pulmón y en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón^{13,14}. El primer estudio, denominado SAILS, demuestra un vínculo entre los hallazgos del cribado y la hipoxia nocturna, mientras que el segundo estudio, denominado SAIL, encuentra una alta prevalencia de SAHS en pacientes con cáncer de pulmón. Un análisis combinado mediante *propensity score matching* demostró una asociación débil, pero estadísticamente significativa, entre el IAH y el cáncer de pulmón, siendo especialmente llamativa la asociación del cáncer de pulmón con la hipoxia nocturna (CT90)¹⁵.

A pesar del creciente aumento en la evidencia de la asociación entre el SAHS y el cáncer, existen grandes diferencias según el tipo histológico del tumor, puestas en evidencia por un estudio

norteamericano de gran envergadura que incluye 5,6 millones de pacientes. Ese estudio demostró mayor incidencia de algunos tipos de cáncer en sujetos con SAHS, que contrasta con un aparente efecto protector de las apneas frente a otros¹⁶. El SAHS también puede influir en el pronóstico, como demuestra un trabajo reciente que encuentra mayor mortalidad de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que tenían un mayor IAH¹⁷. Finalmente, dos metanálisis recientes muestran resultados contradictorios acerca de la asociación entre SAHS e incidencia de cáncer, por lo que sus resultados se deben interpretar con cautela^{18,19}.

Son diversas las vías fisiopatológicas que podrían dotar de plausibilidad biológica a la asociación entre apneas y cáncer. Destaca, por supuesto, la hipoxia intermitente provocada por el SAHS, y en especial las alteraciones provocadas por esta en relación con el estrés oxidativo, la inflamación sistémica, la angiogénesis y la inmunovigilancia. Se cree que el factor inducido por la hipoxia (HIF) puede estar relacionado con alteraciones inmunológicas que favorecen la aparición y proliferación de tumores²⁰.

Según los últimos datos de la OMS, el cáncer es la patología que más muertes ocasiona en el mundo después de la cardiopatía isquémica²¹. Si finalmente se demuestra que las apneas y la consiguiente hipoxia nocturna que provocan se encuentran en el camino causal del cáncer, su correcto diagnóstico y tratamiento podrían influir en la incidencia y pronóstico del mismo. El impacto sanitario y socio-económico sería incalculable puesto que ambas patologías son muy prevalentes. En España, se calcula que 2.000.000 de personas son candidatas a tratamiento por un SAHS clínicamente relevante, de las cuales tan solo una minoría están diagnosticadas y correctamente tratadas²². Los cuestionarios clínicos utilizados en el cribado no son suficientes por sí mismos para mejorar el diagnóstico de la enfermedad, y deben ir acompañados de un aumento de los recursos destinados a las Unidades de Sueño. Hay que tener en cuenta que existe una importante demora en la atención de pacientes con sospecha de SAHS en España, al igual que importantes diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas²³. Gran parte del problema radica en la limitación de recursos destinados a la lectura e interpretación de las pruebas diagnósticas vigentes –poligrafía y polisomnografía (PSG)–, que exigen la dedicación de personal sanitario especializado.

Estamos viviendo un momento histórico de transformación digital que debemos aprovechar para dar solución a los problemas existentes, consiguiendo modelos de asistencia sanitaria más eficientes que nos permitan llegar a un mayor porcentaje de la

población, sin dejar de cuidar la dimensión humana de la medicina y la privacidad de los pacientes. La incorporación de las nuevas tecnologías en el ámbito de la salud, incluyendo los análisis de *big data* y los modelos de aprendizaje mediante *machine learning*, suponen una oportunidad para mejorar y adelantar el diagnóstico haciéndolo más accesible a la población. En el ámbito de la Medicina del Sueño, la tendencia es a diseñar equipos diagnósticos de gran base tecnológica que permitan una automatización del diagnóstico, ahorrando recursos humanos. En este sentido parece prometedor el uso de tonometría arterial periférica que recientemente se ha comparado con la PSG para el diagnóstico del SAHS²⁴. También se ha planteado la posibilidad de diagnosticar enfermedades respiratorias del sueño mediante el uso de aplicaciones para teléfonos móviles²⁵. Finalmente, de forma paralela a la optimización del diagnóstico del SAHS, serán necesarios estudios prospectivos, para evaluar tanto la incidencia de distintos tipos de cáncer en pacientes con SAHS, como el impacto de las apneas y su tratamiento en el pronóstico oncológico.

Bibliografía

- Abrams B. Cancer and sleep apnea—the hypoxia connection. *Med Hypotheses*. 2007;68(1):232, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2006.06.037>.
- Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med*. 2012;13(10):1254–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.08.012>.
- Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;186(3):303–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.03.001>.
- Almendros I, Wang Y, Becker L, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar. 2014;189(5):593–601, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201310-1830OC>.
- Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):190–4, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201201-0130OC>.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):99–105, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201209-1671OC>.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med*. 2014;15(7):742–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.01.020>.
- Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knudman 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(4):355–62, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.3600>.
- Chang WP, Liu ME, Chang WC, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med*. 2014;15(9):1016–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.026>.
- Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med*. 2014;15(7):749–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.782>.
- Martínez-García M, Martorell-Calatayud A, Nagore E, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1661–8, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00115413>.
- Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Nagore E, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Independently Associated With Increased Aggressiveness of Cutaneous Melanoma: A Multicenter Observational Study in 443 Patients. *Chest*. 2018;154(6):1348–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.015>, 12.
- Cabezas E, Pérez-Warnisher MT, Troncoso MF, et al. Sleep Disordered Breathing Is Highly Prevalent in Patients with Lung Cancer: Results of the Sleep Apnea in Lung Cancer Study. *Respiration*. 2019;97(2):119–24, <http://dx.doi.org/10.1159/000492273>, 2019.
- Pérez-Warnisher MT, Cabezas E, Troncoso MF, et al. Sleep disordered breathing and nocturnal hypoxemia are very prevalent in a lung cancer screening population and may condition lung cancer screening findings: results of the prospective Sleep Apnea in Lung Cancer Screening (SAILS) study. *Sleep Med*. 2019;54:181–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.020>, 02.
- Seijo LM, Pérez-Warnisher MT, Giraldo-Cadavid LF, et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia are associated with an increased risk of lung cancer. *Sleep Med*. Nov. 2019;63:41–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2019.05.011>.
- Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. *Sleep*. Aug. 2016;39(8):1493–500, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.6004>.
- Huppertz T, Horstmann V, Scharnow C, et al. OSA in patients with head and neck cancer is associated with cancer size and oncologic outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-06355-3>.
- Zhang XB, Peng LH, Lyu Z, Jiang XT, Du YP. Obstructive sleep apnoea and the incidence and mortality of cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(2), <http://dx.doi.org/10.1111/ecc.12427>.
- Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Panchoy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2015;16(10):1289–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.014>.
- Martínez-García M, Campos-Rodríguez F, Almendros I, Farré R. Relationship Between Sleep Apnea and Cancer. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(9):456–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.002>.
- World Health Organization Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. Accessed February 14, 2021. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
- Álvarez-Sala JL, Sociedad Española de Sueño. Evaluación sanitaria y socioeconómica del síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) en España. IMC. 2015.
- Masa Jiménez JF, Barbé Illa F, Capote Gil F, et al. [Resources and delays in the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Arch Bronconeumol*. Apr. 2007;43(4):188–98, [http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129\(07\)60050-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129(07)60050-0).
- Ioachimescu OC, Dholakia SA, Venkateshiah SB, et al. Improving the performance of peripheral arterial tonometry-based testing for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *J Investig Med*. 2020;68(8):1370–8, <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2020-001448>, 12.
- Tiron R, Lyon G, Kilroy H, et al. Screening for obstructive sleep apnea with novel hybrid acoustic smartphone app technology. *J Thorac Dis*. Aug. 2020;12(8):4476–95, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-804>.

M. Teresa Pérez-Warnisher^{a,*}, Jesús Corral^b y Luis M. Seijo^{a,c}

^a Departamento de Neumología de la Clínica Universidad de Navarra

^b Departamento de Oncología de la Clínica Universidad de Navarra

^c Cibers

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mteresapw@gmail.com

(M.T. Pérez-Warnisher).