

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59524>

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y su relación con el cáncer

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and its relation to cancer

Recibido: 10/08/2016. Aceptado: 24/04/2017.

Carlos Alberto Ortiz-Santacruz¹ • Natalia Londoño-Palacio²¹ Clínica del Country - Unidad de Oncología - Bogotá D.C. - Colombia.² Clínica del Country - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Natalia Londoño-Palacio. Clínica del Country. Calle 84 No. 18-38. Teléfono: +57 1 6233536. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: nalonpa39@yahoo.com.

| Resumen |

Desde hace algunos años se ha sugerido que los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño sin tratamiento tienen una mayor probabilidad de cáncer sólido y de mortalidad por cáncer, sin embargo hay dudas frente al tema. Por esta razón, en este artículo se describen, por un lado, los estudios más importantes al respecto y, por el otro, la fisiopatología propuesta por los investigadores que plantean esta asociación donde la hipoxia, el daño oxidativo del DNA, la disfunción endotelial y la disrupción de la arquitectura del sueño juegan un papel fundamental, además de otras consideraciones interesantes.

Palabras clave: Síndromes de la apnea del sueño; Neoplasias; Anoxia; Estrés oxidativo (DeCS).

.....
Ortiz-Santacruz CA, Londoño-Palacio N. Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y su relación con el cáncer. Rev. Fac. Med. 2017;65:S65-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59524>.

| Abstract |

For some years, it has been suggested that patients with untreated obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome are more likely to have solid cancer and increased cancer mortality, although some doubt on the issue has arisen. In consequence, this article describes, on the one hand, the most important studies on the topic and, on the other, the pathophysiology proposed by researchers, who formulate an association in which hypoxia, DNA oxidative damage, endothelial dysfunction and the disruption of the dream architecture play a fundamental role, in addition to other interesting considerations.

Keywords: Sleep Apnea Syndromes; Neoplasms; Anoxia; Oxidative Stress (MeSH).

.....
Ortiz-Santacruz CA, Londoño-Palacio N. [Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and its relation to cancer]. Rev. Fac. Med. 2017;65:S65-7. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59524>.

Introducción

Desde hace un tiempo, se ha sugerido que los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) sin tratamiento tienen mayor probabilidad de cáncer sólido y de mortalidad por cáncer.

Desarrollo

El primer estudio epidemiológico que sugirió asociación entre apnea de sueño y cáncer fue el Wisconsin Sleep Cohort Study (1), publicado en 2012. Esta investigación tuvo un seguimiento de 1 522 sujetos de la comunidad de Wisconsin durante 22 años y reportó el incremento de la mortalidad por cáncer en los pacientes con SAHOS en 1.1 (IC95%: 0.5-2.7), 2.0 (IC95%: 0.7-5.5) y 4.8 veces (IC95%: 1.7-13.2) con respecto al grupo control, en los grupos leve, moderado y severo, respectivamente (p-trend 0.0052). Por otro lado, demostró que los pacientes con hipoxemia tenían una fuerte correlación con el incremento de la tasa de mortalidad por cáncer, siendo hasta ocho veces mayor en aquellos que permanecieron más del 11.2% del tiempo evaluado con saturación de oxígeno menor al 97%. Después de controlar las variables de edad, sexo, índice de masa corporal, circunferencia abdominal y duración de la interrupción del sueño, las tasas de mortalidad por cáncer siguieron siendo altas y estaban fuertemente asociadas con la severidad del SAHOS.

El segundo estudio fue el de la cohorte multicéntrica española (2), publicado en 2013, donde se hizo seguimiento a 4 910 pacientes durante 4.5 años. Comparado con los pacientes que no tenían apnea de sueño, esta cohorte halló un incremento de la mortalidad por cáncer. Esta investigación también determinó que las caídas nocturnas de los niveles de oxígeno son un mejor predictor que el índice de apnea-hipopnea respecto a la asociación entre SAHOS y cáncer sólido. Caídas mayores a 10 unidades en el nivel de saturación de oxígeno por debajo del 90% se relacionaron de forma positiva con la incidencia de cáncer (aOR=1.07; IC95%: 1.02-1.13), sobre todo en hombres obesos <65 años. Cuando el tiempo de desaturación por debajo del 90% (T90) fue mayor al 12%, el riesgo ajustado de cáncer fue OR=2.33 (IC95%: 1.57-3.46; p<0.0005).

Un estudio realizado en Copenhague (3), que se basó en entrevistas realizadas a 5 894 pacientes, encontró una evidencia muy limitada entre los síntomas de trastornos respiratorios del sueño y la incidencia de cáncer. Los investigadores encontraron un riesgo mayor de cáncer relacionado con virus/inmune entre personas con somnolencia diurna

excesiva (SDE) y sugirieron realizar otros estudios al respecto. Al hacer el análisis de subgrupos, entre los pacientes >50 años con SDE se encontró que había un riesgo 4.09 (IC95%: 1.58-10.55) veces más alto que en el grupo de <50 años sin apnea de sueño.

Investigadores del Harvard Medical School publicaron un estudio observacional de 22 años, en el que reportaron que la incidencia de cáncer de colon en pacientes que tenían una duración de sueño de nueve horas fue significativamente más alta que los que solo tenían siete horas de sueño; esta diferencia solo fue observada en pacientes con SAHOS acompañado de ronquido. El estudio concluyó que la duración de la hipoxia está fuertemente relacionada con una mayor incidencia de cáncer de colon (4).

En 2014, otro grupo español revisó 5 427 pacientes con apnea de sueño durante 4.5 años y encontró que 527 de estos fueron diagnosticados con cáncer, lo que arrojó una incidencia 9.7% más alta que la reportada en la población general (5).

Por otro lado, el Nurses Health Study (6) encontró una clara asociación entre la privación de sueño y el desarrollo de cáncer de seno, contrario al estudio poblacional de incidencia de cáncer de seno en población finlandesa (7), realizado entre 1976 y 1996, que encontró una asociación inversa entre duración del sueño y riesgo de cáncer de seno, quizás debido a mayor producción de melatonina en quienes duermen más.

Por último, el estudio que analizó la cohorte del Women's Health Initiative (8)—que consistió en la revisión de cuatro estudios clínicos y un estudio observacional, para un total de 93 676 mujeres—, encontró una incidencia de 5 149 mujeres postmenopáusicas con apnea de sueño y ninguna relación estadísticamente significativa entre duración, calidad del sueño y porcentaje de insomnio en la noche con el riesgo de cáncer de mama.

Fisiopatología

Está demostrado que la hipoxia, el aumento del estrés oxidativo con la consecuente disfunción endotelial y la disrupción de la arquitectura del sueño son los factores que producen las consecuencias de la apnea de sueño y juegan un papel regulador en la formación de tumores sólidos y su progresión (9-12).

La hipoxia intermitente desencadena la liberación de radicales libres de oxígeno y una sobreexpresión del factor 1alfa inducible de la hipoxia (HIF-1) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo cual genera mediadores proangiogénicos, tal como el factor de crecimiento vascular. Estos mediadores han sido relacionados con un aumento en la carcinogénesis, angiogénesis y rápido crecimiento tumoral (11,12).

Estudios en animales han demostrado otros factores moleculares que explican el efecto de la apnea de sueño en el crecimiento tumoral y el desarrollo de las metástasis. Estos estudios dan una orientación sobre las nuevas estrategias de prevención y tratamiento del cáncer en la población con SAHOS (1).

Investigaciones sobre la relación de la hipoxia con la biología tumoral publicadas en años recientes, como el de Abrams *et al.* (13), sugieren que la hipoxia transitoria está asociada con desarrollo de carcinogénesis. El efecto de la fluctuación frecuente de los niveles de oxígeno sanguíneo tiene un papel importante en la progresión tumoral diferente de la hipoxia continua y se explica porque la hipoxia intermitente es interrumpida por la reoxigenación, lo que lleva a un incremento de la producción de radicales libres de oxígeno con el consecuente estrés oxidativo, una de las explicaciones de la carcinogénesis.

En 2012, Almendros *et al.* (14) publicaron el primer estudio de la relación entre hipoxia intermitente y carcinogénesis en modelos

animales. Los investigadores inyectaron células de melanoma maligno en ratones experimentales (C57B/6J) y los expusieron a más de seis horas de hipoxia intermitente. Después de 14 días, encontraron que el volumen tumoral y las células circulantes fueron mayores en los ratones que estaban expuestos a hipoxia.

Los mismos autores, en otro estudio (15), incluyeron la variable obesidad; reportaron que ambos factores promueven el crecimiento celular, pero que no hay sinergia, y plantearon la posibilidad de que el VEGF puede jugar un importante rol en el crecimiento celular en ratones obesos con hipoxia intermitente, pero no en los no obesos.

Un tercer estudio de los mismos autores (16), bajo el mismo diseño de inyectar células de melanoma en animales de experimentación, demostró que, después de 21 días de hipoxia intermitente, estos animales tuvieron un incremento de la frecuencia de metástasis pulmonares, comparado con el grupo control. Esta serie de artículos demostró que en los ratones estudiados el tamaño tumoral, la invasión tumoral y la extensión de las metástasis están fuertemente asociados con el nivel de hipoxia intermitente, comparado con condiciones de normoxemia.

Ahora bien, ¿cuál es la explicación molecular de esto? La hipoxia y la hipoxia intermitente promueven la sobre regulación de los llamados factores de hipoxia. El factor de hipoxia beta (HIFb) es un heterodímero que se comporta como un factor de transcripción, jugando un rol importante en la regulación molecular del balance de oxígeno. Está demostrado que, bajo condiciones de hipoxia, la inhibición de la prolyl hidrolasa se pierde, llevando a una degradación del factor de hipoxia alfa (HIFa) y aumentando, de esta manera, el HIFb—el cual se desplaza al núcleo y se comporta como un factor de transcripción, jugando un rol importante en aspectos de la carcinogénesis como son la angiogénesis, sobrevida de la célula tumoral, proliferación, apoptosis, metástasis, invasión y cambio del metabolismo celular— (17).

La activación del VEGF juega un papel fundamental en este proceso, ya que, una vez sobreexpresado, estimula la angiogénesis y el tumor se nutre de esta neovascularización, lo cual explica el crecimiento celular (18).

El daño oxidativo del DNA ha sido observado en varios tumores y se cree que es un factor importante en carcinogénesis (19). Estos estudios también han demostrado que el incremento del estrés oxidativo puede dañar el DNA y el RNA, llevar a inestabilidad mitocondrial y provocar mutaciones de genes y cambios en el modelo de crecimiento celular; sin embargo, de manera reciente, se ha estudiado la alteración de las vías del gen ROS, el cual lleva a una activación de las vías de la proteína de activación 1 (AP-1) y del NF-kB. Esto conduce a una fuerte activación de los genes que regulan el crecimiento y la transcripción celular. De la misma forma, el gen ROS activa los HIFb, formando un círculo vicioso y generando tumorogénesis (20,21).

En una publicación que estudió el metabolismo del aminoácido triptófano en animales de experimentación sometidos a hipoxia intermitente, se demostró que la sobreproducción de nicotinamida, serotonina y otros intermediarios se asocia a mayor riesgo de cáncer. La hipótesis de que la alteración en el metabolismo del triptófano juega un rol importante en el desarrollo de cáncer en los pacientes con SAHOS abrió las puertas a su intervención como estrategia para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y la incidencia de cáncer (21). Además, se demostró que la hipoxia intermitente duplica la activación de los macrófagos con cambios en su fenotipo, volviéndolos menos agresivos al tumor, y lleva a una mayor progresión tumoral (22).

Tratamiento

La lógica diría que, si el SAHOS es un factor de riesgo de cáncer, su tratamiento debería reducir este riesgo. Aunque este concepto no ha

sido evaluado en estudios clínicos, el tratamiento efectivo del SAHOS con dispositivo CPAP (presión positiva continua en vía aérea) se asoció con una sobre regulación de múltiples protooncogenes como BRCA 1, oncogene viral, catenina B1, ciclina dependiente de quinas y muchos más (23).

Así, se puede evidenciar que un adecuado manejo con CPAP de la apnea de sueño podría llevar a una disminución del riesgo de cáncer. El efecto del CPAP asociado a la reducción de peso produce cambios significativos en la inflamación corporal y, de esta manera, puede disminuir el riesgo de cáncer (24).

Conclusiones

Se puede concluir que, hipotéticamente, la hipoxia intermitente nocturna, y su consecuente disrupción del sueño pueden jugar un rol importante en el desarrollo del cáncer. Desde el punto de vista hipotético, al tratar la apnea de sueño debe disminuir el riesgo de cáncer.

Se requiere continuar los estudios clínicos para mejorar el conocimiento sobre la asociación de SAHOS y cáncer, por lo que se recomienda que, en la población de pacientes obesos con cáncer diagnosticado, se haga una tamización para SAHOS.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI® - Médicos para adultos), la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC) por permitir a los autores usar sus instalaciones como lugar de reunión de trabajo.

Referencias

- 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://doi.org/bnnq>.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, Peña M de L, 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(1):99-105.
- Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, Lange P, Prescott E, et al. Symptoms of sleep disordered breathing and risk of cancer: A prospective cohort study. *Sleep*. 2013;36(10):1429-35. <http://doi.org/bnnr>.
- Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Gao X, Hu F, Ogino S, et al. Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep*. 2013;36(5):681-8. <http://doi.org/bnns>.
- 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(7):742-8. <http://doi.org/bnnt>.
- Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res*. 2006;66(10):5521-5. <http://doi.org/fkrs38>.
- 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(20):9595-9600. <http://doi.org/bgcvm>.
- Vogtmann E, Levitan EB, Hale L, Shikany JM, Shah NA, Endeshaw Y, et al. Association between sleep and breast cancer incidence among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Sleep*. 2013;36(10):1437-44. <http://doi.org/bnnv>.
- Toraldo DM, De Nuccio F, De Benedetto M, Scoditti E. Obstructive sleep apnea syndrome: a new paradigm by chronic nocturnal intermittent hypoxia and sleep disruption. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(2):69-74.
- Cao J, Feng J, Li L, Chen B. Obstructive sleep apnea promotes cancer development and progression: a concise review. *Sleep Breath*. 2015;19(2):453-7. <http://doi.org/bnnw>.
- Eltzsching HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364(7):656-65. <http://doi.org/fb9dnk>.
- Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis and disease. *N Engl J Med*. 2011;365(6):537-47. <http://doi.org/br6szx>.
- Abrams B. Cancer and sleep apnea, the hypoxia connection. *Med Hypotheses*. 2007;68(1):232. <http://doi.org/bknsj3>.
- Almendros I, Monserrat JM, Ramírez J, Torres M, Durán-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in mouse model of sleep apnea. *Eur Respir J*. 2012;39(1):215-7. <http://doi.org/fzt9q>.
- Almendros I, Monserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimentì L, Navajas D, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med*. 2012;13(10):1254-60. <http://doi.org/bnnz>.
- Almendros I, Monserrat JM, Torres M, Dalmasas M, Cabañas ML, Campos-Rodríguez F, 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://doi.org/bnn3>.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(4):207-14. <http://doi.org/bnn4>.
- Ahluwalia A, Tarnawski AS. Critical role of hypoxia sensor-HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. *Curr Med Chem*. 2012;19(1):90-7. <http://doi.org/bnn5>.
- Klaunig JE, Kamendulis LM, Hoocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol*. 2010;38(1):96-109. <http://doi.org/cbr277>.
- Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(3):304-10. <http://doi.org/bnn6>.
- Galanis A, Pappa A, Giannakakis A, Lanitis E, Dangaj D, Sandatzopoulos R. Reactive oxygen species and HIF-1 signalling in cancer. *Cancer Lett*. 2008;266(1):12-20. <http://doi.org/dsc67v>.
- Gharib SA, Seiger AN, Hayes AL, Mehra R, Patel SR. Treatment of obstructive sleep apnea alters cancer associated transcriptional signatures in circulating leukocytes. *Sleep*. 2014;37(4):709-14. [714A-T. http://doi.org/bnn7](http://doi.org/bnn7).
- Ifthikhar IH, Donley MA, Al-Jaghbeer M, Monserrate A. Continuous positive airway pressure plus weight loss for obstructive sleep apnea (OSA), association of cancer with OSA and hypoglossal nerve stimulation for OSA treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):845-7. <http://doi.org/bnn8>.
- Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA. Implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266-74. <http://doi.org/bnn9>.