



Editorial

Apnea del sueño y agresividad tumoral

Sleep Apnea and Tumor Aggressivity

Miguel Ángel Martínez-García^{a,d,*}, Francisco Campos-Rodríguez^b e Isaac Almendros^{c,d}^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Valme, Sevilla, España^c Unitat de Biofísica i Bioenginyeria, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España^d CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERes), España

Tanto el cáncer como el síndrome de apnea del sueño (SAHS) constituyen 2 verdaderos problemas de salud pública, tanto por su elevada prevalencia en la población general como por sus consecuencias negativas para la salud^{1,2}. El SAHS se ha asociado con diversas enfermedades cardiovasculares, neuropsiquiátricas y metabólicas, siendo la hipoxemia intermitente y la fragmentación del sueño los mecanismos que mejor se han estudiado a la hora de explicar esta asociación². Con respecto al cáncer, muchos grupos de investigación siguen buscando causas, clínicas o genéticas, en especial aquellas potencialmente prevenibles o tratables.

Desde hace algún tiempo se conoce que la hipoxia intermitente (HI), ciclos rápidos de hipoxia/reoxigenación tisular, casi patognomónica del SAHS, es capaz de activar mecanismos patogénicos relacionados con la carcinogénesis, y de favorecer que un tumor ya existente incremente su agresividad³. El mecanismo principal por el que la HI consigue este efecto se relaciona paradójicamente con un sistema compensador que el propio organismo presenta para evitar la muerte tisular en situaciones de hipoxia, que no es otro que asegurar, mediante el incremento de la vascularización, el aporte de oxígeno suficiente a las células⁴. Esta circunstancia, que posiblemente ha salvado muchas vidas desde un punto de vista cardiovascular no parece una circunstancia tan favorable en el seno del tejido tumoral (muy hipóxico), ya que podría favorecer la aparición de metástasis, el crecimiento del propio tumor primario y, por lo tanto, una mayor agresividad del mismo. Dos parecen ser las moléculas especialmente implicadas en este mecanismo patogénico: el factor inducido por la hipoxia (HIF-1 α) que estaría sobreexpresado en los tejidos hipóxicos, y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuya concentración aumentaría como consecuencia de la propia sobreexpresión del HIF-1 α ^{3,4}, si bien no todo parece tan sencillo y ambas moléculas pueden variar su expresión como resultado de la actuación de diferentes vías patogénicas y producir efectos que en ocasiones pueden llegar a ser paradójicos dependiendo del ambiente celular que se considere^{3,4}.

En los últimos años, además, se están barajando otros mecanismos patogénicos alternativos que enlazarían con otra de las características del SAHS como es la fragmentación del sueño, a través de la activación del sistema simpático o de alteraciones del sistema inmune³. En este sentido, existen estudios en animales de experimentación que evidencian que en condiciones de HI, los macrófagos asociados al tumor (TAM) se diferencian hacia un fenotipo más pro-tumoral (M2) en lugar de actuar como fagocitos de células tumorales (macrófagos con fenotipo anti-tumoral o M1)⁵. Finalmente, una prometedora línea reciente de investigación es la de los exosomas, microvesículas generadas por múltiples células que promueven la comunicación intercelular en el sentido de un incremento en la adhesión, la formación, la invasión y la metastatización (agresividad) tumoral, y cuya concentración está aumentada en situaciones de hipoxia, mediadas por la concentración de HIF-1 α , e incluso de fragmentación del sueño⁶.

Pero más allá de la plausibilidad biológica, ¿qué han concluido los estudios en humanos? Si bien algunos estudios, tanto en series clínicas como poblacionales⁷⁻⁹, han observado un incremento en la incidencia o mortalidad por cáncer en aquellos individuos con SAHS, han sido muy pocos los trabajos que se han realizado en pacientes con cáncer de un determinado tipo¹⁰. Gozal et al. publicaron recientemente un estudio retrospectivo en 1,7 millones de pacientes con SAHS y 1,7 millones de controles ajustados por diferentes variables, concluyendo que si bien el SAHS se asoció a un incremento en la incidencia de algunos tumores como el melanoma, el renal o el pancreático, paradójicamente también se asoció a una incidencia disminuida de otros tumores del tubo digestivo, próstata y mama, y en ningún caso se asoció a un incremento en la mortalidad de algún tipo tumoral¹¹. Quizá el estudio que más luz esté arrojando al hecho de una posible relación entre el SAHS y el incremento en la agresividad tumoral sea el recientemente finalizado por el Grupo Español de Sueño (GES) de la SEPAR. Se trata de un estudio en 443 pacientes con melanoma que parece apoyar la hipótesis fisiopatológica planteada de una asociación entre el SAHS y una mayor agresividad tumoral. De esta forma, diferentes variables poligráficas como el índice de apneas-hipopneas, pero también diferentes índices de desaturación se asociaron a marcadores de

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mianmartinezgarcia@gmail.com (M.Á. Martínez-García).

agresividad bien validados del melanoma como el índice de Breslow o el índice de Clark entre otros.

Este mismo estudio reveló, además, de forma colateral, una circunstancia de enorme interés: la asociación parecía ocurrir tan solo en los pacientes más jóvenes¹². Este hecho ya se había observado en estudios anteriores que analizaban tanto la relación del SAHS con el cáncer⁷, como con la enfermedad cardiovascular¹³. No se conoce muy bien cuál puede ser la explicación. En la esfera cardiovascular se especula que podría deberse a lo que se denomina «efecto precondicionante de la hipoxia», es decir a la propia protección generada por la HI al inducir la génesis de neovasos en zonas isquémicas¹⁴. Sin embargo, no parece adecuada esta explicación para el caso del cáncer. Quizá podría especularse que estos mecanismos de compensación de la hipoxia en el caso de pacientes con cáncer se vieran de alguna forma deteriorados con el paso del tiempo, y que por ello la agresividad tumoral fuera mayor en las personas más jóvenes con SAHS. Una explicación alternativa sería qué, al ser los tumores más frecuentes en pacientes ancianos, la aparición de un nuevo factor predisponente, en este caso el SAHS, podría tener un peso relativo menor al que tendría en los individuos más jóvenes.

Todavía queda mucho por recorrer en esta apasionante línea de investigación, tanto para confirmar la naturaleza de esta asociación, valorar el papel de las variables confusoras (sobre todo la obesidad), analizar a qué subgrupos de individuos afectaría más, qué tipos de cáncer serían más susceptibles de verse afectados, o si el tratamiento con CPAP podría tener algún papel, entre otras muchas cuestiones. Aunque estudios publicados por el GES y otros grupos de investigación apuntan a una asociación entre ambas enfermedades, la prudencia debe de ser la guía de nuestros pasos. Tal y como dijo Confucio, «*los cautos rara vez se equivocan*», lo que es de especial importancia en una enfermedad con la repercusión del cáncer. Sin embargo, como la prudencia no debe de estar reñida con la ilusión y el trabajo, nuestra labor como investigadores debe de ser la de perseverar en esta línea de investigación. Nuestro empeño debe ser poder confirmar esta asociación hasta ahora ignorada, en

la creencia de que esta confirmación pueda constituir uno de los grandes hallazgos de la neumología actual.

Bibliografía

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
- Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea: Update and future. *Annu Rev Med.* 2017;68:1–14.
- Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:L1–12.
- Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med.* 2011;365:537–47.
- Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, 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.* 2014;189:593–601.
- Almendros I, Khalyfa A, Trzepizur W, Gileles-Hillel A, Huang L, Akbarpour M, et al. Tumor cell malignant properties are enhanced by circulating exosomes in sleep apnea. *Chest.* 2016;150:1030–1041.
- Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-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.
- Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiman 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;10:355–62.
- 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.
- Martínez-García MÁ, Martorell-Calatayud 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.
- Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep apnea and cancer: Analysis of a nationwide population sample. *Sleep.* 2016;39:1493–500.
- Martínez-García MA, Martorell A, Nagore E, Rodríguez-Peralto JL, Sánchez de la Torre M, Hernández L, et al. Relationship between sleep-disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. A multicenter study. *ATS Congress 2016, San Francisco.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:A4323.
- Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: Declining mortality rates with age. *Eur Respir J.* 2005;25:514–20.
- Lavie L, Lavie P. Coronary collateral circulation in sleep apnea: A cardioprotective mechanism? *Chest.* 2010;137:511–2.