

Apnea del sueño y cáncer: evidencias clínicas y biológicas.

ISAAC ALMENDROS¹, JOSEP M. MONTSERRAT^{2,3},
FRANCISCO CAMPOS-RODRÍGUEZ⁴, RAMÓN FARRÉ^{1,3}

¹Unidad de Biofísica i Bioingeniería, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona-IDIBAPS, Barcelona, España.

²Unidad del sueño. Servicio de Neumología, Hospital Clínic. Universidad de Barcelona-IDIBAPS, Barcelona, España.

³CIBER de Enfermedades Respiratorias, Madrid, España.

⁴Servicio de Neumología, Hospital Valme, Sevilla, España

isaac.almendros@ub.edu

RESUMEN

El síndrome de la apnea/hipopnea del sueño (SAHS) ha sido recientemente relacionado con una mayor incidencia, agresividad y mortalidad de cáncer. Esta relación parece más clara en los casos graves y parece depender en mayor medida de los valores oximétricos y en parte de otros factores como la obesidad, la edad y el consumo de tabaco. Por otra parte, estudios llevados a cabo en animales han demostrado un mayor crecimiento, agresividad y metástasis tumoral en respuesta a la hipoxia intermitente y fragmentación del sueño. Estudios posteriores han revelado el posible papel de la inflamación inducida por ambos factores y de la respuesta del sistema inmune como posibles mecanismos por los que el SAHS podría agravar la malignidad del cáncer. Sin embargo, estos estudios continúan siendo relativamente escasos y se necesitan nuevos trabajos epidemiológicos, clínicos y básicos para esclarecer los mecanismos involucrados así como los tipos de cáncer que podrían ser más sensibles al SAHS. En esta revisión se presentarán los diferentes trabajos tanto clínicos como traslacionales llevados a cabo hasta la fecha.

Palabras clave: Apnea del sueño, cáncer, hipoxia, inflamación.

1. La apnea obstructiva del sueño y su posible conexión con el cáncer.

El síndrome de la apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) es una enfermedad muy prevalente que afecta a cualquier edad pero se diagnostica mayoritariamente en adultos¹. Esta patología respiratoria se caracteriza por el colapso repetitivo de la vía aérea superior durante las horas del sueño dando lugar a tres consecuencias fun-

damentales: episodios de hipoxia-reoxigenación que provocan hipoxia intermitente e hipercapnia, fragmentación del sueño por despertares repetidos y oscilaciones bruscas en la presión negativa intratorácica². Estudios llevados a cabo tanto en modelos animales como en pacientes han demostrado que el SAHS es capaz de producir inflamación y estrés oxidativo sistémico y tisular^{3,4}. De hecho, a largo plazo, las formas más intensas del SAHS se han asociado con varias consecuencias neurocognitivas, car-

diovasculares y metabólicas^{4,5} potenciadas por los factores anteriormente mencionados.

La inflamación, el estrés oxidativo y la hipoxia son tres factores que están relacionados con la incidencia y malignidad tumoral, de acuerdo con las pruebas que se van obteniendo. Por un lado, la inflamación y el estrés oxidativo de forma crónica pueden contribuir a una continua remodelación celular y, a la vez, dañar las cadenas de ADN⁶. Por otro lado, los efectos adversos de la hipoxia en el cáncer son bien conocidos⁷. Existen claras pruebas del papel de la hipoxia en los tumores sólidos, relacionándose con un peor pronóstico y una mayor resistencia al tratamiento en numerosos tipos de cáncer^{8,9}. Los mecanismos por los que la hipoxia favorece el cáncer parecen estar relacionados con la sobreexpresión de moléculas de respuesta a condiciones hipóxicas, citoquinas y moléculas quimiotácticas que ayudan a reclutar células del sistema inmune y sus progenitoras⁹. De hecho, el tejido tumoral en sí está constituido por una red de capilares formando estructuras desorganizadas que dan lugar a cambios aleatorios en la oxigenación. Las células tumorales y del estroma aumentan la síntesis de proteínas angiogénicas en respuesta de la hipoxia tumoral. Sin embargo, debido al crecimiento exponencial y descontrolado, quedan zonas alejadas de los vasos y sometidas a hipoxia continua (Figura 1). Las zonas más cercanas a los vasos están sometidas

a hipoxia cíclica debido al flujo intermitente de sangre que se produce en los vasos tumorales aberrantes¹⁰.

Los estudios especializados en cáncer comenzaron a investigar el posible papel de la hipoxia intermitente cuando se describió que las células tumorales estaban sometidas a esta irrigación discontinua¹¹. Así, Rofstad EK et al. describieron el efecto de la hipoxia cíclica en el melanoma humano A-07 en ratones in vivo. Su principal hallazgo fue que la hipoxia cíclica puede favorecer la evolución del cáncer, presentándose mayor vascularización y metástasis¹². Martinive P et al. basándose en la resistencia del tumor encontraron que la pre-exposición de células endoteliales y tumorales a hipoxia intermitente alteraba los mecanismos apoptóticos y les confería mayor resistencia a tratamientos anti-tumorales como la radioterapia¹³. Los autores atribuyeron parte de esta resistencia a la expresión de factores de transcripción como HIF-1 α ¹³. Por tanto, con tales antecedentes se sugirió que la hipoxia intermitente ocasionada por el SAHS podría favorecer de igual forma al crecimiento tumoral, activándose similares mecanismos no sólo en aquellas zonas poco irrigadas que están confinadas en el núcleo del tumor, sino también en zonas más irrigadas localizadas en la periferia y en las que los procesos de invasión y crecimiento tumoral tienen lugar preferente.

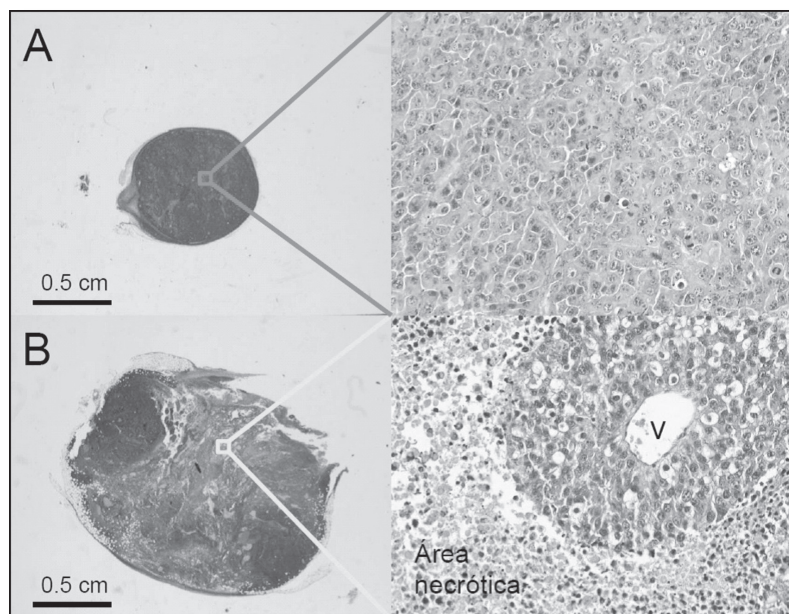


Figura 1. Preparación de hematoxilina-eosina de una sección de melanoma. En la imagen se puede apreciar la diferencia de tamaño y del área necrótica de dos tumores extraídos de animales sometidos a aire ambiente (A) e hipoxia intermitente (B). En las zonas donde la disponibilidad del oxígeno es escasa, se observan más claramente la viabilidad de las células que rodean los vasos sanguíneos (v) y necrosis en aquellas más alejadas.

2. Mayor crecimiento tumoral y metástasis en respuesta a hipoxia intermitente en un modelo de SAHS en ratón.

Con estos antecedentes en el campo de la investigación en cáncer, se estudió el efecto de la hipoxia intermitente con un patrón similar al que tiene lugar en el SAHS en ratones¹⁴. Los animales fueron sometidos a hipoxia intermitente (60 eventos por hora que consistían en la aplicación cíclica de 20 s de hipoxia al 5% FiO₂ seguida de 40 s al 21% FiO₂) y se les inyectaron subcutáneamente células de melanoma de ratón. En un trabajo inicial¹⁴, se observó por primera vez que la aplicación de esta hipoxia intermitente durante 14 días era capaz de acelerar considerablemente la tasa de crecimiento del tumor presentando un fenotipo más agresivo y con extensas áreas necróticas. De hecho, la presencia de necrosis tumoral en los tumores sólidos es un indicativo de hipoxia intensa y se considera un factor de peor pronóstico¹⁵. En un segundo estudio, se evaluó la capacidad metastásica del melanoma ampliando el tiempo de evolución tumoral a 28 días consecutivos siguiendo el modelo del trabajo anterior¹⁶. El modelo utilizado replicó todas las etapas que suceden en la historia natural de la metástasis para que un tumor primario inyectado en el flanco de la extremidad inferior alcance un órgano distante. Entre estas etapas se incluyen: crecimiento y evolución del tumor; invasión a tejidos u órganos adyacentes, extravasación al torrente sanguíneo e implantación en un órgano distante. El uso del modelo de melanoma facilitó la localización de micro- y macro-metástasis en el pulmón gracias a la presencia de pigmentación de sus células. Tras 28 días del inicio del tratamiento con hipoxia intermitente se observó una mayor mortalidad y un incremento tanto en el número como en el área metastásica de melanoma en aquellos animales supervivientes respecto a los animales control. Posteriormente Eubank T et al. realizaron un estudio con un modelo animal similar pero en el que los ratones estuvieron pre-expuestos a hipoxia intermitente o aire ambiente antes de inyectar las células de melanoma. Los autores encontraron una mayor extravasación de células de melanoma en circulación y en muestras de pulmón¹⁷. Además, observaron nuevamente que la hipoxia intermitente, aunque incrementaba su vas-

cularización, presentaba mayores áreas necróticas. En un estudio posterior, se observó que la aplicación de hipoxia intermitente aumentaba los niveles de ADN circulante (ADNcir). Estos niveles de ADNcir se correlacionaron significativamente con el tamaño, peso e invasión de los tumores¹⁸. Por tanto, los resultados obtenidos a partir de los diferentes estudios experimentales sugieren una mayor agresividad y capacidad de metástasis en condiciones de hipoxia intermitente.

3. Pruebas clínicas

Con los primeros resultados obtenidos en modelos animales que sugerían un mayor crecimiento tumoral en presencia de hipoxia intermitente, empezaron a publicarse los primeros resultados en humanos procedentes de bases de datos ya existentes. Dos trabajos, uno de base poblacional y otro clínico que aparecieron casi de forma simultánea, describieron una mayor mortalidad¹⁹ e incidencia²⁰ de cáncer en los pacientes con SAHS grave.

En un primer estudio epidemiológico realizado a partir de la cohorte de Wisconsin se analizó la posible asociación entre SAHS y mortalidad por cáncer¹⁹. A partir de esta cohorte compuesta por 1.522 individuos con un seguimiento de 22 años se describió una asociación entre la gravedad del SAHS medida por el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la mortalidad por cáncer. Concretamente, la mortalidad se incrementaba a medida que aumentaba la gravedad del SAHS, siendo el riesgo de 1,1, 2,0 y 4,8 para SAHS leve, moderado y grave, respectivamente (valor de p para la tendencia = 0.0052). Curiosamente, dicha asociación fue más potente al considerar como criterio de intensidad del SAHS el porcentaje de tiempo durante el sueño con valores de saturación de oxígeno por debajo del 90% (CT90) en lugar del IAH. En este caso, la mortalidad era 7,6 veces mayor para los casos más graves. Además otro aspecto a destacar fue que la relación se potenciaba en los pacientes no obesos. Posteriormente se publicó el estudio basado en la cohorte de Busselton compuesta por 397 pacientes seguidos durante 20 años²¹. En este trabajo se describió una asociación entre SAHS moderado-grave (IAH \geq 15) y una mayor mortalidad e incidencia de cáncer. Finalmente, dos estudios realizados a

partir de series taiwanesas^{22,23} revelaron un mayor riesgo de cáncer de mama y del sistema nervioso en los pacientes con SAHS.

El primer estudio clínico que estudió la posible relación entre el SAHS y cáncer fue llevado a cabo por el Grupo Español de Sueño (GES)²⁰. Este estudio de carácter retrospectivo se realizó en 4.910 pacientes reclutados en diferentes hospitales con un seguimiento medio de 4.5 años. Concretamente, en este trabajo se encontró una asociación significativa entre la incidencia de cáncer y la gravedad de SAHS. Sin embargo, cuando los resultados se ajustaron por diversas variables de confusión, sólo se observaron diferencias significativas con los valores de CT90, pero no con el IAH. Además, la asociación resultó más fuerte para aquellos pacientes más jóvenes, con una edad inferior a 65 años. En estos pacientes se encontró una asociación entre la incidencia de cáncer y la gravedad del SAHS medida ya no sólo por el CT90, sino también por el IAH. En un segundo análisis, se evaluó la asociación entre la gravedad del SAHS y la mortalidad por cáncer, con resultados similares a los previamente referidos para incidencia, siendo ésta asociación también más intensa en pacientes menores de 65 años²⁰.

En un reciente trabajo español realizado sobre 82 pacientes diagnosticados de melanoma maligno se estudió la asociación entre la agresividad del cáncer y la gravedad del SAHS. Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de sueño mediante poligrafía respiratoria²⁴. De los pacientes estudiados el 60,7% padecían SAHS (IAH ≥ 5) y en 14,3% de ellos el SAHS era grave (IAH ≥ 30). Además, se encontró que los marcadores de gravedad del SAHS, tanto el IAH como el índice de desaturación de oxígeno, mostraron una asociación independiente con la velocidad de crecimiento del melanoma.

El único estudio que ha mostrado una ausencia de asociación entre SAHS y cáncer procede de una serie canadiense de base clínica que analizó 10.149 pacientes con un seguimiento de 7.8 años. En esta serie no se encontró asociación entre la gravedad del SAHS medida por el IAH o el CT90 y una mayor incidencia o prevalencia de cáncer²⁵, aunque en un sub-estudio los autores observaron que en aquellos tumores relacionados con el consumo de tabaco, sí existió asociación con el SAHS.

De los resultados obtenidos hasta la fecha parece que la asociación del SAHS con la mortalidad del cáncer es más clara que con la incidencia. Esto puede deberse a la dificultad del estudio de la incidencia y otros posibles factores que podrían participar, como la carga genética, obesidad y factores ambientales cancerígenos como el consumo de tabaco. Por otro lado, la mortalidad por cáncer a excepción del estudio llevado a cabo sobre pacientes previamente diagnosticados con melanoma, dependería no sólo de la mayor agresividad del cáncer sino también del posible incremento en la incidencia.

4. Mecanismos implicados

La coexistencia de otras comorbilidades como obesidad, o el posible papel de cada uno de los componentes del SAHS (fragmentación del sueño, hipoxia intermitente e hipercapnia) hacen indispensable el uso de la investigación básica y traslacional. El uso de modelos animales permite el estudio detallado de los mecanismos que participan en la fisiopatología del SAHS y el cáncer en ausencia de otros factores de confusión. Estos estudios que por primera vez mostraron un mayor crecimiento y metástasis en melanoma^{14,16,26} han ido en aumento y profundizando sobre los posibles mecanismos implicados en la mayor agresividad del cáncer en el SAHS (Figura 2).

4.1. Alteraciones en el sistema inmune.

El estroma tumoral está formado por multitud de tipos celulares entre los que se encuentran células neoplásicas, endoteliales, fibroblastos y células del sistema inmune. De entre todas las células del sistema inmune, los macrófagos asociados al tumor (TAMs) son la población más abundante y heterogénea. Éstos se pueden presentar con diferentes fenotipos que varían desde M1 (activación clásica y pro-inflamatoria) a M2 (activación alternativa). Numerosos estudios han demostrado que el entorno tumoral es capaz de promover el fenotipo M2 que se caracteriza por favorecer el crecimiento tumoral. De hecho, los TAMs pueden favorecer la malignidad tumoral proporcionando factores de crecimiento, citoquinas y proteínas degradadoras de la matriz extracelular³¹. Para ello, los TAMs son "reeducados" desde un estado anti-

tumoral que se caracteriza por la secreción de moléculas pro-inflamatorias a un estado pro-tumoral en el que se promueve la síntesis de moléculas inmunosupresoras y angiogénicas que favorecen la formación de nuevos vasos. De hecho, la hipoxia generada por el crecimiento incontrolado de los tumores sólidos se ha sugerido como posible factor reclutador de macrófagos y determinante en la reeducación de los macrófagos del tipo M1 a M2²⁷. En dos trabajos recientes se estudió el efecto de la hipoxia intermitente y de la fragmentación del sueño en un modelo de tumor sólido de pulmón^{28,29}. En estos estudios se observó que los tumores de carcinoma pulmonar también crecían más rápido para ambas condiciones. Además este tipo de tumor sólido permitió evaluar la capacidad invasiva a los tejidos adyacentes lo que reveló una mayor invasión y presencia de macrófagos en las zonas invasivas. En dichas zonas y mediante microscopía intravital se observó como la fragmentación del sueño aumenta la expresión de moléculas degradadoras de la matriz extracelular que son determinantes para los procesos tumorales invasivos²⁹. El posterior análisis en la expresión de marcadores de membrana de los TAMs mostró un cambio de fenotipo hacia su forma alternativa o M2 en aquellos tumores de animales expuestos a hipoxia intermitente o fragmentación del sueño. Estos cambios de fenotipo fueron confirmados in vitro, donde los TAMs aislados de animales sometidos a hipoxia intermitente incrementaban la capacidad pro-

liferativa e invasiva de células tumorales no expuestas a estímulo 0. De manera similar, Eubank T et al. observaron un incremento en la expresión de MMP7 y una reducción de MMP9 y MMP12 en melanoma¹⁷. Estos autores sugirieron que la capacidad metastásica observada con la hipoxia intermitente depende de un incremento en la actividad del HIF-1 α (que regula MMP-7) y una disminución de HIF-2 α (MMP-9 y MMP-12).

Hasta la fecha, el papel de los macrófagos en el crecimiento tumoral se ha observado en 3 tipos diferentes de tumor: dos tipos celulares de carcinoma de pulmón (LLC y TC1) y melanoma^{28,30}. En el estudio con melanoma se cultivaron las células aisladas o en co-cultivo con macrófagos en condiciones de hipoxia intermitente in vitro²⁸. En ambos casos se sometieron a hipoxia intermitente o a aire ambiente y a las 48 h se cuantificaron las dos poblaciones. Los resultados obtenidos mostraron que la hipoxia intermitente no era capaz de incrementar la proliferación de los melanocitos per se, sino que se requería de la presencia de los macrófagos. Respecto al cambio de fenotipo, los tres estudios mostraron un cambio de fenotipo hacia M2 en respuesta a la hipoxia intermitente o fragmentación del sueño en tumores desarrollados a partir de células LLC y TC1 in vivo^{28,30}. De igual modo, en melanocitos cultivados con macrófagos in vitro, la hipoxia intermitente promovió un cambio de fenotipo hacia la activación alterna o M2²⁸.

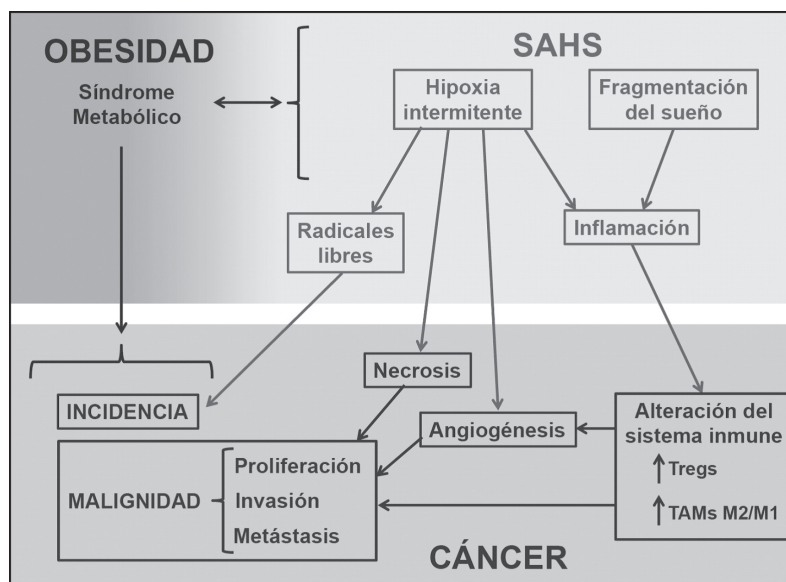


Figura 2. Mecanismos propuestos por los que la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño puede incrementar la malignidad tumoral. La obesidad y los mediadores típicos del síndrome metabólico podrían contribuir a los efectos del SAHS.

4. 2. El tejido adiposo como depósito de macrófagos inflamatorios.

Los resultados obtenidos sobre la activación de los TAMs parecerían contradictorios a lo que hay descrito en la mayoría de tejidos sometidos a hipoxia intermitente. Por ejemplo, se sabe que la hipoxia es un estímulo pro-inflamatorio capaz de reclutar células inflamatorias en ciertos tejidos. Además, trabajos recientes han demostrado que los macrófagos reclutados en el tejido adiposo y en las paredes vasculares en respuesta a hipoxia intermitente presentan un fenotipo M1^{31,32}. Para responder a esta pregunta y para conocer el origen del mayor reclutamiento de macrófagos en los tumores expuestos a hipoxia se realizó un segundo estudio en el que se evaluó la presencia de macrófagos y su fenotipo en la grasa ipsilateral y contralateral al tumor³³. Este trabajo puso de manifiesto que la hipoxia intermitente es capaz de aumentar la presencia de macrófagos en la grasa que serviría como un mayor depósito de macrófagos proinflamatorios con alta capacidad migratoria hacia el tumor. Una vez el tumor está establecido, el ambiente tumoral es capaz de re-educar los macrófagos hacia M2 por lo que la respuesta de los macrófagos en ambas grasas (ipsilateral y contralateral) parece evidente.

Aunque la mayor agresividad y crecimiento tumoral en condiciones de hipoxia intermitente y/o fragmentación del sueño podrían deberse a una mayor proporción de TAMs en el tejido, los diferentes trabajos muestran similar proporción. Por lo tanto, el cambio de fenotipo parece ser determinante tal y como se demostró con los trabajos *in vitro* con células aisladas²⁸. Sin embargo, considerando que la masa tumoral es aproximadamente el doble en hipoxia intermitente, se necesita mucho más reclutamiento de células del sistema inmune para mantener similar composición celular. Los macrófagos podrían provenir de tejidos adyacentes o de nueva producción a partir de la médula ósea. Recientemente se ha revelado que el número de macrófagos en la grasa que envuelve el tumor de animales expuestos a hipoxia intermitente era menor que en los animales sometidos a aire ambiente³³. Este hecho, junto al elevado número de TAMs que expresaban marcadores de macrófagos residentes, sugiere que la grasa es un importante depósito de macrófagos para el tumor. Además,

el estudio también describió un mayor reclutamiento de macrófagos provenientes de la médula ósea en condiciones de hipoxia intermitente.

4. 3. Vía de señalización inflamatoria TLR-4.

Los receptores tipo Toll (TLR) constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato. Estos receptores son transmembrana y son responsables de una gran variedad de respuestas inflamatorias. En el estudio realizado por Hakim et al. sobre los efectos de la fragmentación del sueño en la agresividad tumoral, se observó un incremento en la expresión de (TLR)-4 en las TAMs de los ratones sometidos a fragmentación del sueño, sugiriendo que la ruta inflamatoria (TLR)-4 sería una posible responsable de la respuesta del tumor a la fragmentación del sueño²⁹. De hecho, el uso de animales con ausencia del receptor (TLR)-4 (-/-) como en las dos vías de señalización del TLR4: MYD88 (-/-) y TRIF (-/-) resultó en una drástica reducción del tamaño tumoral.

4. 4 Vía de la NADPH oxidasa 2 (Nox2).

En un estudio posterior se identificó que la mayor malignidad observada en animales podría deberse a una reducción en la expresión de la enzima NADPH oxidasa (Nox2)³⁴. La utilización de animales gp91phox-/Y, carentes de la subunidad catalítica gp91 de Nox2, reveló que la carencia de dicha actividad se relacionaba con una mayor agresividad tumoral similar a la observada en animales wild-type (WT) expuestos a fragmentación del sueño. En un sub-estudio se observó que la menor expresión de Nox2 producía una reducción en la producción de ROS en las TAMs al igual que en los animales WT expuestos a fragmentación del sueño. La utilización de TAMs aisladas de los tumores de estos animales confirmó la mayor malignidad observada tanto en los animales gp91phox-/Y como en aquellos WT expuestos a fragmentación del sueño³⁴.

4. 5. Otros tipos de células con capacidad inmunosupresora.

El cambio de fenotipo de las TAMs se debe a una serie de estímulos externos como pueden ser factores de crecimiento, citoquinas y quemoquinas sintetizadas por célu-

las neoplásicas y otras células del sistema inmune como linfocitos y células progenitoras. En los trabajos previos además de los TAMs se realizó un sub-estudio sobre otras poblaciones leucocitarias^{28,33}. Estos trabajos mostraron un aumento de células supresoras derivadas mieloides (MDSCs) y linfocitos T reguladores (Tregs) en animales sometidos a hipoxia intermitente. Estas células, que poseen una alta capacidad inmunosupresora, pueden condicionar el cambio de fenotipo a M2 en macrófagos³⁵. El incremento de estas células no sólo se constató en el tejido tumoral sino también en la grasa peritumoral³³. A la vista de los resultados obtenidos en estos trabajos los autores sugirieron que los efectos de la hipoxia intermitente 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.

4.6 Obesidad y disfunción metabólica.

La obesidad y el SAHS están relacionados tanto por la mayor prevalencia de SAHS en individuos obesos como por el mayor riesgo de padecer síndrome metabólico a raíz del SAHS en adultos y en niños^{36,37}. Además, la intensidad del SAHS se ha correlacionado con la inflamación crónica en el tejido adiposo³⁸ que podría estar asociada en parte al mayor reclutamiento de macrófagos³⁹ y a mayores depósitos grasos en la grasa visceral^{40,41}, tal y como se comentó anteriormente. A partir de estudios llevados a cabo en animales se ha observado que la exposición a fragmentación del sueño provoca un incremento en el consumo calórico de los animales, provocando un aumento de su peso corporal y presentando niveles elevados de leptina circulatorios⁴². Respecto a la hipoxia intermitente se conoce que puede promover inflamación en el tejido adiposo con un mayor infiltrado de macrófagos^{43,44} y se ha relacionado con mayores niveles de leptina y lipólisis en el tejido adiposo⁴⁵.

Existen pruebas de que la obesidad está relacionada con la incidencia y mortalidad de cáncer^{46,47}. Se ha sugerido que la inflamación crónica y algunos mediadores derivados del síndrome metabólico están involucrados^{47,48}. Este hecho junto explicaría en parte la dificultad de encontrar una asociación clara entre el SAHS y cáncer.

Para clarificar el posible papel del SAHS en pacientes obesos se realizó un estudio en ratones delgados y obesos sometidos a hipoxia intermitente y aire ambiente²⁶. A estos animales se les inyectaron células de melanoma por vía subcutánea como se realizó en estudios anteriores^{14,16}. En dicho estudio se confirmó el mayor crecimiento de los tumores en respuesta a hipoxia intermitente en animales no obesos. De igual modo también se reprodujo el crecimiento acelerado debido a la obesidad⁴⁹. Sin embargo, la obesidad y la hipoxia intermitente no tuvieron efectos sinérgicos, lo que se traduciría en que el crecimiento tumoral en aquellos pacientes obesos estaría menos afectado por el SAHS, tal y como se desprende de la mayor relación observada en pacientes no obesos en la cohorte de Wisconsin (19). En este trabajo también se observó una marcada correlación de los niveles plasmáticos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con el tamaño tumoral indicando que este factor de crecimiento podría jugar un papel importante en el desarrollo de nuevos vasos en ambas condiciones. Curiosamente, el VEGF se encuentra sobre-expresado en pacientes con SAHS⁵⁰ lo que podría constituir una fuente externa de VEGF al tumor.

Conclusiones

La investigación de la relación entre el SAHS y el cáncer es muy reciente y los primeros estudios clínicos sugieren una posible asociación entre el SAHS con la incidencia y mortalidad del cáncer. Esta asociación debe confirmarse con futuros trabajos más específicos en diferentes tipos de cáncer. A raíz de los resultados en humanos, parece que la hipoxemia, la obesidad y la edad son factores importantes en el efecto del SAHS sobre la malignidad tumoral. Por otro lado, los datos disponibles a partir de modelos animales sugieren que la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño favorecen la velocidad de crecimiento tumoral y la metástasis, en los que el sistema inmune juega un papel importante. Estudios futuros en modelos animales deben poder aportar mayor información sobre los mecanismos asociados a la interacción entre el SAHS y las distintas patologías neoplásicas.

AGRADECIMIENTOS:

Beca SEPAR 086/2014 y Programa Beatriu de Pinós de la Generalitat de Catalunya (2010 BP-A2 00023).

BIBLIOGRAFÍA

1. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-143.
2. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32(4):447-470.
3. Almendros I, Farre R, Planas AM, et al. Tissue oxygenation in brain, muscle, and fat in a rat model of sleep apnea: differential effect of obstructive apneas and intermittent hypoxia. *Sleep* 2011;34(8):1127-1133.
4. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. *Am J Physiol*
5. Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(5):557-566.
6. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000;21(3):361-370.
7. Coleman ML, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing and hypoxia-induced responses. *Essays Biochem* 2007;43:1-15.
8. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Clin* 2012;33(4):207-214.
9. Lewis C, Murdoch C. Macrophage responses to hypoxia: implications for tumor progression and anti-cancer therapies. *Am J Pathol* 2005;167(3):627-635.
10. Kimura H, Braun RD, Ong ET, et al. Fluctuations in red cell flux in tumor microvessels can lead to transient hypoxia and reoxygenation in tumor parenchyma. *Cancer Res* 1996;56(23):5522-5528.
11. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J* 2008;275(12):2991-3002.
12. Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, Mathiesen B, Galapathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer* 2010;127(7):1535-1546.
13. Martinive P, Defresne F, Bouzin C, et al. Preconditioning of the tumor vasculature and tumor cells by intermittent hypoxia: implications for anticancer therapies. *Cancer Res* 2006;66(24):11736-11744.
14. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnea. *Eur Respir J* 2012;39(1):215-217.
15. Bachmann IM, Ladstein RG, Straume O, Naumov GN, Akslen LA. Tumor necrosis is associated with increased alphavbeta3 integrin expression and poor prognosis in nodular cutaneous melanomas. *BMC Cancer* 2008;8:362.
16. 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):303-307.
17. Eubank T, Sherwani S, Peters S, Gross A, Evans R, Magalang UJ. Intermittent hypoxia augments melanoma tumor metastases in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A2302.
18. Cortese R, Almendros I, Wang Y, Gozal D. Tumor circulating DNA profiling in xenografted mice exposed to intermittent hypoxia. *Oncotarget* 2015;6(1):556-569.
19. 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(2):190-194.
20. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez 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.
21. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, 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(4):355-362.
22. 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):1016-1020.
23. Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med* 2014;15(7):749-754.
24. Martinez-Garcia MA, 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):1661-1668.
25. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014;186(13):985-992.
26. 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):1254-1260.
27. Tripathi C, Tewari BN, Kanchan RK, et al. Macrophages are recruited to hypoxic tumor areas and acquire a pro-angiogenic M2-polarized phenotype via hypoxic cancer cell derived cytokines Oncostatin M and Eotaxin. *Oncotarget* 2014;5(14):5350-5368.
28. 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* 2014;189(5):593-601.

29. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res* 2014;74(5):1329-1337.
30. Zhang J, Cao J, Ma S, et al. Tumor hypoxia enhances Non-Small Cell Lung Cancer metastasis by selectively promoting macrophage M2 polarization through the activation of ERK signaling. *Oncotarget* 2014;5(20):9664-9677.
31. Gileles-Hillel A, Almendros I, Khalyfa A, Zhang SX, Wang Y, Gozal D. Early intermittent hypoxia induces proatherogenic changes in aortic wall macrophages in a murine model of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(8):958-961.
32. Carreras A, Zhang SX, Almendros I, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice. *Endocrinology* 2015;156(2):437-443.
33. Almendros I, Gileles-Hillel A, Khalyfa A, et al. Adipose tissue macrophage polarization by intermittent hypoxia in a mouse model of OSA: Effect of tumor microenvironment. *Cancer Lett* 2015.
34. Zheng J, Almendros I, Wang Y, et al. Reduced NADPH oxidase type 2 activity mediates sleep fragmentation-induced effects on TC1 tumors in mice. *Oncoimmunology*. 4[2], e976057. 3-6-2015.
35. Taams LS, van Amelsfort JM, Tiemessen MM, et al. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Hum Immunol* 2005;66(3):222-230.
36. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013;22(129):353-364.
37. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1142-1149.
38. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1151-1158.
39. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-1808.
40. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11(4):525-531.
41. Ramos EJ, Xu Y, Romanova I, et al. Is obesity an inflammatory disease? *Surgery* 2003;134(2):329-335.
42. Wang Y, Carreras A, Lee S, et al. Chronic sleep fragmentation promotes obesity in young adult mice. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(3):758-762.
43. van den Borst B, Schols AM, de TC, et al. Characterization of the inflammatory and metabolic profile of adipose tissue in a mouse model of chronic hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 2013;114(11):1619-1628.
44. Poulain L, Thomas A, Rieusset J, et al. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. *Eur Respir J* 2014;43(2):513-522.
45. Reinke C, Bevans-Fonti S, Drager LF, Shin MK, Polotsky VY. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111(3):881-890.
46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-578.
47. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth: role of leptin. *Cancer Biol Ther* 2009;8(19):1871-1879.
48. Chang Q, Daly L, Bromberg J. The IL-6 feed-forward loop: a driver of tumorigenesis. *Semin Immunol* 2014;26(1):48-53.
49. Kanasaki K, Koya D. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:197636.
50. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002;25(1):59-65.

