

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA APNEA DEL SUEÑO EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA

F. Campos-Rodríguez^{1, 2}, J. Hilares-Vera¹, M. Rodríguez-de-la-Borbolla³, M.J. Selma⁴, F. Ripoll-Orts⁵, M.A. Martínez-García⁴.

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Valme. IBiS. Sevilla. España.

²CIBERES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

³Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

⁴Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia, España.

⁵Unidad de Cáncer de mama. Hospital Universitario y Politécnico La Fé. Valencia, España.

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 1/2015

Resumen:

Objetivo: a pesar del interés creciente en la asociación entre apnea de sueño (AS) y cáncer, apenas existen estudios que investiguen tumores concretos. Nuestro objetivo fue analizar la prevalencia y características clínicas de la AS en mujeres con cáncer de mama (CM).

Métodos: estudio piloto transversal. Se incluyen consecutivamente 83 mujeres entre 18–65, años diagnosticadas por primera vez de CM. En todos los casos se realizó un cuestionario clínico y una poligrafía respiratoria domiciliaria. La AS se definió como un índice de apneas-hipopneas (IAH) ≥ 5 , y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) como la asociación de un IAH ≥ 5 y excesiva somnolencia diurna (ESD, Epworth >10).

Resultados: la media (DE) de edad fue de 48,8 (8,8) años, el índice de masa corporal (IMC) de 27,4 (5,4) y el 50,6% eran postmenopáusicas. La prevalencia de AS fue del 51,8% (43 casos), y la mediana de IAH de 5,1 (RIQ 2–9,4). De las 43 pacientes con AS, 32 presentaron un IAH 5–14,9 y 11 IAH ≥ 15 . La prevalencia de SAHS fue del 10,8% (9 casos).

Comparadas con las mujeres sin AS, aquellas con AS presentaron más ronquido, pero no hubo diferencias en otros síntomas relacionados con el sueño. En el análisis multivariado, la edad y las variables antropométricas, pero no la ESD, se asociaron independientemente a la AS.

Conclusión: la prevalencia de AS es elevada en mujeres de mediana edad diagnosticadas de CM, aunque la mayoría no presentan ESD ni otras características diferenciales. La edad y la obesidad fueron predictores de AS en esta población.

Palabras clave: apnea del sueño, cáncer de mama, prevalencia, sexo, mujer, excesiva somnolencia diurna.

PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF SLEEP APNEA IN A POPULATION OF WOMEN DIAGNOSED WITH BREAST CANCER

Abstract:

Objective: Despite growing interest in the association between sleep apnea and cancer, there are hardly any studies that research specific tumors. Our objective was to analyze the prevalence and characteristics of sleep apnea in women with breast cancer.

Methods: A transversal pilot study. 83 women between the ages of 18 and 65 diagnosed with breast cancer for the first time were included consecutively. All participants completed a clinical questionnaire and underwent home respiratory polygraphy. Sleep apnea was defined as an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5 and sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) was defined as the association between an AHI ≥ 5 and excessive daytime sleepiness (EDS, Epworth >10).

Results: The average (SD) age was 48.8 (8.8) years old, the body mass index (BMI) was 27.4 (5.4) and 50.6% were postmenopausal. The prevalence of sleep apnea was 51.8% (43 cases) and the average AHI was 5.1 (IQR: 2–9.4). Of the 43 patients with sleep apnea, 32 had an AHI between 5 and 14 and 11 had an AHI ≥ 15 . The prevalence of SAHS was 10.8% (9 cases).

Compared to women without sleep apnea, those with the disease snored more, but there were no differences in other sleep-related symptoms. In the multivariate analysis, age and anthropometric variables, but not EDS, were independently associated with sleep apnea.

Conclusion: The prevalence of sleep apnea is higher in middle-aged women diagnosed with breast cancer, although the majority do not present with EDS or other distinguishing characteristics. Age and obesity were predictors for sleep apnea in this population.

Keywords: sleep apnea, breast cancer, prevalence, sex, woman, excessive daytime sleepiness.

Recibido: 20.11.2018. Aceptado 23.06.2019

Dr. Francisco Campos-Rodríguez.

fracamrod@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La apnea del sueño (AS) es una entidad muy frecuente, que afecta al 13% de hombres y 6% de mujeres de la población general y se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior que provocan hipoxia intermitente (HI) y fragmentación del sueño. La HI se ha planteado como una vía fisiopatológica común entre la AS y el cáncer, lo que ha despertado un enorme interés por la posible asociación entre ambas entidades¹. De hecho, la investigación básica en modelos animales ha confirmado que la HI semejante a la que ocurre en pacientes con AS favorece el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica^{2,3}.

La evidencia en humanos, sin embargo, es más controvertida, y aunque varios trabajos han encontrado una asociación entre la gravedad de la AS y una mayor prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer, otros estudios han arrojado resultados negativos⁴. A esta controversia se unen las numerosas limitaciones de estos estudios, siendo la fundamental que ninguno de ellos fue diseñado específicamente para analizar dicha relación. Otro de los aspectos señalados en diversos artículos de opinión y revisiones es la necesidad de investigar la asociación de la AS con tumores específicos, ya que la HI podría influir de diferente forma sobre distintos tipos de células tumorales⁵⁻⁷. Lamentablemente, salvo un estudio realizado en pacientes con melanoma, ningún otro trabajo ha analizado la asociación de AS con tumores específicos⁸. El hecho de que la investigación básica en este tema se haya centrado en tumores muy concretos supone una limitación añadida que dificulta la selección de un tipo de cáncer en el que desarrollar estudios en humanos a gran escala.

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres⁹. Existen evidencias de que ciertos trastornos no respiratorios del sueño se asocian a CM. Tanto en modelos animales como en humanos se ha demostrado que la interrupción del ritmo circadiano provocado por el trabajo a turnos de noche se asocia con un mayor riesgo de CM y, de hecho, la Organización Mundial de la Salud lo ha considerado como posible carcinógeno^{10, 11}. Por otro lado, y aunque en este punto existe mayor controversia, la privación crónica de sueño también se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar CM^{12, 13}. Sin embargo, los datos sobre AS son prácticamente inexistentes y se reducen a un estudio taiwanés que analizando una base de datos de salud encontró que las mujeres con diagnóstico de AS tenían mayor riesgo de ser diagnosticadas de CM¹⁴.

En el presente estudio piloto se ha analizado la prevalencia de AS en una población de mujeres diagnosticadas de CM, así como las características clínicas de la AS en esta población.

MÉTODOS

Diseño y pacientes: estudio piloto, observacional y transversal, en el que se incluyeron consecutivamente a todas las mujeres entre 18 y 65 años diagnosticadas de CM por primera vez en los hospitales de Valme (Sevilla) y La Fé (Valencia) entre Octubre de 2015 y Octubre de 2017. En todos los casos, el diagnóstico de CM se basó en una histología compatible procedente de una muestra de biopsia.

Se excluyeron aquellas mujeres con diagnóstico previo de CM, diagnóstico de insuficiencia cardiaca grado III - IV de la NYHA, insuficiencia respiratoria, AS o tratamiento previo con cualquier modo de presión positiva. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de ambos hospitales y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Cuestionario clínico: todas las mujeres completaron un protocolo que incluyó datos generales (edad, menopausia, tabaquismo, y actividad física), antropométricos (índice de masa corporal -IMC-, perímetro de cuello, índice cintura-cadera -ICC-), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial -HTA-, diabetes mellitus e hipercolesterolemia), y factores asociados a CM, como terapia hormonal sustitutiva (THS) o antecedentes familiares de CM.

Asimismo, se realizó un interrogatorio específico de sueño, que incluyó el número de horas de sueño al día en el año previo, antecedente de trabajo a turnos de noche durante al menos 1 año, la presencia de ronquidos, pausas observadas, crisis asfícticas nocturnas, número de despertares, sensación de sueño no reparador y la excesiva somnolencia diurna (ESD), que fue valorada mediante el test de Epworth validado en español, considerándose patológico un valor >10 ¹⁵.

Estudio de sueño: en todas las mujeres se realizó un estudio de sueño mediante poligrafía cardiorespiratoria (PR) domiciliaria, utilizando un dispositivo validado frente a polisomnografía (PLSG), y siguiendo las recomendaciones de la sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR)¹⁶. En todos los casos se realizó una lectura manual del estudio de sueño por un facultativo experto. Se consideraron válidos aquellos estudios con al menos 4 horas de registro y en los que el paciente afirmaba haber dormido al menos 3 horas. En caso contrario, se repitió el estudio de sueño. Todos los estudios incluyeron registro de

presión nasal y flujo oronasal, esfuerzo torácico y abdominal, electrocardiograma, y saturación arterial de oxígeno (SaO₂) Se definió como apnea una ausencia o reducción >90% de la señal respiratoria de >10 segundos de duración, clasificándose como obstructiva o central en función de la presencia o ausencia de esfuerzo respiratorio. Se definió como hipopnea una reducción entre el 30% y 90% de la amplitud de la señal respiratoria de >10 segundos de duración, acompañada de una caída de SaO₂ ≥3%.

En todos los estudios se recogió el índice de apneas-hipopneas (IAH), los índices de desaturación al 3% (ID3) y 4% (ID4), el tiempo con SaO₂ nocturna <90% (CT90) y la SaO₂ mínima. Se definió la AS como la presencia de un IAH ≥5/hora, clasificándose como leve si el IAH estaba entre 5 – 14,9, moderada cuando el IAH era de 15 – 29,9 y grave si el IAH era ≥30. Se definió como síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) la presencia de un IAH ≥5 asociado a ESD (Epworth >10).

Objetivos del estudio: el objetivo principal de este estudio fue analizar la prevalencia de AS en una serie de mujeres diagnosticadas por primera vez de CM. Los objetivos secundarios incluyeron la el estudio de las características clínicas y los factores asociados a AS en esta población específica de mujeres.

Análisis estadístico: se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 19 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) para el procesamiento y análisis de los datos. Los resultados se expresan como media (desviación estándar -DE-) o mediana (rango intercuartílico -RIQ-) para las variables continuas y como número (porcentaje) para las categóricas. La normalidad en la distribución de las variables se analizó con el test de Shapiro-Wilk. Para comparar las distintas variables entre los grupos de mujeres con y sin AS se utilizaron los test t de Student o Mann-Whitney para las variables continuas, y los test Chi cuadrado o exacto de Fisher para las categóricas. Se realizó un análisis de regresión logística “hacia adelante” para identificar las variables basales asociadas a padecer AS, incluyendo como variables de ajuste todas aquellas que presentaron un valor <0,20 en el análisis univariado. Se consideró significativo un valor de p <0,05.

RESULTADOS

De un total de 138 mujeres diagnosticadas por primera vez de CM que fueron derivadas por el oncólogo o cirujano de mama a la consulta de Neumología, 83 fueron finalmente incluidas en el estudio (Figura 1) El motivo principal de exclusión fue la negativa de la paciente a participar. Las mujeres incluidas tenían una media (DE) de edad de 48,8

(8,8) años, IMC de 27,4 (5,4) Kg/m², perímetro de cuello 34,4 (3,1) cm, e ICC 0,85 (0,09) La mitad de las mujeres eran postmenopáusicas y sólo el 28,9% obesas (Tabla 1). La mediana de tiempo entre el diagnóstico del CM y la realización del estudio de sueño fue de 68 (RIQ 48 - 87) días.

Prevalencia de AS y SAHS: un total de 43 mujeres (51,8%) presentaron un IAH ≥5, y por tanto fueron diagnosticadas de AS. La mediana (RIQ) de IAH de la serie fue de 5,1 (2 – 9,4), ID3 de 5,2 (2 – 10,1), e ID4 de 1,5 (0,5 – 5,8), con un CT90 de 0 (0 – 0,70), y SaO₂ mínima de 89 (85 - 91) (Tabla 2). Ninguna paciente fue diagnosticada de AS central.

En cuanto a la gravedad, de los 43 casos con AS, 11 (13,2% del total de la serie) presentaron AS moderada o grave, mientras que 32 tenían AS leve (Figura 2). La mediana de puntuación del test de Epworth fue 5 (RIQ 3 - 8) y sólo 10 mujeres de la serie (12%) presentaban ESD. La asociación de AS y ESD ocurrió en 9 mujeres, por lo que la prevalencia de SAHS fue del 10,8%. Hasta el 79% de las mujeres en las que se diagnosticó AS no presentaban ESD.

Diferencias entre mujeres con y sin AS: las mujeres con AS presentaron mayor edad, mayores índices antropométricos y fueron más frecuentemente postmenopáusicas (Tabla 1). Por el contrario, no existieron diferencias en la toma de THS, antecedentes familiares de CM, actividad física o tabaquismo. Las mujeres con diagnóstico de AS tenían con mayor frecuencia un diagnóstico de HTA que las no AS, sin que se encontrasen diferencias en la diabetes mellitus o hipercolesterolemia.

Desde el punto de vista del sueño, no se encontraron diferencias en las horas de sueño, el haber trabajado a turnos de noche, ni en la puntuación del test de Epworth. Aunque la presencia de ronquido fue significativamente superior en mujeres con AS, no existieron diferencias en cuanto a pausas observadas, crisis asfícticas nocturnas, número de despertares o sensación de sueño reparador (Tabla 2)

Variables predictoras de AS: en el análisis de regresión logística, las variables que se asociaron de forma significativa con la presencia de AS en mujeres con CM fueron la edad (OR 1,10, IC 95% 1,01 a 1,20, p = 0,019) y el IMC (OR 1,32, IC 95% 1,13 a 1,54, p ≤0,005) (Tabla 3). Cuando se repitió el análisis, sustituyendo el IMC por otras variables antropométricas, tanto el perímetro de cuello (OR 1,59, IC 95% 1,23 a 2,04, p <0,005), como el índice cintura-cadera (OR 4,4, IC 95% 2,40 a 7,80, p <0,005) también se asociaron de forma independiente a la AS (Tabla 3)

Tabla 1. Características generales de las mujeres incluidas en el estudio.

Variables	Total de mujeres (n=83)	Mujeres con IAH≥5 (n=43)	Mujeres con IAH<5 (n=40)	P
Edad (años)	48.8 (8.8)	52.5 (9.3)	44.7 (9.3)	<0.005
Postmenopausia	42 (50.6%)	29 (67.4)	13 (32.5)	0.002
IMC (Kg/m ²)	27.4 (5.4)	29.9 (4.7)	24.4 (3.9)	<0.005
IMC≥30 Kg/m ²	24 (28.9%)	21 (48.8)	3 (7.5)	<0.005
Circunferencia cuello (cm)	34.4 (3.1)	35.9 (2.8)	32.6 (2.4)	<0.005
Índice cintura-cadera	0.85 (0.09)	0.89 (0.09)	0.81 (0.06)	<0.005
Tratamiento hormonal sustitutivo	3 (3.6%)	2 (4.6)	1 (2.5)	0.90
Historia familiar de cáncer de mama	22 (26.5%)	8 (18.6)	14 (35)	0.135
Actividad física >30 minutos/día	41 (49.4)	20 (46.5)	21 (52.5)	0.66
Tabaquismo activo	15 (18.1%)	7 (16.2)	8 (20)	0.77
Hipertensión arterial	16 (19.3)	14 (32.5)	2 (5)	0.002
Diabetes mellitus	7 (8.4)	5 (11.6)	2 (5)	0.43
Hipercolesterolemia	15 (18.1)	10 (23.2)	5 (12.5)	0.25

Los resultados se muestran como media (DE), mediana (RIQ) ó número (%).

IMC=índice de masa corporal. IAH=índice de apneas-hipopneas.

Tabla 2. Características del sueño y resultados del estudio de sueño de las mujeres incluidas en el estudio.

Variables	Serie completa (n=83)	Mujeres con IAH≥5 (n=43)	Mujeres con IAH<5 (n=40)	P
Número de horas sueño	7 (6-8)	7.5 (6-8)	7 (6.2-8)	0.88
Escala de Epworth	5 (3-8)	7 (3-9)	5 (2-7)	0.07
Epworth >10	10 (12%)	9 (20.9)	1 (2.5)	0.01
Trabajo a turnos de noche	15 (18.1%)	6 (13.9)	9 (22.5)	0.39
Ronquidos	50 (60.2)	33 (76.7)	17 (42.5)	0.006
Pausas observadas	13 (15.6)	11 (25.5)	2 (5)	0.10
Crisis asfícticas nocturnas	9 (10.8)	7 (16.2)	2 (5)	0.27
Número despertares	2 (1-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	0.62
Sueño reparador	51 (61.4)	26 (60.4)	25 (62.5)	0.55
IAH	5.1 (2-9.4)	8.5 (6.7-15.1)	1.9 (0.6-3)	<0.005
IAH Central	0 (0-0.2)	0 (0-0.1)	0 (0-0.1)	0.98
ID4	1.5 (0.5-5.8)	5.1 (2.8-8.7)	0.5 (0.2-0.9)	<0.005
ID3	5.2 (2-10.1)	9.9 (7.3-17)	2 (1-3.1)	<0.005
CT90%	0 (0-0.70)	0.7 (0-3.7)	0 (0-0)	<0.005
SaO ₂ min	89 (85-91)	85 (82-88)	91 (90-92)	<0.005

Los resultados se muestran como media (DE), mediana (RIQ) ó número (%).

IAH=índice de apneas-hipopneas. ID3=índice de desaturaciones al 3%. ID4=índice de desaturaciones al 4%. CT90=porcentaje de tiempo nocturno con saturación arterial de oxígeno menor del 90%. SaO₂min=saturación de oxígeno mínima.

Tabla 3. Resultados del análisis multivariado de regresión logística. Modelos incluyendo el índice de masa corporal, el perímetro del cuello y el índice cintura-cadera.

Variables	Modelos ajustado OR (IC95%)	p
Modelo 1		
Edad	1.09 (1.01-1.17)	0.019
IMC	1.32 (1.13-1.54)	<0.005
Modelo 2		
Edad	1.11 (1.02-1.20)	0.014
Perímetro de cuello	1.59 (1.23-2.04)	<0.005
Modelo 3		
Edad	1.10 (1.03-1.19)	0.005
ICC	4.4 (2.40-7.80)	<0.005

Modelo 1 ajustado por edad, IMC, ESD, HTA, menopausia, y antecedentes familiares de cáncer de mama.

Modelo 2 ajustado por edad, perímetro de cuello, ESD, HTA, menopausia, y antecedentes familiares de cáncer de mama.

Modelo 3 ajustado por edad, índice cintura-cadera, ESD, HTA, menopausia, y antecedentes familiares de cáncer de mama.

IMC=índice de masa corporal. ESD=excesiva somnolencia diurna. HTA=hipertensión arterial. ICC=índice cintura-cadera.

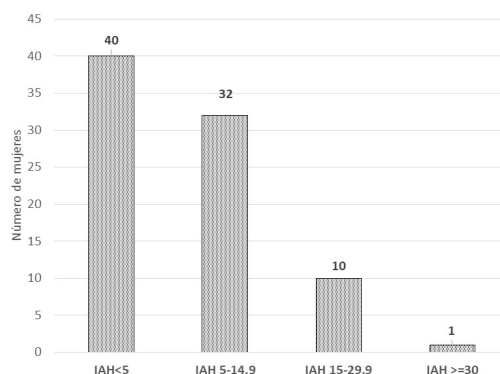


Figura 2. Distribución del IAH en la serie. IAH = índice de apneas-hipopneas.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio piloto, el primero diseñado para analizar la relación entre AS y CM, indican que la prevalencia de AS en una muestra no seleccionada de mujeres de mediana edad con un primer diagnóstico de CM es elevada. Asimismo, la mayoría de pacientes con AS no mostraban ESD subjetiva, y la prevalencia de ESD asociada a AS fue baja. La edad y las variables antropométricas fueron predictores independientes de AS en este grupo de mujeres. Las mujeres con CM y AS no tenían una clínica de sueño diferente a aquellas con CM sin AS, excepto por una mayor frecuencia de ronquido.

A pesar del interés suscitado por la posible influencia de la AS en el cáncer, a día de hoy apenas disponemos de estudios en humanos diseñado para analizar esta asociación, y los datos disponibles proceden de series poblacionales establecidas hace años, estudios retrospectivos, o análisis de bases de datos médicas o paramédicas^{6, 17, 18}. El único trabajo hasta la fecha diseñado para estudiar la asociación de AS y un tipo concreto de cáncer, en concreto el melanoma cutáneo, demostró una elevada prevalencia de AS en esta población, así como una asociación entre la gravedad de la AS y diversos marcadores de agresividad de este tumor cutáneo⁸.

En el presente estudio, la prevalencia de AS de cualquier gravedad fue del 51,8%, y la de AS moderada-grave del 13,3%. Estas cifras son superiores a las aportadas por Arnardottir *et al.*, que encontró una prevalencia del 30,9 y 9,5% para AS de cualquier gravedad y AS moderada-grave, respectivamente, en mujeres de 40 - 65 años de la población general en Islandia¹⁹. En Estados

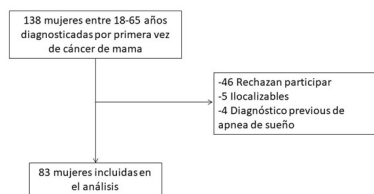


Figura 1. Flow-chart del estudio.

Unidos, las estimaciones más recientes confirman que aproximadamente el 5 - 6% de las mujeres de la población general entre 30 - 70 años tendrían AS moderada-grave o SAHS, es decir, AS de cualquier gravedad asociada a ESD^{20, 21}. Por el contrario, Franklin *et al.* sobre una muestra de 400 mujeres suecas entre 20 - 70 años observó una prevalencia del 50% y 20% para AS de cualquier gravedad y AS moderada-grave, respectivamente²², mientras en el estudio HypnoLaus realizado en Suiza encontró una prevalencia de AS moderada-grave hasta en el 23,4% de las mujeres investigadas²³.

Una diferencia a tener en cuenta a la hora de valorar estos resultados es el método diagnóstico utilizado. En nuestro estudio el diagnóstico se llevó a cabo mediante PR, al igual que en el de Arnardottir *et al.*, y a diferencia de los estudios de Franklin *et al.* e Hypno Laus, en los que se usó una polisomnografía convencional. Se sabe que la PR infraestima la gravedad de la AS, pudiendo ser el IAH hasta un 30% inferior al obtenido mediante PLSG, debido sobre todo a la imposibilidad de marcar hipopneas que se acompañen de microdespertares sin desaturación, y al no poder diferenciar entre el tiempo de sueño y el de registro²⁴. Por tanto, pensamos que, si se hubiese utilizado la PLSG como método diagnóstico, la prevalencia de AS sería superior a la obtenida.

En cuanto a las características de la AS en mujeres con CM, salvo la mayor presencia de ronquido, llama la atención la ausencia de diferencias en aspectos como sensación de sueño reparador, despertares nocturnos, crisis asfícticas, horas de sueño, o pausas observadas respecto a mujeres sin AS. Especialmente interesante resulta la baja prevalencia de ESD subjetiva, sólo un 20,9% entre mujeres con AS. Una explicación a estos resultados puede ser que la mayoría de los casos de AS eran leves, de hecho, el IAH del grupo con AS fue sólo de 8,5 eventos/hora. Otra posibilidad, ya reconocida en múltiples estudios, es que las mujeres suelen tener una presentación clínica menos típica, donde predominan síntomas más inespecíficos como cansancio, depresión o cefalea, frente a la típica triada de ronquidos, pausas observadas y ESD, que es más frecuente en hombres^{25, 26}. Finalmente, el hecho de que estas mujeres procedan de una consulta de oncología o cirugía de mama puede hacer que sean menos sintomáticas, que infravaloren la clínica de sueño frente a un diagnóstico reciente de CM, o que tengan algunas diferencias respecto a aquellas que acuden a una consulta de sueño por quejas relacionadas con la AS.

Entre las variables asociadas a AS, encontramos que la edad y las variables antropométricas fueron predictores independientes de AS en nuestra serie, datos similares a los encontrados en otros estudios poblacionales que analizan prevalencia en población femenina²². En el análisis univariado, el estado postmenopáusico se asoció a mayor prevalencia de AS, pero esta variable no aparece en el modelo final multivariado. A pesar de que el porcentaje de mujeres postmenopáusicas estaba adecuadamente representado, suponiendo la mitad de las participantes, el escaso número de pacientes, o bien una inadecuada discriminación en el caso de mujeres perimenopáusicas (que en este estudio se han considerado como premenopáusicas) podrían haber influido en este sentido. Por otro lado, la presencia de AS se asoció a diagnóstico de HTA, aunque sólo en el análisis univariado, lo que sugiere que en nuestra serie otras variables como la edad o el IMC podrían estar más relacionadas con este factor de riesgo cardiovascular²⁷.

El presente trabajo tiene como principal fortaleza ser el primer estudio diseñado para analizar la relación entre AS y CM, sin embargo, también presenta limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio piloto y, por tanto, tiene un tamaño muestral limitado. Por otro, como ya se ha comentado previamente, la elección de la PR como método diagnóstico frente a la PLSG indudablemente ha infravalorado la prevalencia y gravedad de la AS. Sin embargo, se decidió utilizar una PR domiciliaria para facilitar la aceptación de la prueba en mujeres que acababan de ser diagnosticadas de CM y evitar el rechazo que pudiese generar la necesidad de un estudio más complejo y que requiere pasar una noche en el hospital. A pesar de esto, casi un tercio de las mujeres contactadas rechazaron participar, lo que añade un sesgo de selección. Por otro lado, al no disponer de un grupo control sin CM, no podemos saber la prevalencia real de AS en mujeres de nuestro medio sin CM, si bien se hemos utilizado los resultados de diferentes estudios publicados, que muestra prevalencia inferiores a las nuestras. Los resultados obtenidos sólo son aplicables a mujeres entre 18 y 65 años con CM. Se decidió limitar la edad a 65 años, puesto que parece que la asociación entre AS y cáncer desaparece en personas de más edad, según los resultados de varios estudios clínicos en humanos, refrendados por otros de investigación básica animal^{17, 28, 29}. Finalmente, al tratarse de un estudio de prevalencia los resultados podrían estar limitados por una elevada letalidad de cáncer, es decir, que las pacientes con CM más agresivo pudiesen presentar una AS más grave, pero no se

hubiesen detectado por fallecer precozmente. Sin embargo, puesto que el CM suele tener una elevada supervivencia, consideramos que esta limitación debe haber tenido poca influencia.

En conclusión, los resultados de este estudio piloto encuentran que la prevalencia de AS de cualquier gravedad, así como de AS moderada-grave, es elevada entre mujeres de 18 a 65 años diagnosticadas de un primer cáncer de mama. La edad y las variables antropométricas fueron los principales predictores de AS en esta población. Las mujeres con AS y CM no presentaron características muy diferentes al grupo sin AS, excepto por la mayor frecuencia de ronquido, y la mayoría de ellas tampoco tenían ESD. Será necesario investigar si esta elevada prevalencia de AS se relaciona con una mayor agresividad tumoral o un peor pronóstico del tumor de mama.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrams B. Cancer and sleep apnea--the hypoxia connection. *Med Hypotheses*. 2007; 68: 232. doi:10.1016/j.mehy.2006.06.037
- Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012; 39: 215-217. doi:10.1183/09031936.00185110
- 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: 303-307. doi:10.1016/j.resp.2013.03.001
- Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Cancer and OSA: Current Evidence From Human Studies. *Chest*. 2016; 150: 451-463. doi: 10.1016/j.chest.2016.04.029
- Campos-Rodríguez F. Sleep-disordered breathing and cancer incidence: an association for the next decade? *Sleep Med*. 2015; 16: 1287-1288. doi:10.1016/j.sleep.2015.05.010
- Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. *Sleep*. 2016; 39: 1493-1500. doi:10.5665/sleep.6004
- Martínez-García MÁ, Campos-Rodríguez F, Farré R. Sleep apnoea and cancer: current insights and future perspectives. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1315-1317. doi:10.1183/09031936.00127912
- Martínez-García M-Á, Martorell-Calatayud A, Nagore E et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1661-1668. doi:10.1183/09031936.00115413
- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017; 389: 1134-1150. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8
- Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F et al. Night Work and Risk of Breast Cancer: Epidemiology. 2006; 17: 108-111. doi: 10.1097/01. ede.0000190539.03500.c1
- Straif K, Baan R, Grosse Y et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 1065-1066.
- Verkasalo PK. Sleep Duration and Breast Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer Res*. 2005; 65: 9595-9600. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-2138
- Vogtman E, Levitan EB, Hale L et al. Association between Sleep and Breast Cancer Incidence among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *SLEEP*. 2013; 36: 1437-1444. doi:10.5665/sleep.3032
- Chang W-P, Liu M-E, Chang W-C et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med*. 2014; 15: 1016-1020. doi:10.1016/j.sleep.2014.05.026
- Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J et al. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 1999; 35: 422-427.
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery.

- Arch Bronconeumol. 2011; 47: 143-156. doi:10.1016/j.arbres.2011.01.001
17. 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: 99-105. doi:10.1164/rccm.201209-1671OC
 18. Nieto FJ, Peppard PE, Young T et al. Sleep-disordered Breathing and Cancer Mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 190-194. doi:10.1164/rccm.201201-0130OC
 19. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA et al. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J.* 2016; 47: 194-202. doi:10.1183/13993003.01148-2015
 20. Huang T, Lin BM, Markt SC et al. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J.* 2018; 51(3): 1702421. doi:10.1183/13993003.02421-2017
 21. Peppard PE, Young T, Barnet JH et al. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 1006-1014. doi: 10.1093/aje/kws342
 22. Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H et al. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J.* 2013; 41: 610-615. doi:10.1183/09031936.00212711
 23. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 310-318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
 24. Escourrou P, Grote L, Penzel T et al. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2015; 24: 730-738. doi:10.1111/jsr.12318
 25. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004; 98: 984-989.
 26. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2005; 28: 309-314.
 27. Cano-Pumarega I, Barbé F, Esteban A et al. Sleep Apnea and Hypertension: Are There Sex Differences? The Vitoria Sleep Cohort. *Chest.* 2017; 152: 742-750. doi:10.1016/j.chest.2017.03.008
 28. 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: 742-748. doi:10.1016/j.sleep.2014.01.020
 29. Torres M, Campillo N, Nonaka PN et al. Aging Reduces Intermittent Hypoxia-induced Lung Carcinoma Growth in a Mouse Model of Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: 1234-1236. doi:10.1164/rccm.201805-0892LE