

Información clínica

25 de julio de 2022

Resumen de una revisión sistemática de la publicación sobre el uso de dispositivos de presión positiva en las vías respiratorias y el riesgo de cáncer

Introducción

Philips Respironics contrató a expertos científicos externos para hacer una revisión sistemática e independiente de la publicación de estudios epidemiológicos para evaluar si el uso continuo de dispositivos de presión positiva continua (PAP) o binivel en las vías respiratorias aumenta el riesgo de cáncer en pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS). Al investigar esta pregunta, es importante tener en cuenta que la AOS en sí misma puede aumentar el riesgo de cáncer,^{1,2} al igual que los factores de riesgo de AOS, como el envejecimiento, el tabaquismo y la obesidad.³ Por lo tanto, el riesgo de cáncer se debe comparar entre pacientes con AOS con y sin uso de dispositivos de PAP, y ajustar los factores de riesgo relevantes que difieren entre estos grupos.

De conformidad con las pautas estándar para las revisiones sistemáticas de la publicación,⁴ se hizo una búsqueda en PubMed, la base de datos de publicaciones biomédicas de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU., para identificar estudios en humanos hasta el 14 de julio de 2022, que compararon el riesgo de cánceres generales y específicos entre pacientes con AOS que usan o no usan dispositivos de PAP.⁵ Después de excluir los estudios que no se hicieron en humanos, los estudios de pacientes con AOS no tratados con terapia de PAP, los estudios que no presentaban un grupo de comparación sin el uso del dispositivo de PAP y los artículos sin datos de investigación originales (p. ej., revisiones, comentarios y cartas), se identificaron 13 estudios epidemiológicos relevantes. El diseño, los métodos y los resultados de cada estudio se evaluaron para determinar el rigor y el riesgo de sesgo de acuerdo con las consideraciones epidemiológicas estándar,⁶ así como la relevancia para el tema de interés.

Dos estudios rigurosos no muestran ninguna asociación estadística entre el uso de dispositivos PAP de Philips Respironics y el riesgo de cáncer

Dos estudios independientes proporcionaron pruebas rigurosas para examinar si el uso del dispositivo PAP Philips Respironics aumenta el riesgo de cáncer.^{7,8} Un estudio de Ontario en Canadá vinculó a 6903 pacientes con diagnóstico clínico de AOS con el registro provincial de cáncer para identificar todos los nuevos diagnósticos de cáncer durante una media de 7.5 años de seguimiento.⁷ Se evaluó el uso del dispositivo PAP del fabricante específico en función de la información de una base de datos de salud provincial que contenía pedidos aprobados para la compra de dispositivos de PAP. Después de ajustar múltiples factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo general de cáncer entre los usuarios de dispositivos PAP Philips Respironics y los usuarios de dispositivos PAP ResMed, Fisher & Paykel, o los dispositivos PAP que no son Philips-Respironics.



El otro estudio, de Francia, vinculó a más de 4400 pacientes con diagnóstico clínico de AOS con registros nacionales de altas hospitalarias para identificar todos los nuevos diagnósticos de cáncer durante un seguimiento medio de hasta 7.2 años.⁸ Se evaluó el uso de dispositivos PAP de fabricante específico, que incluye adherencia diaria (monitoreada mediante el uso de datos descargados de los dispositivos), en función de un suministro del dispositivo por parte de una sola compañía de atención respiratoria en el hogar. Después de ajustar múltiples factores de riesgo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo general de cáncer o cáncer de pulmón entre los usuarios de dispositivos PAP Philips Respironics y los usuarios de dispositivos PAP que no son Philips-Respironics.

Otros once estudios aportan información adicional mínima, pero no muestran un mayor riesgo de cáncer asociado con el uso de dispositivos PAP en general

Otro análisis riguroso basado en un grupo de estudio del sueño, de Francia, no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de cáncer general o específico (próstata, colon, mama, pulmón u otros) entre los pacientes con AOS con o sin adherencia a la terapia de PAP en general.⁹ Los diez estudios restantes brindaron poca información adicional con respecto a la asociación entre el uso del dispositivo PAP y el riesgo de cáncer.

Se consideró que cinco estudios tenían limitaciones como para brindar respuestas a la pregunta en cuestión, principalmente porque no informaban directamente resultados cuantitativos en cuanto al riesgo de cáncer en los usuarios de dispositivos PAP con respecto a los que no usaban el dispositivo.

Estos incluyeron un estudio de grupo prospectivo de 1522 residentes de Wisconsin (365 pacientes diagnosticados con trastornos respiratorios del sueño) con un seguimiento del índice de mortalidad¹⁰; un estudio de grupo retrospectivo de 5427 pacientes con AOS en España con un seguimiento de mortalidad por cáncer¹¹; un estudio de grupo de casos retrospectivo de 1466 pacientes con AOS (con 328 casos incidentes de cáncer) en el sistema de Medicina de la Universidad de Washington con seguimiento por incidencia de cáncer¹²; y dos análisis alternativos del grupo de estudio del sueño de Canadá mencionado anteriormente que se centraron en comparaciones diferentes al uso del dispositivo PAP frente al no uso del dispositivo.^{13,14}

En estos estudios, en lugar de informar directamente el riesgo relativo de cáncer en los usuarios de dispositivos PAP con respecto a los que no usan el dispositivo, los autores declararon que no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la prescripción de un dispositivo PAP y el riesgo de cáncer¹²; que una falta de asociación entre la gravedad de la AOS y el riesgo de cáncer no cambió después de la restricción a pacientes sin tratamiento de PAP¹³; que aumentó la asociación positiva entre la gravedad de la AOS y la mortalidad por cáncer después de excluir a los pacientes tratados con PAP, lo que sugiere una posible asociación inversa (de protección) con la terapia de PAP^{10,11}; y que el riesgo de cáncer no varió entre pacientes con AOS con y sin el uso de un dispositivo PAP o varias intervenciones quirúrgicas, en comparación con la terapia de PAP única.¹⁴ Por lo tanto, de estos cinco estudios, tres informaron resultados que indican que no hay una relación estadística entre el uso del dispositivo PAP y la incidencia de cáncer,^{12,13,14} y dos de ellos informaron indirectamente una asociación inversa (de protección) entre el uso del dispositivo PAP y la mortalidad por cáncer.^{10,11} Ninguno sugirió una asociación positiva entre la terapia de PAP y un mayor riesgo de cáncer.

Los cinco estudios restantes tuvieron limitaciones metodológicas importantes para evaluar la relación entre el uso del dispositivo PAP y el riesgo de cáncer.^{15,16,17,18,19} Fueron un estudio de mortalidad proporcional de muertes por cáncer entre 4502 pacientes con AOS en un grupo de estudio del sueño en Escocia¹⁵; un estudio de grupo prospectivo español sobre mortalidad por cáncer entre 9317 pacientes con AOS con terapia de PAP, en comparación con pacientes sin AOS y sin terapia de PAP¹⁷; un estudio de grupo prospectivo alemán sobre la incidencia de cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con AOS, en comparación con aquellos que informaron y no informaron el uso de terapia de PAP¹⁸; una comparación geográfica (ecológica) a nivel de grupo, de Suecia, de la incidencia de cáncer entre pacientes con AOS que viven en condados que en su mayoría se recetaron dispositivos PAP que contienen espuma de poliuretano versus condados que en su mayoría se recetaron dispositivos PAP sin espuma de poliuretano¹⁹; y un análisis alternativo del grupo de estudio del sueño, de Francia, que hizo otras comparaciones y no las relacionadas al uso del dispositivo PAP frente al no uso del dispositivo.¹⁶

Para abordar el tema de esta revisión de la publicación, las deficiencias metodológicas de estos cinco estudios incluyeron el uso de un grupo de referencia de pacientes sin AOS (y sin uso de PAP)¹⁷; análisis de la mortalidad por cáncer en lugar de incidencia^{15,17}; dependencia de información proporcionada libremente y no validada sobre el uso de PAP¹⁸; dependencia de datos agrupados a nivel de condado en cuanto a los patrones de prescripción de dispositivos PAP sin datos individuales a nivel de paciente sobre el uso de PAP¹⁹; estimación de tasas de mortalidad proporcionales (basadas solo en muertes) en lugar de riesgos relativos¹⁵; pérdida durante el seguimiento de la mayoría del grupo de estudio¹⁵; y control mínimo o nulo de los principales factores de riesgo de cáncer.^{15,16,18,19}

Entre estos cinco estudios, dos encontraron un riesgo estadística y significativamente menor de mortalidad general por cáncer (y un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, ninguna diferencia en el riesgo de mortalidad cardiovascular y hallazgos inconsistentes sobre mortalidad respiratoria) entre los pacientes tratados por AOS con PAP que el grupo de referencia^{15,17}; uno encontró un riesgo estadística y significativamente mayor de incidencia general de cáncer en pacientes tratados con PAP que en pacientes con AOS no tratados con PAP, sin ajuste para factores de confusión¹⁶; uno no encontró diferencias estadísticas en el riesgo general de cáncer entre los pacientes con AOS tratados con PAP y no tratados con PAP que sufren de diabetes tipo 2¹⁸; y uno no encontró diferencias estadísticas en el riesgo general de cáncer o cáncer de pulmón entre condados según el patrón de prescripción del dispositivo PAP ($\geq 80\%$ frente a $< 10\%$ con espuma de poliuretano) después de excluir un condado con reconocidas tasas de tabaquismo más altas.¹⁹ El último estudio también informó una prescripción más frecuente de medicamentos de alivio respiratorio entre los pacientes con AOS y enfermedad pulmonar obstructiva en los condados que prescriben principalmente dispositivos PAP con espuma de poliuretano, pero no hay diferencias estadísticas en cuanto a la hospitalización por enfermedad pulmonar obstructiva entre los condados.

En conjunto, los estudios epidemiológicos identificados no muestran un aumento estadístico en cuanto al riesgo de cáncer debido al uso de dispositivos PAP, lo que incluye los dispositivos PAP Philips Respironics.

En resumen, en función de 13 estudios epidemiológicos identificados a partir de una revisión sistemática de la publicación, no se ha establecido ninguna asociación entre el uso de dispositivos PAP, que incluyen los dispositivos PAP Philips Respironics, y un mayor riesgo de cáncer en pacientes con AOS. Dos rigurosos estudios independientes no mostraron diferencias estadísticas en cuanto al riesgo de cáncer entre pacientes con AOS que usaron dispositivos PAP Philips Respironics frente a otras marcas de dispositivos PAP. 7,8

Otros once estudios epidemiológicos brindaron poca información adicional sobre esta cuestión, pero sus resultados generalmente sugirieron que no había un riesgo excesivo de cáncer asociado con el uso de PAP para la AOS.⁹⁻¹⁹ Philips Respironics y expertos externos continuarán monitoreando los estudios recientemente publicados sobre este tema.

Limitaciones

Solo se incluyeron las fuentes publicadas identificadas a través de PubMed en esta revisión sistemática de la publicación. No fue posible hacer búsquedas sistemáticas en los resúmenes, otros informes y datos no publicados y, por lo tanto, se excluyeron. A pesar de los esfuerzos de Philips Respironics y de los expertos externos para identificar todas las fuentes relevantes disponibles a través de la estrategia de búsqueda que se describe, es posible que se hayan pasado por alto algunas fuentes con información relevante. Además, es posible que en la estrategia de búsqueda que se describió se hayan pasado por alto las fuentes relevantes. La comprensión de los resultados y los métodos y de cada estudio se basó en la información puesta a disposición por los autores en artículos revisados por pares y publicados. Philips Respironics y los expertos externos no tuvieron acceso a otros datos del estudio además de los que se brindaron en los artículos publicados. Las conclusiones se basan en la publicación epidemiológica que se encuentra actualmente disponible, y pueden cambiar a medida que se publiquen estudios adicionales en el futuro.

References

- 1 Cheng H, Li D. Investigation into the association between obstructive sleep apnea and incidence of all-type cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2021;88:274-281
- 2 Cheng L, Guo H, Zhang Z, Yao Y, Yao Q. Obstructive sleep apnea and incidence of malignant tumors: a meta-analysis. *Sleep Med* 2021;84:195-204
- 3 Gozal D, Almendros I, Phipps AI, et al. Sleep apnoea adverse effects on cancer: true, false, or too many confounders? *Int J Mol Sci* 2020;21(22)
- 4 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 2021;18:e1003583
- 5 The following search string was used: (*apnea [title/abstract] OR apnoea [title/abstract] OR "positive airway pressure" [title/abstract]*) AND (*cancer* [title/abstract] OR carcinoma* [title/abstract] OR adenocarcinoma* [title/abstract] OR sarcoma* [title/abstract] OR malignan* [title/abstract] OR lymphoma* [title/abstract] OR leukemia* [title/abstract] OR melanoma* [title/abstract]*) AND (*association OR risk OR rate OR ratio OR incidence*).
- 6 Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-406
- 7 Kendzerska T, Leung RS, Boulos MI, et al. An association between positive airway pressure device manufacturer and incident cancer? a secondary data analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1484-1488
- 8 Justeau G, Gerves-Pinquier C, Jouvenot M, et al. Cancer risk in adherent users of polyurethane foam-containing CPAP devices for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2022
- 9 Justeau G, Bailly S, Gervès-Pinquier C, et al. Cancer risk in patients with sleep apnoea following adherent 5-year CPAP therapy. *Eur Respir J* 2021.

- ¹⁰ 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;186:190-194.
- ¹¹ 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.
- ¹² Sillah A, Watson NF, Gozal D, Phipps AI. Obstructive sleep apnea severity and subsequent risk for cancer incidence. *Prev Med Rep* 2019;15:100886.
- ¹³ Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014;186:985-992.
- ¹⁴ Kendzerska T, Povitz M, Leung RS, et al. Obstructive Sleep Apnea and Incident Cancer: A Large Retrospective Multicenter Clinical Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:295-304
- ¹⁵ Dodds S, Williams LJ, Roguski A, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Res* 2020;6.
- ¹⁶ Justeau G, Gerves-Pinque C, Le Vaillant M, et al. Association between nocturnal hypoxemia and cancer incidence in patients investigated for OSA: data from a large multicenter French cohort. *Chest* 2020;158:2610-2620.
- ¹⁷ de Batlle J, Bertran S, Turino C, et al. Longitudinal analysis of causes of mortality in continuous positive airway pressure-treated patients at the population level. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:1390-1396.
- ¹⁸ Driendl S, Arzt M, Zimmermann CS, et al. Sleep apnoea and incident malignancy in type 2 diabetes. *ERJ Open Res* 2021;7.
- ¹⁹ Palm A, Grote L, Ekstrom M, Ljunggren M. Health risks related to polyurethan foam degradation in CPAP devices used for sleep apnoea treatment. *Eur Respir J* 2022.