

MÁSTER EN PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES

# **TURNICIDAD Y CÁNCER. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo fin de Máster



**Universidad Miguel Hernández**  
**Curso académico 2016/17**

**Autor:** Sara Moreno Vázquez  
**Tutorizado por:** Dña. María José Prieto Castelló

## Contenido

RESUMEN .....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	3
1.1 HISTORIA Y EVOLUCIÓN DEL TRABAJO NOCTURNO .....	4
1.2 ENFERMEDADES Y DESÓRDENES ASOCIADOS A LA CRONODISRUPCIÓN POR TRABAJO A TURNOS.....	6
1.2.1 Cáncer .....	7
1.3 DESINCRONIZACIÓN CIRCADIANA .....	9
1.3.1 El reloj biológico.....	9
1.3.2 Evaluación del estatus del sistema circadiano en trabajadores a turnos.....	10
1.4 FISIOLOGÍA Y CRONOBIOLOGÍA DEL SUEÑO .....	12
1.4.1 Patrones del sueño.....	14
1.4.2 Alteraciones del ciclo del sueño .....	15
1.5 MARCO LEGAL NACIONAL Y EUROPEO .....	16
1.6 JUSTIFICACIÓN .....	18
1.7 OBJETIVOS .....	18
2. MATERIAL Y MÉTODO .....	19
3. RESULTADOS / DISCUSIÓN .....	19
4. CONCLUSIONES .....	25
5. BIBLIOGRAFÍA .....	27
6. ANEXOS .....	35
AGRADECIMIENTOS .....	51

## **RESUMEN**

Actualmente, un gran número de personas, cerca de un 20% de la población europea, se encuentran inmersas en trabajos a turnos. Muchos de estos turnos implican trabajar durante la noche en contra de los dictados del reloj biológico humano. A causa de esta situación, los trabajadores son propensos a sufrir distintos trastornos asociados al trabajo a turnos, SWD (del inglés, shift work disorders). Los SWD se caracterizan por una excesiva somnolencia y/o insomnio, aumentando el riesgo de sufrir accidentes laborales, aumenta la tasa de absentismo y la dificultad para concentrarse, así como un mayor riesgo de depresión y ansiedad. Pero además de los problemas anteriormente citados, el trabajo a turnos se ha relacionado con numerosos problemas de salud, entre los que destacan enfermedades cardiovasculares, fatiga, problemas gastrointestinales, reproductivos, sobrepeso, obesidad y mayor riesgo de incidencia de algunos tipos de cáncer. Un informe de 2007 de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer clasificó el trabajo nocturno como posiblemente carcinogénico para los humanos, enfatizando en particular su asociación con el cáncer de mama.

Entre los posibles mecanismos a través de los cuales se aumenta el riesgo de sufrir dicha patología encontramos la desincronización circadiana, la privación parcial de sueño crónica y la supresión, inducida por la luz, de la síntesis de melatonina durante los turnos de noche.

Sin embargo, los individuos difieren en cuanto a la forma de tolerar el trabajo a turnos, presentando distintos efectos sobre el sueño y otros parámetros de salud. Así, encontramos distinta tolerancia en función de los siguientes factores: género, edad, personalidad, cronotipo matutino o vespertino (según su preferencia por ir a la cama y levantarse temprano o tarde, respectivamente), flexibilidad, es decir, capacidad para dormir y trabajar en horas no comunes y la resistencia frente a factores de estrés. Así pues se plantea como objetivo principal de esta revisión, identificar evidencias sobre la relación entre el trabajo a turnos y/o nocturno y el riesgo añadido de padecer cáncer.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos Pubmed, google académico, scielo y biblioteca virtual de la salud; empleando como palabras claves: trabajo por turno, trabajo nocturno, cáncer, shift work, night work, y work Schedule tolerance; combinándolas para formular las distintas cadenas de búsqueda con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Se sugiere la existencia de una asociación no concluyente entre el riesgo añadido de padecer cáncer y el trabajo nocturno. Tanto la alteración del sistema circadiano como la reducción de la producción de melatonina, relacionada con la exposición a la luz durante la noche en el trabajo nocturno, son las hipótesis más válidas sobre la relación causal del trabajo por turnos y el cáncer de mama.



## **1. INTRODUCCIÓN**

El tiempo de trabajo es uno de los aspectos laborales que mayor repercusión ejerce sobre la vida diaria, la salud y el bienestar de los trabajadores <sup>1</sup>.

Epistemológicamente la palabra “trabajar” proviene del latín tripaliare y significa “torturar” <sup>2</sup>. Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, trabajo se define como “ocupación retribuida”.

La Organización Mundial de la Salud, define “Entorno saludable”, como aquel en el que los trabajadores y jefes, colaboran en un proceso de mejora continua para promover y proteger la salud, seguridad y bienestar de los trabajadores y la sustentabilidad del ambiente de trabajo en base a: la salud y la seguridad concernientes al ambiente físico del trabajo, la salud, la seguridad y el bienestar, concernientes al medio psicosocial del trabajo, incluyendo la organización y la cultura del ambiente de trabajo, los recursos de salud personales y las formas en que la comunidad busca mejorar la salud de los trabajadores, sus familias y otros miembros de la comunidad <sup>3</sup>.

Actualmente, un gran número de personas, cerca de un 20% de la población europea, se encuentran inmersas en trabajos a turnos. Muchos de estos turnos implican trabajar durante la noche <sup>4</sup> en contra de los dictados del reloj biológico humano. El trabajo nocturno, bien fijo o más habitualmente a turnos, afecta más frecuentemente a los trabajadores de las ramas de actividades sanitarias y sociales (23,8%) y química, saneamiento y extractiva (22,5%). Así mismo, la realización de turnos de trabajo es mucho más frecuente entre los trabajadores más jóvenes, especialmente los menores de 25 años. Por su parte, la frecuencia con que se trabaja en horario nocturno (al menos tres horas entre las 22:00 y las 3:00) varía significativamente entre hombres y mujeres <sup>5</sup>.

## 1.1 HISTORIA Y EVOLUCIÓN DEL TRABAJO NOCTURNO

Cómo veíamos al inicio del presente trabajo, la etiología de la palabra “trabajar” proviene del latín tripaliare lo que significaba “torturar”<sup>2</sup>. Sin embargo, para entender en toda su extensión este significado, hemos de recordar que durante la vigencia histórica del Imperio Romano se institucionalizó de tal manera el uso de la esclavitud, que tener que trabajar era algo realmente indignante para los ciudadanos romanos<sup>6</sup>. Aunque podría ser un interesante ejercicio dialéctico aclarar si todavía sigue significando lo mismo o no en la época actual, al menos la concepción social del mismo ha evolucionado ampliamente<sup>7</sup>, involucrando en la actualidad a todos los sectores implicados en los modernos sistemas de producción.

Pese a que el trabajo en horarios nocturnos puede remontarse hasta la Prehistoria, planteándose diversas hipótesis sobre el mismo<sup>8</sup>, es difícil encontrar referencias bibliográficas de contenido relevante. Uno de los referentes históricos más antiguos es el libro *De Re Metallica*, de Georgius Agrícola de 1556<sup>9</sup>, en el que aparece una importante referencia hacia los turnos de trabajo empleados en la minería. La segunda referencia histórica a tener en cuenta es *De Morbis Artificum Diatriba* de Bernardino Ramazzini de 1713<sup>10</sup>, autor que describe enfermedades de origen profesional, interesándonos en particular las asociadas a los panaderos.

El trabajo nocturno ha existido en todas las civilizaciones y abarcaba (como sigue abarcando en la actualidad) muy diversos ámbitos laborales. Sin embargo, podemos afirmar que se inicia el trabajo en horarios nocturnos a nivel industrial cuando comenzó a emplearse de manera masiva la luz artificial por incandescencia, inventada por Thomas Alva Edison en 1879. Dicha innovación tecnológica proporcionó la luminosidad necesaria para poder reproducir en horarios nocturnos cualquier actividad laboral realizada durante el día, o bien prolongar la diurna de manera individual o colectiva las horas que hiciesen falta, en cualquier sector laboral que necesitase un incremento en la duración de la jornada y/o de la producción en general, con todas las ventajas e inconvenientes que supone. Antes del uso industrial de la luz artificial, la jornada laboral se limitaba a las horas de luz natural y solía durar entre 8-10 horas

diarias en invierno, mientras que en verano las jornadas alcanzaban las 16-18 horas en jornada continua <sup>11</sup> realizadas incluso por los niños hasta el año 1842.

La progresiva reducción del tiempo de trabajo se realizó entre finales del siglo XIX y principios del XX, debido a las protestas laborales de los movimientos obreros, que se enfrentaban a los intereses políticos y empresariales de la época <sup>2</sup>.

En Inglaterra, se intentó reducir el tiempo de trabajo a 10 horas diarias en 1854, aunque sin éxito; no obstante, se consiguió que la jornada acabase los sábados a las dos de la tarde, tradición que ha perdurado hasta nuestros días como la “semana inglesa de trabajo”. Años más tarde, en 1871, se consigue una jornada de 9 horas diarias para las industrias del metal y en 1874 se alcanza una jornada de 56 horas semanales en las fábricas textiles. En Francia se consigue un máximo de 10 horas diarias de trabajo en París y de 11 horas para el resto de sus provincias en 1848, aunque dicha reducción no se llevó a la práctica al quedar fijada poco después en 12 horas diarias <sup>9</sup>.

El efecto de las reducciones en Inglaterra, lejos de cumplirse por imperativo legal y modificar así una férrea organización horaria del trabajo, fortaleció aún más la existencia del turno nocturno en las grandes empresas (p.e., fundiciones), mientras que la duración de la jornada diaria permanecía ajena a los controles e inspecciones. De hecho, en Inglaterra se llegaron a sobrepasar las 80 horas individuales semanales en determinados sectores industriales (p.e., metalurgia), cuando el límite estaba establecido en un máximo de 63 horas (9 horas diarias) <sup>9</sup>.

En 1904 se implantó el descanso dominical en España (Ley de 3 de marzo). Más tarde, en 1906, se adopta el domingo como día de descanso general en Francia, legislándose en el mismo año las 8 horas diarias de trabajo, recorte que llegó posteriormente a España en 1919 (Real Decreto de 3 de abril) <sup>12</sup>.

Por su parte la evolución técnica de la maquinaria industrial aceleró el desarrollo empresarial, causando un elevado aumento de la producción y un progresivo abaratamiento de los precios debido a la reducción de costes (p.e., textil y química), repercutiendo en el consumo masivo de numerosos productos antes poco accesibles a la mayoría de la población.

Las reformas laborales fueron sucediéndose con rapidez para absorber las demandas obreras y sindicales, mientras que las cifras de trabajadores nocturnos y rotativos eran cada vez mayores. Sin embargo, la evolución cualitativa real del trabajo nocturno y rotativo fue muy escasa, por no decir nula. En este sentido, uno de los revulsivos más potentes lo constituyó el mayor conflicto armado de la Historia contemporánea: La II Guerra Mundial (1939-1945). Durante la misma, el trabajo a turnos y los criterios de selección, dirección y gestión de los recursos humanos tuvieron una oportunidad histórica para poder demostrar a gran escala su eficiencia e importancia tanto en el ámbito civil como en el militar <sup>13, 14</sup>. Curiosamente, dicha contienda también fue un punto de vital importancia para la liberación laboral de las mujeres<sup>15</sup>.

En España, el 5% de las personas ocupadas son trabajadores nocturnos permanentes, mientras que el 20% realiza trabajos que requieren rotación de turnos, representando en la práctica más de dos millones y medio de personas <sup>16</sup>. Mientras tanto, en Europa, atendiendo a los datos de la Fundación Europea para la Mejora de las Condiciones de Vida y Trabajo, más de 18 millones de personas realizan turnos rotativos, mientras que seis millones realizan la jornada laboral nocturna permanente <sup>17</sup>. Por ello, debido a su importancia económica, sociolaboral, familiar e individual, el trabajo nocturno y rotativo suscita un creciente interés <sup>18</sup> sobre todo para la mejora de la calidad de vida de los trabajadores en todos sus ámbitos.

## **1.2 ENFERMEDADES Y DESÓRDENES ASOCIADOS A LA CRONODISRUPCIÓN POR TRABAJO A TURNOS**

El trabajo a turnos que incluye la noche, exige a los empleados trabajar en horarios que perturban sus vidas debido a la desincronización biológica y social que sufren cada día; causando los SWD (del inglés, shift work disorders), más conocidos como trastornos asociados al trabajo.



Para Bartin y Folkard, estos problemas asociados al trabajo nocturno pueden enfocarse de una manera dual: a) desde la organización, centrándonos en los aspectos laborales más relevantes, y b) desde los intereses del trabajador.

A corto plazo, estos cambios temporales interfieren con la fisiología (alteraciones de los ritmos circadianos como el de temperatura, el ciclo de sueño/vigilia, etc.), con la eficiencia en el trabajo (disminuye la alerta, y aumenta la somnolencia diurna, los errores y el número de accidentes laborales), así como también con las relaciones familiares y sociales; mientras que a largo plazo, suponen diversos riesgos para la salud, que incluyen desde problemas gastrointestinales, a trastornos cardiovasculares y otras enfermedades como el cáncer <sup>19</sup>.

### 1.2.1 Cáncer

La evidencia a favor de la relación de asociación entre el trabajo a turnos y el cáncer es tan alta que en 2007, un grupo de trabajo de expertos convocado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer o IARC) concluyó que "el trabajo a turnos que implique disrupción circadiana es probablemente carcinogénico en humanos" y lo incluyó en el grupo 2A, lo que significa que existen pruebas limitadas de la carcinogenicidad del trabajo por turnos que implique trabajo nocturno en humanos pero que sí existen suficientes evidencias en animales de experimentación <sup>20</sup>.

Sin embargo, el trabajo a turnos o la privación de sueño no puede ser la causa directa del cáncer. Por tanto, parece que existe otra causa. Una hipótesis que va cobrando fuerza, postula que el aumento de la exposición a la luz durante las horas de trabajo de la noche disminuye la secreción de melatonina. Ésta es una hormona secretada por la glándula pineal durante la fase oscura y se suprime cuando una persona se expone a la luz, incluyendo la luz artificial; cómo explicábamos anteriormente. Así el patrón de secreción de melatonina y su relación con otros ritmos fisiológicos están alterados en trabajadores a turnos que incluye la noche. Pero esta hormona también tiene un efecto protector directo contra el cáncer, ya que puede inhibir el crecimiento de células metastásicas. Por otra parte, no parece que todos los tipos de cáncer

estén vinculados al trabajo a turnos, esta relación parece centrarse en el cáncer de mamá, próstata y colo-rectal.<sup>19</sup>

Hasta el momento, han sido tres los mecanismos enunciados como posibles responsables del aumento del riesgo de sufrir dichas enfermedades; la desincronización circadiana, la privación parcial de sueño crónica y la supresión, inducida por la luz, de la síntesis de melatonina durante los turnos de noche<sup>19</sup>. Sin embargo, los individuos difieren en cuanto a la forma de tolerar el trabajo a turnos, presentando distintos efectos sobre el sueño y otros parámetros de salud. Así, encontramos distinta tolerancia en función de los siguientes factores: género, edad, personalidad, cronotipo matutino o vespertino (según su preferencia por ir a la cama y levantarse temprano o tarde, respectivamente), flexibilidad, es decir, capacidad para dormir y trabajar en horas no comunes y la resistencia frente a factores de estrés. Por lo que sería conveniente tener en cuenta estos factores para la programación de turnos de trabajo, rutinas de trabajo y tratamiento clínico<sup>19</sup>.

Todo lo anterior, se traduce en problemas de salud que generan un alto coste económico y social para el individuo, la empresa y la sociedad. Sin embargo, la tolerancia y el impacto del trabajo a turnos, dependen de muchas variables, como son el propio turno de trabajo actual, los años trabajados en turno nocturno, las condiciones sociales, las cargas familiares, las estrategias de afrontamiento o la edad.

Así pues, la edad crítica para el aumento de la intolerancia al trabajo a turnos con noches y a los turnos largos, como los de 12 h, parece situarse en torno a los 45 - 50 años. Con el envejecimiento se hace más difícil reajustar los ritmos circadianos al trabajo nocturno y aumentan las alteraciones del sueño (aumenta su fragmentación y se reduce su duración, con el consiguiente aumento de la somnolencia durante las horas de vigilia). La dificultad para un ajuste circadiano adecuado se debe a diversos factores, entre los que se encuentra un debilitamiento del sistema circadiano como consecuencia de los cambios moleculares y funcionales en el núcleo supraquiasmático que lo hace menos sensible a sincronizadores ambientales, como la luz, y una tendencia hacia el avance de fase y la matutinidad<sup>19</sup>.

Hay evidencias que sugieren que la vigilancia y rendimiento de los trabajadores de más edad, dependen más del componente homeostático del sueño (es decir, la duración del período desde la vigilia anterior) que del componente circadiano, en comparación con trabajadores más jóvenes.

## 1.3 DESINCRONIZACIÓN CIRCADIANA

### 1.3.1 El reloj biológico

En cuanto a la regulación del sueño, se dice que hay dos componentes: un componente circadiano, donde los seres humanos dormimos más de noche que de día y tiene que ver principalmente con los ciclos de luz-oscuridad, lo que favorece la producción de algunas hormonas que nos ayudan a dormir como es el caso de la melatonina; pero también se habla de un componente dinámico relacionado fundamentalmente con favorecer procesos de regeneración de tejidos y la reposición de moléculas intracelulares; este es un proceso que se acumula a lo largo del día y cuando llega a cierto nivel hace más probable que nos durmamos.<sup>21</sup>

El sistema de cronometraje circadiano, proveniente del latín circa diem que significa “alrededor de un día”<sup>22</sup>, se compone de un reloj auto-sostenido circadiano, situado en el SNC del hipotálamo, así como relojes circadianos en tejidos fuera del SNC.

La expresión rítmica de genes reloj durante los ciclos de luz-oscuridad se ha descrito en algunas regiones del cerebro implicadas en la cognición, el afecto y las vías de excitación incluyendo el área prefrontal, corteza parietal y cingulada, amígdala, putamen, núcleo caudado, núcleo accumbens, hipocampo, el área tegmental ventral, y el hipotálamo dorsomedial<sup>23</sup>.

Aí pues, el SNC regula el ritmo circadiano de la hormona melatonina; la cual, una vez secretada por la glándula pineal, inicia una cascada de eventos fisiológicos que son promotores del sueño en los seres humanos. La unión de la melatonina a sus receptores en el SNC, reduce las tasas de disparo neuronales; formulándose ésta, como la hipótesis central que explicaría como la melatonina calma las señales de excitación circadianas cerebrales y por lo tanto, promueve el sueño.

La melatonina y los agonistas de su receptor, también afectan a otros sistemas fisiológicos que promueven el sueño, tales como la reducción de la temperatura corporal central y el aumento del calor periférico. Además, el SNC puede modular la cognición a través del control del ritmo circadiano de la temperatura corporal. A su vez, el SNC también puede modular la vigilia y el sueño a través de la modulación circadiana de citoquinas inmunes promotoras del sueño <sup>24</sup>.

Las células que producen serotonina y NA se llaman REM off, y están más activas durante la vigilia y el sueño no REM. Las neuronas colinérgicas (REM on), se encuentran más activas durante el sueño REM. En cuanto a las neuronas REM off, están más activas cuando estamos despiertos y son las primeras que se activan cuando empezamos a dormir. Estas van a estar inhibiendo las REM on, cuanto más tiempo pasen activas, el neurotransmisor que liberan va a inhibirlas. Aproximadamente a los 70 minutos estas neuronas disminuyen su actividad y las REM on, que liberan Acetilcolina, se empiezan a activar y éstas se encargan de mantener su propia actividad y al mismo tiempo estimulan a las REM off, ciclo que se mantiene durante todo el sueño <sup>23</sup>.

### **1.3.2 Evaluación del estatus del sistema circadiano en trabajadores a turnos**

Así pues, para encontrar respuestas concluyentes a los problemas generados por el trabajo a turnos se hace necesario objetivar, las alteraciones del ritmo circadiano. Sin embargo, la monitorización del estado del sistema circadiano en humanos tiene el inconveniente de que el marcapasos principal que regula los ritmos circadianos, el Núcleo Supraquiasmático (NSQ),

se localiza en una zona profunda del cerebro, por lo que para determinar su funcionalidad son necesarias medidas indirectas de actividad, funciones fisiológicas o niveles hormonales (los llamados ritmos circadianos marcadores) <sup>19</sup>. Además, a la hora de analizar las consecuencias del trabajo a turnos, existe la dificultad añadida de la gran heterogeneidad de tipos de turnos, y de factores incluidos en los estudios, así como los mecanismos fisiológicos y patológicos que se consideran.

Tomado como ejemplo lo que ocurre en los hospitales del Sistema Nacional de Salud en España, los turnos de trabajo más comunes incluyen:

- Turno fijo: Son horarios laborales en los cuales se realiza siempre un turno de mañana (M), de tarde (T) o de noche (N).
- Turno fijo con noches: Son horarios laborales en los cuales se realiza siempre un turno de mañana o de tarde y una semana de noche.
- Turno fijo de 12 horas: en este caso se realiza siempre un turno de 12 horas durante el día o la noche cada 48 horas.
- Turno antiestrés: Los horarios laborales se organizan alternando los turnos de mañana, tarde y noche en la misma semana.
- Turno rotatorio completo: El horario laboral implica turnos de mañana, tarde y noche de forma rotatoria, ya sea con cadencia establecida o no. No obstante, lo más habitual es que las rotaciones de turno tengan periodicidad semanal.

En la mayoría de estudios, los trastornos circadianos producidos por el trabajo a turnos se han evaluado principalmente mediante la técnica de la Actigrafía (determinación de la cantidad de movimientos que realiza el sujeto a lo largo del día medidos en la muñeca), o bien mediante métodos subjetivos como son los cuestionarios de calidad de sueño y de estados de ánimo. No obstante, recientemente el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia ha propuesto el uso del ritmo circadiano de temperatura de la piel de la muñeca como indicador del estado del sistema circadiano en humanos <sup>19</sup>. Este ritmo es el resultado de la actividad del NSQ sobre el balance entre activación simpática y parasimpática de los vasos sanguíneos de

la piel, y guarda una estrecha relación con el patrón de sueño. Además, se puede obtener información más completa del funcionamiento del reloj biológico del sujeto por integración con otros ritmos entre los que se incluyen la actividad locomotora, posición corporal, la luz recibida y la temperatura ambiental. Todos ellos se registran mediante monitorización circadiana ambulatoria durante 7-10 días con la ayuda de un dispositivo multicanal constituido por cinco sensores: tres integrados en un reloj de pulsera (temperatura corporal, luz y temperatura ambiental) y otros dos en un brazalete (actividad y posición) <sup>19</sup>.

En cualquier caso, para determinar el grado de cronodisrupción en trabajadores a turnos, es necesario modificar los procedimientos clásicos de análisis de ritmos, basados únicamente en el análisis de la onda media de toda la semana y tener en cuenta las diferencias de los ritmos día a día considerando cuando se trata de días laborables y no laborables, para así poder discriminar cuando la alteración es debida al propio turno y cuando se debe a un estilo de vida irregular no asociado a los cambios nocturnos <sup>19</sup>.

## **1.4 FISIOLÓGÍA Y CRONOBIOLOGÍA DEL SUEÑO**

El control del sueño y vigilia va a depender de la modulación del tálamo y de la corteza, principalmente por el tronco encefálico. En el tronco encefálico, está el sistema reticular activador, compuesto por porciones activadoras e inhibidoras <sup>23</sup>.

La porción inhibidora está formada por neuronas serotoninérgicas; las cuáles cuando se activan van a aumentar la disposición de serotonina hacia la corteza. Este sistema está conformado por los núcleos del tallo, la corteza y el tálamo, aunque también se desencadenan conexiones descendentes hacia la médula. La activación del núcleo preóptico medial y el área preóptica ventrolateral del hipotálamo conduce a la liberación de GABA que disminuye la actividad de los sistemas de vigilia ascendentes. Paralelamente, algunas citocinas proinflamatorias liberadas por las células inmunes también se han visto aumentadas con la

pérdida del sueño, las cuáles desempeñan un importante papel en la promoción del proceso de sueño natural y se asocian con el estado de somnolencia excesiva <sup>23</sup>.

Por otra parte, en la porción activadora, el principal neurotransmisor que se va a liberar es la acetilcolina, siendo liberada hacia porciones superiores (corteza) y hacia porciones inferiores (médula espinal). En cuanto a la localización del sistema reticular activador, se dice que está a nivel de puente, bulbo llegando a rozar al mesencéfalo. El componente excitatorio está ubicado en una posición más rostral y el inhibitorio es más caudal. En líneas generales, de toda la zona se producen proyecciones difusas hacia tálamo y corteza <sup>23</sup>.

La formación reticular tiene una vía donde se comunica hacia la corteza. Hay una vía ventral y una vía dorsal. La vía ventral incluye el tallo cerebral propiamente, la porción más anterior y la vía dorsal incluye principalmente el tálamo, donde interactúa con alguno de los núcleos de los ganglios basales. El efecto a nivel de la corteza es estimular la actividad cortical, pero esta actividad cortical también va a activar la formación reticular, por lo que se dice que actúa como un sistema de retrocontrol positivo <sup>24</sup>.

Así pues, los principales neurotransmisores que actúan en la formación reticular son <sup>21</sup>:

- Noradrenalina, producida en el locus coeruleus.
- Acetilcolina, en el núcleo tegmental pedúnculo pontino y en el mesencéfalo basal.
- Histamina, en el núcleo tuberomamilar
- Dopamina, en la sustancia negra y el área tegmental ventral.
- Glutamato, que se produce de forma más difusa.

A nivel de la porción anterior del hipotálamo hay un grupo de neuronas que reciben el nombre de sistema Orexina-Hipocretina. Las orexinas del hipotálamo anterior nos mantienen despiertos ya que estimulan la liberación de noradrenalina, serotonina e histamina. Se habla entonces de un sistema de flip flop que funciona como un sube y baja, de modo que cuando los niveles de estos neurotransmisores están altos, estamos despiertos; pero estas áreas van a inhibir al área preóptica ventrolateral. Si por el contrario aumenta la actividad del área preóptica ventrolateral se van a inhibir los productores de noradrenalina, serotonina e histamina y vamos a estar dormidos, esto se da gracias al aumento en la producción de

Acetilcolina que inhibe las neuronas productoras de mono-aminas, por lo que disminuyen las señales que son mandadas al tálamo y corteza, lo que favorece que nos durmamos<sup>23</sup>.

Se cree que la adenosina, sustancia que se va produciendo de forma proporcional a la cantidad de ATP que se consume, es una de las más implicadas en el sueño. Va a actuar sobre receptores A2A y A1; principalmente sobre los primeros, produciendo sueño, sin embargo estos receptores se pueden bloquear con cafeína<sup>24</sup>.

### 1.4.1 Patrones del sueño

Se dice que los seres humanos debemos dormir alrededor de 7-8 horas al día. Gracias al sueño se dan procesos de regeneración de tejidos, restituciones inmunológicas, e incluso procesos como el aprendizaje y la memoria se consolidan durante el sueño<sup>22</sup>.

Cuando se duerme se entra primero en sueño no REM y luego en sueño REM. Todo este periodo dura aproximadamente 90 minutos. Los primeros 70-80 min son de sueño no REM y tiene 4 estados y los últimos 10-20 son de sueño REM. Después de cada ciclo hay un periodo que dura aproximadamente 5 min en el que casi estamos despiertos y después empieza de nuevo el ciclo. En los adultos el tiempo de sueño REM es menor que el de los niños. Con el paso de los ciclos de sueño, se van a tener periodos 3 y 4 más pequeños y el sueño REM va a ser mayor. Si los periodos de despertar son más largos, vamos a tener un sueño menos reparador<sup>21</sup>.

Durante la etapa de vigilia y la de sueño REM, se registra contracción muscular, mientras que esta es menor durante el sueño no REM. Podemos detectar las sensaciones externas principalmente cuando estamos despiertos, durante el sueño no REM, no se perciben sensaciones externas y cuando estamos en sueño REM, las sensaciones son internamente generadas. El pensamiento es lógico en el momento en que estamos despiertos, al igual que en el sueño no REM, mientras que en el sueño REM tenemos pensamientos ilógicos<sup>25</sup>.



El patrón de sueño cambia a lo largo de la edad, los niños tienden a dormir más tiempo y es alrededor de los 20 años cuando el sueño se estabiliza hasta después de los 60 años, momento en el que el tiempo de sueño empieza a disminuir. Una persona de 80 años va a pasar más tiempo en la cama pero va a dormir menos, el sueño REM, no se modifica de forma significativa, lo que si disminuye son los estadios más profundos del sueño no REM (3 y 4). Aumenta la latencia de sueño (se tarda más tiempo en quedarse dormido), aumenta el tiempo en sueño 1 y 2, y también va a aumentar el número de despertares. Disminuye el tiempo total de sueño, la eficacia del sueño, así como el sueño REM y su latencia (aparece antes) <sup>21</sup>.

#### **1.4.2 Alteraciones del ciclo del sueño**

Los problemas de sueño son bastante frecuentes entre los trabajadores nocturnos, oscilando entre el 50% y el 66% de trabajadores de turnos rotativos, frente a un escaso y reducido intervalo del 5.2% al 11% de los trabajadores diurnos fijos. Hay constancia de que en el incremento de dichos porcentajes intervienen decisivamente los años de antigüedad en el trabajo nocturno. Estos problemas son mucho mejor identificados por los trabajadores nocturnos cuando éstos se decantan posteriormente por un trabajo diurno fijo, debido a los problemas para conciliar el sueño y despertarse temprano <sup>26</sup>.

En ocasiones los problemas del sueño no obedecen a un desorden patológico determinado, sino que consisten en una pérdida efectiva tanto en la duración como en la calidad del mismo, debido a condicionantes sociales y familiares <sup>21</sup>.

## 1.5 MARCO LEGAL NACIONAL Y EUROPEO

El trabajo nocturno, al menos en cuanto a número de publicaciones de contenido legal sobre el mismo, ha suscitado escaso interés, aunque hay autores que le prestan una particular atención <sup>27</sup>.

La regulación actual del trabajo nocturno y rotativo en España se encuentra contenida en la sección 5ª, art. 36, del Real Decreto Legislativo 1/1995 de 24 de marzo, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores, desglosado de manera amplia en cinco apartados, de los cuales se cita a continuación el contenido más relevante:

- Artículo 36.1: “(...) se considera trabajo nocturno el realizado entre las 10 de la noche y las 6 de la mañana (...). La jornada de trabajo de los trabajadores nocturnos no podrá exceder de ocho horas diarias de promedio, en un período de referencia de 15 días (por lo general, entre las 22:00 y las 6:00). Dichos trabajadores no podrán realizar horas extraordinarias.
- Artículo 36.1 (continuación): “Se considerará trabajador nocturno a aquel que realice normalmente en período nocturno una parte no inferior a tres horas de su jornada diaria de trabajo, así como a aquel que se prevea que puede realizar en tal período una parte no inferior a un tercio de su jornada de trabajo anual”.
- Artículo 36.2: “El trabajo nocturno tendrá una retribución específica que se determinará en la negociación colectiva, salvo que el salario se haya establecido atendiendo a que el trabajo sea nocturno por su propia naturaleza o se haya acordado la compensación de este trabajo por descansos”.
- Artículo 36.3: “Se considera trabajo a turnos toda forma de organización del trabajo en equipos según la cual los trabajadores ocupan sucesivamente los mismos puestos de trabajo, según un cierto ritmo, continuo o discontinuo, implicando para el trabajador la necesidad de prestar sus servicios en horas diferentes en un período determinado de días o de semanas, (...) ningún trabajador estará en el de noche más de dos semanas consecutivas, salvo adscripción voluntaria”.

Conviene señalar, que por lo general se suelen identificar los trabajos por turnos con aquellos realizados fuera del horario laboral normal comprendido entre las siete de la mañana y las seis de la tarde, y que en la práctica permite suponer, evidentemente, la realización de la actividad laboral en un turno nocturno partido o incluso completo; pero también puede significar la realización de turnos especiales y/o una combinación mixta de las diferentes posibilidades<sup>28</sup>. En este sentido, si bien existen cambios de turnos que no siempre implican la realización del turno nocturno (debido a que en ocasiones los turnos únicamente son los de mañana y los de tarde), a todos los efectos podemos considerar que la rotación sí incluye la realización total o parcial del turno nocturno<sup>28</sup>. Los turnos de mañana, tarde y noche también son denominados primer, segundo y tercer turno de trabajo, respectivamente.

- Artículo 36.4: “Los trabajadores nocturnos deberán gozar en todo momento de un nivel de protección de salud y seguridad adaptado a la naturaleza de su trabajo (...) los trabajadores nocturnos a los que se le reconozcan problemas de salud tendrán derecho a ser destinados a un puesto de trabajo diurno que exista en la empresa y para el que sean profesionalmente aptos (...)”.

- Artículo 36.5: “(...) atenuar el trabajo monótono y repetitivo en función del tipo de actividad y de las exigencias en materia de seguridad y salud de los trabajadores (...) deberán ser tenidas particularmente en cuenta a la hora de determinar los períodos de descanso durante la jornada de trabajo”.

La Directiva 93/104/CE del Consejo de 23 de noviembre de 1993, relativa a determinados aspectos de la ordenación del tiempo de trabajo, contiene las bases legales específicas del trabajo nocturno y a turnos en la Comunidad Económica Europea. Dicha normativa fue modificada por la sentencia C84/64 de 1996, que eliminó el párrafo segundo del artículo 5º de la misma, relativo al descanso semanal. Se establece en la sección III las condiciones de la duración máxima del trabajo nocturno (art. 8), la evaluación de la salud y el traslado de los trabajadores nocturnos al trabajo diurno en caso de enfermedad relacionada con el turno (art. 9), las garantías estatales del trabajo nocturno (art. 10), información empresarial a las instituciones estatales del empleo regular de trabajadores nocturnos (art. 11) y la protección especial en materia de seguridad y de salud (art. 12). Algunos artículos de la Directiva 93/104

son modificables mediante los respectivos acuerdos sindicales, en nuestro caso, el art. 8º es el único referente al trabajo nocturno que está sujeto a modificaciones sindicales.

## **1.6 JUSTIFICACIÓN**

Como veíamos en todo lo anterior, el sueño juega un papel vital en nuestras vidas, produciendo una gran variedad de perturbaciones a nivel sistémico si el mismo es inadecuado.

El trabajo por turnos y el trabajo nocturno conllevan un incremento de cambios tanto a nivel biológico, familiar y social. Actualmente más de un 20% de la población europea como veíamos anteriormente, se encuentra inmersa en trabajo a turnos que incluyen las noches. A causa de esta situación, los trabajadores son propensos a sufrir distintos trastornos asociados al trabajo a turnos, entre los que se encuentra el cáncer.

Del número total de fallecimientos por cáncer en personas mayores de 15 años, se estima que al menos un 4% de estas tienen su origen en una exposición en el trabajo; suponiendo sólo en España unos 2000 fallecimientos.

## **1.7 OBJETIVOS**

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo principal identificar evidencias sobre la relación entre el trabajo a turnos y/o nocturno y el riesgo añadido de padecer cáncer.

## **2. MATERIAL Y MÉTODO**

Se ha realizado una revisión bibliográfica con el fin de encontrar la evidencia científica disponible sobre la asociación entre el trabajo a turnos y/o nocturno y el riesgo añadido de padecer cáncer, para lo cual hemos elegido la modalidad de revisión narrativa.

La búsqueda de evidencia se llevó a cabo en las bases de datos Pubmed, Google Académico, Scielo y Biblioteca Virtual de la Salud.

Las palabras claves empleadas fueron: trabajo por turno, trabajo nocturno, cáncer, shift work, night work, work Schedule tolerance, combinándolas para formular las distintas cadenas de búsqueda con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Si bien en un principio prestamos especial atención a los artículos en castellano, ante la falta de evidencia en dicho idioma ampliamos la búsqueda incluyendo en nuestra revisión artículos en inglés, excluyendo de la misma toda aquella evidencia que no se ajustase a los idiomas citados.

Una vez seleccionados los títulos y resúmenes de los artículos, se evaluaron de forma independiente dirimiéndose las controversias mediante revisión sobre la pertinencia de su inclusión en nuestra revisión.

## **3. RESULTADOS / DISCUSIÓN**

Son varios los estudios que desde antaño, han investigado la relación existente entre el trabajo a turnos, incluyendo las noches y el cáncer.

Hansen informó de un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado a la exposición del trabajo por turnos (sobre todo en mujeres que trabajan en la hostelería o como auxiliares de vuelo) tras un estudio de gran tamaño (más de 6000 casos) desarrollado en Dinamarca <sup>29</sup>.

Davis et al. revelaron un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que trabajan en turnos nocturnos <sup>30</sup>, y Schernhammer et al. <sup>31</sup> informaron de resultados similares en enfermeras que trabajaban en turnos rodados.

Posteriormente, Schernhammer et al., extendieron su trabajo a considerar los efectos de nuestro estudio sobre otros tipos de cáncer, lo que les llevó a encontrar un aumento del riesgo de cáncer colorrectal asociado a trabajar durante la noche y en turno rodado, en un grupo de enfermeras participantes en el estudio <sup>32</sup>.

De forma más indirecta, se observó un mayor riesgo de cáncer de mama entre las azafatas <sup>33</sup>, <sup>34</sup> y los operadores de radio y telégrafos noruegos <sup>35</sup>. Del mismo modo, numerosos estudios han encontrado mayor incidencia de cáncer de próstata entre los pilotos de líneas aéreas <sup>36-43</sup>, bomberos <sup>39, 44, 45</sup>, los profesionales sanitarios <sup>39,45</sup> y la policía y fuerzas del orden <sup>39,45</sup>. Conforme avanzamos en el tiempo los resultados parecen repetirse, así pues Megdal SP, Kroenke CH et al. tras una revisión sistemática y metanálisis llegaron a afirmar que los estudios sobre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama mostraban de forma colectiva un mayor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres. <sup>46</sup> Para Kolstad estos resultados se repetían si hablábamos del cáncer de mama, pero la evidencia se reducía hasta resultar insuficiente para el cáncer de próstata, el cáncer de colon y el cáncer en general. <sup>47</sup> Leonardi, G. C., Rapisarda, V. et al llegaron a conclusiones similares sugiriendo que existe una asociación entre el trabajo nocturno y el desarrollo del cáncer de mama en los países occidentales. <sup>48</sup> Poco después, Jia Y et al. realizaron una revisión sistemática sobre la asociación entre el trabajo nocturno y el desarrollo del cáncer de mama, encontrando una asociación positiva entre ambos. <sup>49</sup> Wang et al. también realizaron una revisión sistemática sobre la asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama, seleccionando 10 estudios. Un metanálisis de todos estos estudios indicó un aumento significativo en el riesgo de desarrollo del cáncer de mama. <sup>50</sup>

Todos los estudios anteriores recogen ocupaciones que por lo general requieren el trabajo a turnos incluyendo las noches (Tabla 1); lo que se corresponde con los datos obtenidos en la VII Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (VII ENCT) realizada en 2011, con una muestra de 8.892 trabajadores de las distintas actividades económicas de todo el territorio

nacional, donde uno de los factores analizados fue el trabajo nocturno. Si nos centramos en los resultados por ocupaciones, percibimos que el personal de defensa y seguridad con un porcentaje del 24,6 realiza un trabajo nocturno de al menos tres horas laborables entre las diez y las seis de la mañana, en segundo lugar se encuentra ocupado el personal sanitario con un 13,4% frente al resto de sectores.<sup>5</sup> (Tabla 3).

En conjunto, estos hallazgos proporcionan evidencia suficiente del mayor riesgo de padecer cáncer que padecen las personas que trabajan a turnos rodados y durante la noche. Ahora pues, precisamos de estudios adicionales para definir de forma más concreta qué aspectos del trabajo nocturno son los responsables de los mayores riesgos observados.

Clave en la regulación del reloj circadiano es la glándula pineal, que a diario proporciona una “señal” hormonal de forma sincronizada al ciclo de luz-oscuridad. La melatonina por su parte, parece estar implicada en la regulación de la función gonadal en la que influye el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.<sup>51</sup> La disminución de la concentración de melatonina circulante (como la producida por la interrupción circadiana), puede dar lugar al aumento de la liberación de las gonadotropinas de la pituitaria, estimulando así la testosterona testicular o la producción y liberación de estrógeno ovárico. Por el contrario, el aumento de secreción de melatonina parece estar influido por las fluctuaciones en los esteroides gonadales. Por lo tanto, a través de su control sobre la producción de hormona gonadal, la melatonina puede tener un efecto inhibitor sobre la aparición de tumores hormonedependientes.

Así pues, la melatonina también puede tener un efecto más directo sobre el desarrollo de cáncer. Inhibidores del crecimiento y las propiedades de la melatonina oncostática, han sido bien descritos desde antaño. Un número de estudios in vitro informaron de una reducción en el crecimiento de las células y / o tumores de mama malignos<sup>52-56</sup>, de próstata<sup>57-62</sup> y otros<sup>63-67</sup> por dosis farmacológicas y fisiológicas de melatonina. (Tabla 2).

En línea de lo anterior, son varios los estudios llevados a cabo en Seattle para investigar los efectos de los diferentes factores que pueden alterar el ritmo circadiano y alterar así, la producción nocturna de melatonina y de las hormonas reproductivas, de relevancia para la

etiología del cáncer de mama. Uno de estos estudios, consistía en una serie de casos y controles empleando sujetos con cáncer de mama; diseñado para determinar si la exposición a la luz durante la noche, de los campos magnéticos de frecuencia industrial residencial aumenta el riesgo de cáncer de mama en las mujeres <sup>30</sup>. Los casos de cáncer de mama (n = 813) de entre 20-74 años de edad, fueron diagnosticados entre noviembre de 1992 y marzo de 1995. Los controles (n = 793) fueron identificados por la marcación de dígitos al azar y emparejados a los casos por grupos de edad de 5 años. Emplearon una entrevista personal para recopilar información sobre los hábitos de sueño y el entorno de iluminación del dormitorio durante los 10 años previos al diagnóstico. En resumen, los hallazgos indicaron que: el riesgo de cáncer de mama fue mayor entre los sujetos que con frecuencia no dormía durante la noche cuando los niveles de melatonina son por lo general más elevados (OR = 1,14 por cada noche por semana, IC del 95% = 1.01- 1.28) y a su vez el riesgo de cáncer de mama se incrementa al aumentar el número de años con un patrón de sueño en el que el sujeto con frecuencia (3 o más noches / semana) no durmió durante el período de la noche; lo que supone un aumento de más del doble en el riesgo (OR = 2,3; IC del 95% = 1.2 a 4.2), y que sigue incrementándose de forma progresiva con el aumento de los años y turnos nocturnos por semana.

Como continuación de lo anterior, en modelos de roedores, se propuso la pinealectomía para mejorar el crecimiento del tumor <sup>68</sup>, así como la administración de melatonina exógena, basándose en la hipótesis que defienden la capacidad de la misma para detener la actividad oncótica <sup>69 - 73</sup> en diversos cánceres inducidos químicamente, así como en tumores por transmisión de virus en ratones <sup>74</sup>. En esta línea, se han propuesto una serie de mecanismos para explicar dicha actividad directa contra el cáncer: la melatonina puede tener actividad antimitótica por su efecto directo sobre la proliferación dependiente de hormonas a través de la interacción con receptores nucleares; que puede afectar al control del ciclo celular y puede aumentar la expresión de la p53, gen supresor de tumores.

Por otra parte, la exposición a la luz también se ha investigado en relación con el desarrollo del cáncer en animales de experimentación. En 1964, Jöchle informó que la aparición espontánea de tumores mamarios en ratones C3H-A aumentó con iluminación constante <sup>75</sup>.



Más tarde, Shah et al. informaron de que la luz constante acarrea un aumento inducido por DMBA de tumorigénesis mamaria en ratas <sup>76</sup>. Los animales expuestos a luz constante también mostraron una mayor actividad de síntesis de ADN en el tejido mamario, así como mayores niveles de prolactina circulante. La evidencia experimental sugiere que la exposición a la luz durante el ciclo de oscuridad aumenta la progresión del cáncer <sup>77</sup> y que la luz tenue es tan eficaz en este sentido como la luz brillante y constante <sup>78</sup>.

Los estudios epidemiológicos de exposición a la luz nocturna en relación con el riesgo de cáncer son extremadamente difíciles de realizar. Un enfoque ha sido investigar si las mujeres invidentes, que por lo general no perciben la luz, tienen un riesgo reducido de cáncer de mama. El uso de más de 100.000 registros de altas hospitalarias en Estados Unidos, permitió identificar a mujeres con un diagnóstico primario de cáncer de mama y a un grupo de comparación de mujeres con accidente cerebrovascular o enfermedad cardiovascular. Entre el grupo de comparación, 0,26% resultaron profundamente ciegas, mientras que entre las mujeres con cáncer de mama, sólo el 0,15% eran invidentes <sup>79</sup>. Feychting et al. <sup>80</sup> informaron de hallazgos similares sobre la base de un estudio de cohortes en Suecia. Pukkala et al. <sup>81</sup> también apreciaron un menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres ciegas en Finlandia, aunque el riesgo de otros tipos de cáncer fue mayor, en contraste con el estudio sueco. En una extensión del estudio en Finlandia con el empleo de un año adicional, Verkasalo et al. <sup>82</sup> incluyeron los casos de cáncer de mama adicionales y ampliaron la definición de la discapacidad visual para incluir cinco categorías que consideraban desde un grado bajo de ceguera hasta la invidencia total. El índice de incidencia estandarizada se redujo de 1,05 en mujeres con problemas de visión de bajos a moderados a 0,47 en las mujeres con ceguera total, la disminución fue monótona y estadísticamente significativa. Recientemente, un informe de similares características llevado a cabo en Noruega, ofrece resultados similares. <sup>83</sup>

Dos de los estudios descritos anteriormente, incluyeron resultados con respecto al cáncer de próstata en los hombres. Feychting et al. encontraron una menor incidencia de cáncer de próstata entre los hombres invidentes, pero no entre los que padecían problemas de visión sin llegar a ceguera total <sup>80</sup>. Aunque el riesgo de cáncer de próstata no se redujo entre los hombres

con deficiencia visual o casi ciegos en el estudio realizado por Pukkala et al., no hubo casos de cáncer de próstata entre los hombres ciegos <sup>81</sup>. (Tabla 3)

Por otra parte, son varios los estudios que defienden la hipótesis de la existencia de una serie de genes influyentes en la regulación de los ritmos circadianos <sup>84</sup>. La familia de genes Período (Per) se presentan como central en este mecanismo, es el caso del gen hCLOCK. En línea de lo anterior, se han encontrado polimorfismos específicos en dichos genes, lo que se asocia con una serie de condiciones involucradas en el sueño, incluyendo la preferencia diurna (hCLOCK <sup>85</sup>, PER3 <sup>86</sup>); el síndrome de la fase retardada del sueño, la preferencia diurna extrema (PER3 <sup>87, 88</sup>) y el insomnio en los trastornos del estado de ánimo (hCLOCK <sup>89</sup>). De particular interés es una nueva prueba de que un polimorfismo del PER3 se asocia con el desarrollo de cáncer de mama <sup>90</sup> y una alteración en PER2 se ha demostrado que afecta en la respuesta de la supresión de tumores y daños en el ADN en ratones <sup>91</sup>. Por lo tanto, es probable que exista un componente genético que afecte a la capacidad de un individuo para adaptarse a la interrupción circadiana, resultante, entre otros motivos, de trabajar durante la noche. De ser así, ahora habría que investigar que genotipos son más o menos susceptibles a los efectos de los turnos de trabajo nocturno, incluyendo los efectos sobre la melatonina y las hormonas reproductivas, y por lo tanto, el riesgo de desarrollar cáncer relacionado con las hormonas como el de próstata o el de mama.

Con todo, los hallazgos anteriores evidencian la existencia de un factor, o serie de factores, presentes en la población y que afectan a la función pineal normal, provocando una reducción de los niveles de melatonina nocturnos, de modo que los métodos de campo y de ensayo empleados fueron capaces de detectar cambios en los niveles hormonales del tipo predijo.

## **4. CONCLUSIONES**

Teniendo en cuenta el marco teórico en general que fundamenta esta investigación, y en particular el objetivo de la misma, podemos afirmar que los resultados hallados, si bien no pretenden ser concluyentes, aportan una información valiosa, relevante y original en el estudio de los efectos de la nocturnidad laboral permanente y de la rotación de turnos.

En el año 2007, la IARC clasificó el trabajo nocturno como probable cancerígeno en humanos (Categoría 2<sup>a</sup>). Tanto la alteración del sistema circadiano como la reducción de la producción de melatonina, relacionada con la exposición a la luz durante el trabajo nocturno, siguen siendo las hipótesis más válidas sobre la relación causal del trabajo por turnos y el cáncer.

Los ritmos circadianos están presentes en numerosas funciones corporales, tales como: la regulación de la temperatura corporal, los corticosteroides, electrolitos, factores cardiovasculares, secreción de enzimas gástricas, componentes sanguíneos, fuerza muscular, estado de alerta, ánimo o la memoria tanto inmediata como a largo plazo. Así pues, la desregulación de dicho ciclo, puede producir alteraciones en los mecanismos anteriormente nombrados con la aparición de los consecuentes problemas de salud.

Así pues, encontramos la influencia como potencialmente modificadores del efecto de los siguientes factores: número de años en los que se realiza el trabajo nocturno, número de turnos nocturnos acumulados durante la vida laboral y número consecutivos de turnos nocturnos, evidenciándose una asociación significativa cuando son más de cinco años. Así pues, la duración del sueño, no se evidencia como factor potencialmente modificador del efecto.

De particular interés resulta la hipótesis formulada en los resultados sobre la existencia de un componente genético que afecte a la capacidad de un individuo para adaptarse a la interrupción circadiana; lo que abriría una nueva vía de investigación para concretar que genotipos son más o menos susceptibles a los efectos de los turnos de trabajo nocturno, con la

correspondiente repercusión sobre la melatonina y las hormonas reproductivas, y por lo tanto, el riesgo de desarrollar tumores hormonodependientes.

Para continuar la investigación sobre la asociación de cáncer y trabajos en turnos nocturnos es necesario seguir realizando estudios adicionales prospectivos de larga duración y de amplio tamaño muestral, en diferentes tipos de profesiones (hasta el momento la mayoría se han realizado en enfermeras), en diferentes etnias, definiendo de forma unitaria las características de los turnos de trabajo, aumentando la significación estadística y minimizando la posibilidad de sesgos (dieta, estilo de vida, etc.). Actualmente, las investigaciones se enfocan en dos aspectos: los niveles de iluminación reales que alteran la concentración de melatonina y los tipos de trabajo que tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer. En espera de estos resultados se considera relevante que el esquema de rotación por turnos se ajuste a las recomendaciones ergonómicas existentes. En la actualidad, existen diferentes cuestionarios para evaluar las diferencias en los ritmos circadianos entre los seres humanos y pruebas que identifican los efectos que los turnos pueden generar en los trabajadores.

Una de las funciones de los Servicios de Prevención es la labor preventiva del trabajador potencialmente en riesgo. La legislación española contempla las posibilidades de adaptación y apoyo al trabajador especialmente sensible a riesgos presentes en su puesto de trabajo en concordancia con sus condiciones físico y psicológicas personales.

Los costes de esta patología no solamente son personales sino a nivel colectivo y social presentan costes directos e indirectos en relación con la incapacidad temporal que se produce.

Recientemente en Dinamarca, primer país que considera el cáncer de mama como enfermedad profesional, han recibido indemnizaciones mujeres que habían desarrollado cáncer de mama y habían trabajado en turnos nocturnos durante al menos 20 años.

## **5. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gago López MM, Otero López C, Calvo Alonso J, Carracedo Martín R, Bouzada Rodríguez AL, Otero López. El trabajo a turnos. Una realidad en la vida y la salud de las enfermeras. 2013; 10:64.
2. Aizpuru M. y Rivera A. Manual de historia social del trabajo. Madrid: Siglo XX. 1994.
3. World Health Organization. Entornos saludables: 1. Fundamentos y Modelo de la OMS. Contextualización, Prácticas y Literatura de apoyo. 2015.
4. Kurt Straif MD. Shift-work and cancer. The IARC Monographs: Exposure assessment and new results. 2009; 98.
5. Almodóvar A, Pinilla FJ, Galiana L, Hervás P. Exposición a riesgos en el trabajo. Principales resultados de la VII Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (VII ENCT). Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2011.
6. Carro Igelmo JA. Historia social del trabajo. Barcelona: Bosch. 1986.
7. Dupré J, Gagnier R. A brief history of work. Journal of Economic Issues. 1996; 30:553-560.
8. Nougier LR. La Prehistoria. Historia general del trabajo. Prehistoria y antigüedad. Barcelona: Grijalbo.1965.
9. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. Sleep Medicine Reviews. 2009; 13:257-264.
10. Blanco Carmona JG, Juste Picón J, Garcés Sotillos MM, Rodríguez Gastón P. Asma ocupacional del panadero por sensibilización a alfa-amilasa. Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica. 1992; 7:75-78.
11. Ardanza Goytia L. Problemática del trabajo nocturno, por turnos y su incidencia en la salud. Protección y seguridad. 1989; 35(2), 12-6.

12. Aubanell Jubany AM. La élite de la clase trabajadora. Las condiciones laborales de los trabajadores de las eléctricas madrileñas en el período de entreguerras. *Scripta Nova. Revista Electrónica de Geografía y Ciencias Sociales*. 2002: 119.
13. Bosworth D. Shiftwork and working times in the UK. *Economies et Societes*. 1991; 25: 9-10, 95-112.
14. Charles N, Brown, D. Women, shiftwork and the sexual division of labour. *Sociological Review*. 1981; 29:685-705.
15. Sullerot E. *Historia y sociología del trabajo femenino*. Barcelona: Península. 1970.
16. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid. *Encuesta de calidad de vida en el trabajo*. 1999.
17. Nogareda Cuixart C. Trabajo a turnos: Criterios para su análisis. Centro Nacional de Condiciones de Trabajo, INSHT. 1998: 502.
18. Paoli P. La adaptación de los sistemas de trabajo por turnos: Elementos para la negociación. *Sociología del Trabajo*. 1988; 4: 129-147.
19. Martínez Madrid MJ, Moreno Casbas MT, Rol MA. Cronodisrupción y trabajo a turnos. *Revista Eubacteria, especial de Cronobiología*. 2015: Vol 33.
20. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*. 2007; Vol 8(12):1065-6.
21. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A cellular and molecular approach*, (2<sup>o</sup> ed). Philadelphia, USA: Sauders and Elsevier. 2009.
22. Akerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med*. 2003; 53(2): 89-94.
23. Wright K, Lowry CH, Le Bourgeois M. Circadian and wakefulness-sleep modulation of cognition in humans. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2012; 50: 5.
24. Markov D, Goldman M. Normal Sleep and Circadian Rhythms: Neurobiologic Mechanisms Underlying Sleep and Wakefulness. *Psychiatry Clinical*. 2006; 29: 841–85.
25. Wickboldt A, et al. Sleep Physiology, Abnormal States, and Therapeutic Interventions. *The OchsnerJournal*. 12: 122–134.

26. Sánchez J. Análisis de los efectos de la nocturnidad laboral permanente y de la rotación de turnos en el bienestar, la satisfacción familiar y el rendimiento perceptivo-visual de los trabajadores. Facultad de Psicología, Universidad de las Islas de Baleares. 2004.
27. Rabanal Carbajo P. La Directiva 93/104/CE, sobre ordenación del tiempo de trabajo. *Actualidad Laboral*. 2000; 23: 403-425.
28. Rosa RR, Colligan MJ. Plain language about shiftwork. Department of Health and Human Services and NIOSH. 1997; 97-145.
29. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*. 2001; 12: 74–77.
30. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:1557– 1562.
31. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:1563–1568.
32. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:825–828.
33. Pukkala E, Auvinen H, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants. *BMJ*. 1995; 311:649–652
34. Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, et al. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control*. 2001; 12: 95–101.
35. Tynes T, Hannevik M, Andersen A, et al. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 197–204.
36. Band PR, Spinelli JJ, Ng VTY, et al. Mortality and cancer incidence in a cohort of commercial airline pilots. *Aviat Space Environ Med*. 1990; 61:299–302.
37. Irvine D, Davies DM. The mortality of British Airways pilots: a proportional mortality study. *Aviat Space Environ Med*. 1992; 63:276–279.
38. Band PR, Le ND, Fang R, et al. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol*. 1996; 143:137–143.

39. Krstev S, Baris D, Stewart PA, et al. Risk for prostate cancer by occupation and industry: a 24-state death certificate study. *Am J Ind Med.* 1998; 34:413–420.
40. Irvine D, Davies DM. British Airways flightdeck mortality study, 1950–92. *Aviat Space Environ Med.* 1999; 70:548–555.
41. Rfnassan V, Hrafnkelsson J, Tulinius H . Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med.* 2000; 57:175–179.
42. Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *BMJ.* 2002; 325:567–569.
43. Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, et al. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med.* 2003; 74:699–706.
44. Krstev S, Baris D, Stewart P, et al. Occupational risk factors and prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Am J Ind Med.* 1998; 34:421–430.
45. Demers PA, Checkoway H, Vaughan TL, et al. Cancer incidence among firefighters in Seattle and Tacoma, Washington (United States). *Cancer Causes Control.* 1994; 5:129–135.
46. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2005; 41:2023–32.
47. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers - a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health.* 2008; 34:5–22.
48. Leonardi GC, Rapisarda V, Marconi A, Scalisi A, Catalano F, Proietti L et al. Correlation of the risk of breast cancer and disruption of the circadian rhythm (Review). *Oncology reports.* 2012; 28(2): 418-428.
49. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37:197–206.
50. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C et al. A meta-analysis on doseresponse relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 2724–32.



51. Arroyo Huidobro, M. (2016). Posibles efectos de la exposición nocturna a la luz, sobre la carcinogénesis humana.
52. Hill SM, Blask DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Res.* 1988; 48:6121–6126.
53. Cos S, Fernandez F, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci.* 1996; 58:2447–2453.
54. Cos S, Fernandez R, Guezmes A, et al. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1998; 58:4383–439.
55. Cos S, Mediavilla MD, Fernandez R, et al. Does melatonin induce apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro? *J Pineal Res.* 2002; 32:90–96.
56. Mediavilla MD, Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Science.* 1999; 65:415–420.
57. Siu SW, Lau KW, Tam PC, et al. Melatonin and prostate cancer cell proliferation: interplay with castration, epidermal growth factor, and androgen sensitivity. *Prostate.* 2002; 52:106–122.
58. Rimler A, Lupwitz Z, Zisapel N. Differential regulation by melatonin of cell growth and androgen receptor binding to the androgen response element in prostate cancer cells. *Neuroendocrinol Lett.* 2002; 23:45–49.
59. Marelli MM, Limonta P, Maggi R, et al. Growth-inhibitory activity of melatonin on human androgen-independent DU 145 prostate cancer cells. *Prostate.* 2000; 45:238–244.
60. Xi SC, Tam PC, Brown GM, et al. Potential involvement of mt1 receptor and attenuated sex steroid-induced calcium influx in the direct anti-proliferative action of melatonin on androgenresponsive LNCaP human prostate cancer cells. *J Pineal Res.* 2000; 29:172–183.
61. Moretti RM, Marelli MM, Maggi R, et al. Antiproliferative action of melatonin on human prostate cancer LNCaP cells. *Oncol Rep.* 2000; 7: 347-351.

62. Philo R, Berkowitz AS. Inhibition of Dunning tumor growth by melatonin. *J Urol.* 1988; 139: 1199-2002.
63. Sze SF, Ng TB, Liu WK. Antiproliferative effect of pineal indoles on cultured tumor cell lines. *J Pineal Res.* 1993; 14: 27-33.
64. Ying SW, Niles LP, Crocker C. Human malignant melanoma cells express high-affinity receptors for melatonin: antiproliferative effects of melatonin and 6-chloromelatonin. *Eur J Pharmacol.* 1993; 246: 89-96.
65. Petranka J, Baldwin WS, Bierman J, et al. The oncostatic action of melatonin on a cell line of ovarian carcinoma. *J Pineal Res.* 1999; 26: 129-136.
66. Shiu SY, Li L, Xu JN, et al. Melatonin-induced inhibition of proliferation and G<sub>1</sub>/S cell cycle transition delay of human choriocarcinoma Jar cells: Possible involvement of MT<sub>2</sub> (MEL<sub>1B</sub>) receptor. *J Pineal Res.* 1999; 27: 183-192.
67. Kanishi Y, Kobayashi Y, Noda S, et al. Differential growth inhibitory effect of melatonin on two endometrial cancer cell. *J Pineal Res.* 2000; 28: 227-233.
68. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, et al. Melatonin Inhibition and Pinealectomy Enhancement of 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-induced Mammary Tumors in the Rat. *Cáncer Res.* 1981; 41: 4432-4436.
69. Musatov SA, Anisimov VN, Andre V, et al. Effects of melatonin on *N*-nitroso-*N*-methylurea-induced carcinogenesis in rats and mutagenesis in vitro (Ames test and COMET assay). *Cancer Lett.* 1999; 138: 37- 44.
70. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA. Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effect of melatonin on development of intestinal tumors induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats. *Carcinogenesis.* 1997; 18: 1549-1553.
71. Anisimov VN, Kvetnoy IM, Chumakova NK, et al. Melatonin and Colon Carcinogenesis. *Exp Toxicol Pathol.* 2001; 51: 47-52.
72. Cini G, Coronello M, Mini E, et al. Melatonin's growth-inhibitory effect on hepatoma AH 130 in the rat. *Cáncer Lett.* 1988; 125: 51-59.
73. Mocchegiani E, Perissin L, Santarelli L, et al. Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2. *Int J inmunidad nopharmacol.* 1999; 21: 27-46.

74. Kothari L. La melatonina, un supresor de tumores de mama espontáneo. *J Pineal Res* 10. 1999; 3: 136-140.
75. Jöchle W. Tendencias en conceptos fisiológicos. *Ann NY Academia*. 1994; 117: 88-104.
76. Shah PN, Mhatre MC, Kothari LS. Effect of Melatonin on Mammary Carcinogenesis in Intact and Pinealectomized Rats in Varying Photoperiods. *Cáncer Res*. 1984; 44: 3403 – 3407.
77. Blask DE, Sauer LA, Dauchy R, et al. New Actions of Melatonin on Tumor Metabolism and Growth. *Biol Signals Recept*. 1999; 8: 49-55.
78. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, et al. Dim light during darkness stimulates tumor progression by enhancing tumor fatty acid uptake and metabolism. *Neuro- Endocrinol Lett*. 2002; 23: 52-56.
79. Hahn RA. Profound Bilateral Blindness and the Incidence of Breast Cancer. *Epidemiología* 1991; 2: 208-210.
80. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced Cancer Incidence among the Blind. *Epidemiología*. 1999; 9: 490-494.
81. Pukkala E, Verkasalo PK, Ojamo M, et al. Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland. *Cancer causes & control*. 1999; 10: 13-20.
82. Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, et al. Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br J Cáncer*. 1999; 80: 1459-1460.
83. Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. *Br J Cáncer*. 2001; 84: 397-399.
84. Reppert SM, Weaver DR. Molecular Analysis of Mammalian Circadian Rhythms. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63: 647-676.
85. Katzenberg D, T Young, Finn L, et al. ACLOCK Polymorphism Associated with Human Diurnal Preference Sleep. 1998; 21: 569-576.
86. Johansson C, Willeit M, Smedh C, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28 (4): 734-739.

87. Archer SN, Robilliard DL, Skene DJ, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. *Sleep*. 2003; 26(4), 413-415.
88. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al. Association of structural polymorphisms in the human *period3* gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep*. 2001; 2: 342-346.
89. Parry BL, Newton RP. Chronobiological Basis of Female-Specific Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 102- 108.
90. Zhu Y, Brown HN, Zhang Y, et al. Structural *Period3* variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in the young woman. *El cáncer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 14:268-270.
91. Fu L, Pelicano H, Liu J, et al. The Circadian Gene *Period2* Plays an Important Role in Tumor Suppression and DNA Damage Response In Vivo. *Cell*. 2002; 111: 41-50.

## **6. ANEXOS**

Cuadros resumen de las principales evidencias encontradas en la búsqueda:

**Tabla 1:**

<b>Autor y fecha de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>Título</b>
Demers PA, Checkoway H, Vaughan T, Weiss N, Heyer N, Rosenstock L.  1994	Estudio de cohortes	N= 2447	RDI= 1,4 (IC= 95%) Aumento significativo del cáncer de próstata entre trabajadores con turnos rotados incluyendo noches (bomberos, policías).	Cancer incidence among firefighters in Seattle and Tacoma, Washington (United States)
Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G.  1995	Estudio de cohortes	N= 1577 mujeres y 187 hombres	RDI= 1,87 (IC= 95%) Exceso significativo de cáncer de mama.	Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants
Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI,	Estudio de cohortes	N= 1690	RDI= 1,5. Exceso de riesgo de cáncer	Incidence of breast cancer in Norwegian

Haldorsen T.  1996			de mama.	female radio and telegraph operators
Pierre R. Band, Nhu D. Le, Raymond Fang, Michéle Deschamps, Andrew J. Coldman, Richard P. Gallagher, Joanne Moody.  1996	Estudio de cohortes	N= 2740	RDI= 1,87 (IC= 90%) Aumento significativo del cáncer de próstata.	The mortality of British Airways pilots: a proportional mortality study.
Krstev S, Baris D, Stewart PA, Dosemeci M.  1999	Estudio de casos y controles	N=60878	Exceso de riesgo de cáncer de próstata entre trabajadores con turnos rodados que incluyen las noches.	Risk for prostate cancer by occupation and industry: a 24-state death certificate study.
Hansen J  2001.	Estudio de casos y controles	N= 7035	OR= 1,5 (95% intervalo de confianza) para el cáncer de mama entre las mujeres que trabajaron por la noche al menos 6 meses.	Increased Breast Cancer Risk among Women Who Work Predominantly at Night

Scott D, Mirick D, Stevens R.  2001	Estudio de casos y controles	N=813	OR=1,14 (IC=95%)  El riesgo de cáncer de mama aumentó entre los sujetos que con frecuencia no dormían durante el período de la noche cuando los niveles de melatonina son típicamente más altos.	Night Shift Work, Light at Night, and Risk of Breast Cancer
Schernhammer E, Laden F, Speizer FE, Willett W, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA.  2001	Estudio de cohortes	N= 78562	RR= 1,08 (IC= 95%) Las mujeres que trabajan en turnos nocturnos rotativos, parecen tener un riesgo moderadamente aumentado de cáncer de mama después de largos períodos	Rotating Night Shifts and Risk of Breast Cancer in Women Participating in the Nurses' Health Study

			de turno nocturno rotativo.	
Rafnsson v, Tulinius h, Gunnlaugur J, Hrafnkelsson J.  2001	Estudio de cohortes	N= 1690	Incrementos significativos en el riesgo de cánceres generales RDI= 1,3,( IC= 95%) y cáncer de mama RDI= 1,6, (IC= 95%)	Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland)
Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett W, Hunter DJ, Kawachi I, Fuchs C, Colditz G.  2003	Estudio de cohortes	N= 78586	RDI= 1,35 (IC= 95%) Trabajar en turno nocturno rotativo al menos tres noches al mes durante 15 o más años puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal en las mujeres.	Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study
Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E,	Revisión sistemática y metanálisis		Aumento significativo en el riesgo de cáncer de	Night work and breast cancer risk: a systematic



Schernhammer ES.  2005			mama, con una tasa de incidencia estandarizada de 1,44 (IC del 95%: 1,26- 1,65).	review and meta-analysis.
Kolstad HA  2008	Revisión sistemática		Existen pruebas limitadas de una relación causal entre el trabajo nocturno y el cáncer de mama, mientras que hay evidencia insuficiente de cáncer de próstata, cáncer de colon y cáncer general.	Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers—a critical review of the epidemiologic evidence.
LeonardiGC, Rapisarda V, Marconi A, Scalisi A, Catalano F, Proietti L, Fenga C.  2012	Revisión sistemática		En general, los resultados del presente estudio sugieren que existe una asociación entre el trabajo nocturno y el	Correlation of the risk of breast cancer and disruption of the circadian rhythm (Review).

			desarrollo del cáncer de mama	
Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, Huang S, Chen J.  2013	Revisión sistemática y metaanálisis		Tanto los estudios de casos y controles (RR = 1,32; IC del 95% = 1,17- 1,50) como los estudios de cohorte (RR = 1,08, IC del 95% = 0,97- 1,21) mostraron una asociación positiva entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama.	Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies.
Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, Chan EY, Yu IT, Yang XR, Tse LA.  2013	Metaanálisis		Relación dosis- Respuesta positiva es presente para el cáncer de mama con el aumento de los años de empleo y los cambios	A meta- analysis on doseresponse relationship between night shift work and the risk of breast cancer.

			acumulados que participan en el trabajo.	
--	--	--	--	--

**Tabla 2:**

<b>Autor y fecha de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cáncer investigado</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>Título</b>
Steven M. Hill and David E. Blask 1988	Ensayo clínico	Cáncer de mama	La melatonina a concentraciones fisiológicas, ejerce un efecto antiproliferativo directo pero reversible sobre el crecimiento de células MCF-7 en cultivo.	Effects of the Pineal Hormone Melatonin on the Proliferation and Morphological Characteristics of Human Breast Cancer Cells (MCF-7) in Culture.
Cos S, Fernandez F, Sanchez-	Ensayo clínico	Cáncer de mama	Los efectos antiproliferativos de la melatonina sobre	Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer

Barcelo EJ. 1996			las células MCF-7 podrían estar mediados por una reducción de la síntesis de ADN.	cells in vitro.
Cos S, Fernández R, Güézmés A, Sánchez- Barceló EJ.  1998	Ensayo clínico	Cáncer de mama	La melatonina cambia las células de cáncer de mama humano MCF-7 a un estado invasivo inferior mediante el aumento de la subunidad de la integrina $\beta 1$ y la expresión de E-cadherina y la promoción de la diferenciación de las células tumorales. El estudio señala la existencia de acciones antiinvasivas de la melatonina como parte de la acción oncostática de la melatonina.	Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells.
Cos S,	Ensayo	Cáncer de	La melatonina	Does melatonin induce

<p>Mediavilla MD, Fernandez R, et al. 2002</p>	<p>clinico</p>	<p>mama</p>	<p>reduce la proliferación de células MCF-7 modulando la duración del ciclo celular a través del control de la vía p53-p21, pero sin inducir claramente la apoptosis.</p>	<p>apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro?</p>
<p>Mediavilla MD, Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. 1999</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Cáncer de mama</p>	<p>La melatonina inhibe la proliferación de células MCF-7 induciendo una detención del ciclo celular dependiente de una expresión aumentada de la proteína p21WAF1, que está mediada por la vía p53.</p>	<p>Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. Life Science.</p>
<p>Siu SW, Lau KW, Tam PC, et al. 2002</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Cáncer de próstata</p>	<p>La acción sinérgica de la melatonina y la castración en la inhibición del crecimiento del tumor LNCaP sensible a los</p>	<p>Melatonin and prostate cancer cell proliferation: interplay with castration, epidermal growth factor, and androgen sensitivity.</p>

			andrógenos.	
Rimler A, Lupwitz Z, Zisapel N.  2002	Ensayo clínico	Cáncer de próstata	La atenuación por melatonina de la actividad AR en las células cancerosas de próstata no se debe a la supresión de la unión AR a la ARE y es presumiblemente causada por sus efectos sobre la interacción de la proteína AR y el tráfico intracelular.	Differential regulation by melatonin of cell growth and androgen receptor binding to the androgen response element in prostate cancer cells.
Marelli MM, Limonta P, Maggi R, et al.  2000	Ensayo clínico	Cáncer de próstata	La melatonina ejerce una actividad oncostática directa sobre los receptores prostáticos dependientes del andrógeno humano, al afectar la progresión de la célula. Esta actividad parece estar mediada por los receptores nucleares, pero no	Growth-inhibitory activity of melatonin on human androgen-independent DU 145 prostate cancer cells.

			por la membrana.	
Xi SC, Tam PC, Brown GM, et al.  2000	Ensayo clínico		El receptor mt1 activado y el influjo de calcio inducido por esteroides sexuales son dos mecanismos importantes que median la acción antiproliferativa directa de la melatonina en las células de cáncer de próstata humana que responden a los andrógenos.	Potential involvement of mt1 receptor and attenuated sex steroid-induced calcium influx in the direct anti-proliferative action of melatonin on androgenresponsive LNCaP human prostate cancer cells.
Moretti RM, Marelli MM, Maggi R, et al.  2000	Ensayo clínico		La melatonina a concentraciones nanomolares ejerce una acción antiproliferativa directa sobre las células de cáncer de próstata dependientes de andrógenos, afectando significativamente su distribución a lo	Antiproliferative action of melatonin on human prostate cancer LNCaP cells.

			largo del ciclo celular. Los receptores de la membrana no parecen estar implicados en la acción oncostatic de la hormona de la glándula pineal.	
Philo R, Berkowitz AS.  1988	Ensayo clínico	Cáncer de próstata	La melatonina puede actuar directamente sobre la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona para inhibir el crecimiento tumoral.	Inhibition of Dunning tumor growth by melatonin.
Sze SF, Ng TB, Liu WK.  1993	Ensayo clínico	Melanoma, sarcoma, coriocarcinoma	El orden de la potencia inhibitoria: metoxitriptamina> melatonina, metoxitriptofol, hidroxitriptofol y ácido metoxiindolacético> serotonina y ácido hidroxiiindoláctico.	Antiproliferative effect of pineal indoles on cultured tumor cell lines



Ying SW, Niles LP, Crocker C.  1993	Ensayo clínico	Melanoma	Las células M-6 expresan receptores funcionales para la melatonina que pueden estar implicados en la mediación de los efectos antiproliferativos de esta hormona.	Human malignant melanoma cells express high-affinity receptors for melatonin: antiproliferative effects of melatonin and 6-chloromelatonin.
Shiu SY, Li L, Xu JN, et al.  1999	Ensayo clínico	Coriocarcinoma	Se observó una inhibición significativa de la proliferación de células Jori de coriocarcinoma humano a concentraciones fisiológicas y farmacológicas de melatonina.	Melatonin-induced inhibition of proliferation and G <sub>1</sub> /S cell cycle transition delay of human choriocarcinoma JAr cells: Possible involvement of MT <sub>2</sub> (MEL <sub>1B</sub> ) receptor.
Kanishi Y, Kobayashi Y, Noda S, et al.  2000	Ensayo clínico	Cáncer de endometrio	La melatonina también inhibe el crecimiento de las células de cáncer endometrial positivas para los receptores de estrógenos y que	Differential growth inhibitory effect of melatonin on two endometrial cancer cell lines.

			este efecto puede estar mediado por receptores de esteroides y melatonina.	
--	--	--	--	--

**Tabla 3:**

<b>Autor y fecha de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>Título</b>
Hahn RA. 1991	Casos y controles	Indefinida	Las mujeres profundamente ciegas tenían la mitad de probabilidades de tener cáncer de mama que las mujeres que no eran profundamente ciegas.	Profound Bilateral Blindness and the Incidence of Breast Cancer.
Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A.	Estudio de	N= 1.567 ciegos y 13.292 sujetos con	Las personas totalmente ciegas tenían una menor	Reduced Cancer Incidence among the

1999	cohortes	discapacidad visual grave	incidencia de todos los cánceres combinados [SIR = 0,69; Intervalo de confianza del 95% (IC) = 0,59-0,82].	Blind
Pukkala E, Verkasalo PK, Ojamo M, et al. 1999	Estudio de cohortes	N= 17557	Menor riesgo de cáncer de mama en las mujeres ciegas	Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland
Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, et al. 1999	Estudio de cohortes	N= 10935	El riesgo de cáncer de mama se redujo por el grado de deterioro visual (P para la tendencia 0,04), lo que sugiere una relación dosis-respuesta entre la luz visible y el riesgo de cáncer de mama.	Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland
Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. 2001	Estudio de cohortes	N= 15412	El riesgo entre las mujeres totalmente ciegas fue de 0,64 (IC del 95% = 0,21-1,49, 5 casos solamente) y para los que se volvieron	Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment

			ciegos antes de los 65 años, el SIR fue de 0,51 (IC del 95% = 0,11-1,49).	
--	--	--	---	--



## **AGRADECIMIENTOS**

A María José Prieto Castelló por ser la luz y el motor de este proyecto. Por aguantar y comprender mis retrasos y pese a ellos seguir siempre ahí; no pude tener más suerte.

Al conjunto de profesores de la Universidad Miguel Hernández, porque gracias a todo lo aprendido este año este trabajo va a poder ver la luz, así que esto lleva un poquito de cada uno de ellos.

A mi familia de sangre y a la que elegimos, por permitirme el enorme lujo de estudiar este Máster en su continuo empeño de darme lo mejor.

Pero en especial, a la parte de mí que se marchó durante la realización de este proyecto y que hoy es la estrella que más brilla.

En definitiva, gracias por tanto. Por hacer de este trabajo el broche de oro a un gran año.



