

# EL TRABAJO NOCTURNO COMO RIESGO LABORAL DE CÁNCER DE MAMA. UNA REVISIÓN DE MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.

ELENA FOLGADO\*  
IGNACIO SÁNCHEZ-ARCILLA\*\*

\*Médico Residente de medicina del trabajo.

\*\*FEA de medicina del trabajo

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Ramón y Cajal.

## RESUMEN

Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una asociación consistente entre la exposición a la luz durante el trabajo nocturno y un incremento en el riesgo de cáncer de mama.

La exposición a la luz durante la noche suprime la normal secreción de melatonina lo que puede aumentar la producción de estrógenos ováricos, estimular el recambio celular del epitelio mamario e incrementar el riesgo de enfermedad maligna. También se conocen otros efectos oncostáticos y citotóxicos sobre líneas celulares malignas de tumores mamarios.

Se ha realizado una revisión bibliográfica de toda la literatura publicada. Se seleccionaron finalmente seis artículos que cumplen las características de calidad metodológica marcadas por los autores y un meta análisis reciente publicado en el año 2005.

El nivel de evidencia disponible para la asociación entre trabajo nocturno y cáncer de mama es nivel C.

Las principales limitaciones de los estudios son los factores de confusión, así como la definición de qué es exposición al riesgo, lo que dificulta aislar el efecto de la nocturnidad de otros factores de riesgo de cáncer de mama

Son necesarios más estudios que aclaren si la nocturnidad puede considerarse un factor de riesgo independiente para cáncer de mama.

## PALABRAS CLAVES

Trabajo a turnos, cáncer de mama, melatonina, nocturnidad

## ABSTRACT

The association between light exposure during night work and breast cancer risk increase has been analyzed in many epidemiologic studies.

Light exposure at night suppresses physiological melatonin secretion- which may result in a higher ovarian estrogen production and in a epithelial mammary cell replacement activation- and therefore an increase of breast cancer risk. Other oncostatic and cytotoxic effects on malignant cell lines of breast tumours are known.

A bibliographic research of all published literature was done. Finally, only six articles were selected -as the ones which accommodate with the methodological quality standards settled by the authors- and a recent meta-analysis published on the year 2005.

The association between night work and breast cancer risk increase has a C evidence level.

The main limitations of these studies are the lack of both multi-variant analysis and clear risk exposure definition. These limitations make it difficult to isolate the effect of light exposure at night from the effects of other breast cancer risk factors.

More studies are needed to clarify if light exposure at night can be considered as an independent risk factor for breast cancer.

## KEY WORDS

Shift work, breast cancer, melatonin, night work

## ANTECEDENTES

El trabajo en horario irregular es habitual en las sociedades actuales. Se estima que más de un 20% de la población laboral realiza trabajos nocturnos y a turnos. Esta exposición es mayoritaria y prácticamente inevitable en el sector sanitario.

Desde hace tiempo se sabe que la exposición ocupacional a trabajos irregulares, incluyendo el trabajo a turnos y el trabajo nocturno, tiene importantes efectos sociales, psicológicos y fisiológicos. El mayor riesgo de accidentabilidad ha sido muy estudiado. Problemas crónicos de salud como patología digestiva y coronaria también han sido bien descritos, aunque los mecanismos que los producen no han sido bien explicados. (1)

El trabajo nocturno ha sido asociado en numerosos estudios epidemiológicos a un aumento del riesgo de cáncer de mama. Esta asociación esta bien fundada epidemiológicamente. (2, 3, 4)

La hipótesis biológica más aceptada para explicar esta asociación es la hipótesis de la melatonina. Actualmente se cuenta con un importante cuerpo teórico de evidencia científica sobre la intervención de esta indolamina en los mecanismos de carcinogénesis en la glándula mamaria. (5)

En el momento actual la relación entre exposición ocupacional a la luz durante la noche y el riesgo de cáncer de mama está bien fundamentada, aunque es necesario analizar los factores de confusión principales. La mayoría de los casos ocurren en mujeres posmenopáusicas. Estudios epidemiológicos han establecido factores de tipo genético, de conducta y ambientales. Los factores de riesgo establecidos incluyen menarquia precoz, menopausia tardía, primiparidad tardía, nuliparidad, terapia hormonal sustitutiva, exposición a radiaciones ionizantes, enfermedad mamaria benigna, consumo de alcohol y obesidad. (6)

Las múltiples causas del cáncer de mama hacen particularmente difícil controlar los factores de confusión, especialmente los que hacen referencia al estilo de vida, a la hora de estudiar un nuevo factor de riesgo como es el trabajo a turnos.

## OBJETIVOS

Evaluar la evidencia de la asociación epidemiológica entre trabajo nocturno y riesgo de cáncer de mama.

Analizar la plausibilidad biológica de la asociación.

Definir los criterios de selección de los estudios de esta revisión

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en la biblioteca de Cochrane y en el grupo Cochrane de cáncer de mama. Se utilizaron las bases de datos Medline, Central/CCTR, Embase, cancerLit e incluyo búsquedas manuales en otras fuentes pertinentes.

Los autores realizaron un cribaje de forma independiente, de las secciones de métodos de los estudios potencialmente elegibles.

Posteriormente estos estudios que cumplían los criterios de elegibilidad se evaluaron de forma independiente.

## METODOLOGÍA

La medicina basada en la evidencia, MBE, consiste en la aplicación de la investigación de mayor calidad en la toma de decisiones en materia de salud. (7). La incorporación de la medicina basada en la evidencia es una necesidad por varias razones: la abundancia de literatura científica con resultados a veces contradictorios, la delimitación de prácticas no sustentadas por evidencias de calidad y para aumentar la capacidad de discernimiento con el objetivo de mejorar la salud de la población.

La MBE consta de dos etapas esenciales: la localización de las evidencias y su valoración crítica.

Existen directrices publicadas para la interpretación de los distintos tipos de diseños.

La calidad de las evidencias viene determinada en primer lugar por el tipo de diseño que se elige. En la tabla I se priorizan los diseños y se incorporan criterios de calidad. (8)

El paradigma en el momento presente es el ensayo clínico aleatorizado, enmascarado y de muestra amplia. Le siguen los estudios observacionales de cohortes.

Es importante señalar que no toda la investigación especialmente la epidemiológica es susceptible de la realización de ensayos clínicos por dificultades técnicas y éticas.

Tabla I

Tipo de diseño general	Características de calidad
Estudio experimental	Aleatorización Enmascaramiento Análisis por intención de tratar
Estudio de cohortes	Prospectivo Medición repetida de exposición
Estudio híbrido	
Estudio de casos y controles	De población (casos de registro y controles comunitarios) Casos incidentes
Estudio de prevalencia	
Estudio ecológico	Serie temporal Más de una comunidad

Existe consenso en que los estudios de cohortes proporcionan una buena calidad de la evidencia de los factores de riesgo.

En esta clasificación no se ha incluido de forma deliberada el meta análisis. Algunos autores consideran que el meta análisis de datos individuales es lo mejor. (9) Hay que ser prudente con esta afirmación, ya que la combinación de diferentes estudios no puede superar las limitaciones de cada uno de ellos. Es más, hay ejemplos en la literatura científica en los que el meta análisis no ha coincidido con el resultado de macro ensayos clínicos correctamente realizados.

Por ello, la aceptación del meta análisis como nivel máximo en la calidad de la evidencia supone que los diseños incluidos en el son correctos, en cuanto a la ausencia de errores y potencia estadística adecuada, y no están sometidos al sesgo de publicación.

En esta revisión se utilizará la clasificación del nivel de evidencia que figura en la tabla II.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN**

**TIPOS DE ESTUDIOS**

Estudios observacionales analíticos en mujeres

que realizaban trabajo nocturno o a turnos incluyendo nocturnidad como factor de riesgo. El evento final estudiado fue cáncer de mama.

De la revisión realizada se seleccionaron 60 estudios. De estos cumplían los criterios de inclusión por las variables estudiadas 18. Al final se seleccionaron seis estudios y un meta análisis que cumplían los requisitos metodológicos adecuados.

**DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

De los seis estudios seleccionados cuatro son casos y controles y dos de cohortes prospectivos.

De los seis estudios analizados cinco incluyen análisis multivariante de factores de confusión. El otro estudio es de reciente publicación y no se ha podido tener acceso al estudio completo. (11)

Los factores de confusión estudiados se resumen en la tabla III.

**RESULTADOS PRINCIPALES**

Los resultados de esta revisión se resumen en la tabla IV. Recientemente se ha publicado un meta análisis que estudia la relación entre trabajo nocturno y riesgo de cáncer de mama (14). Este meta análisis incluye 13 estudios observacionales, encon-

Tabla II

<p>A-Adecuada = muy buena</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados procedentes, al menos, de una revisión sistemática de varios ensayos aleatorizados y controlados correctamente diseñados</li> <li>• Resultados procedentes, al menos, de un ensayo aleatorizado y controlado de muestra amplia</li> </ul> <p>B-Buena</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos controlados y aleatorizados de una muestra reducida</li> <li>• Ensayos prospectivos y controlados no aleatorizados</li> </ul> <p>C-Regular</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de cohortes</li> <li>• Estudios de casos y controles</li> </ul> <p>D-Escasa = Poca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Series clínicas no controladas, estudios descriptivos, comités de expertos y conferencias de consenso</li> <li>• Casos clínicos</li> </ul>
---

Tabla III

Investigador	VARIABLES DE CONFUSIÓN
Lie JA et al (10)	Tiempo total de profesión como enfermera, paridad, edad
O'leary ES et al (11)	No disponible
Schernhammer ES et al (12)	Edad, menarquia, paridad, edad del primer parto, cambios en el peso, IMC, historia familiar de cáncer, enfermedad benigna mamaria previa, uso de anticonceptivos, edad de menopausia, consumo de alcohol, uso de THS y status menopáusico.
Davis S (5)	Paridad, historia familiar de cáncer de mama, uso de contraceptivos orales en los últimos cinco años y THS
Hansen J. (4)	Edad, clase social, edad del primer parto, edad del último parto y paridad
Schernhammer ES (13)	Edad, menarquia, paridad, edad del primer parto, IMC, historia familiar de cáncer de mama, historia personal de enfermedad benigna de mama, consumo de alcohol, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, edad de menopausia, status menopáusico, uso de THS y actividad física.

Tabla IV

Investigador	Tipo de estudio	Definición de la exposición	Recogida de la información	Muestra (n)	Medida de riesgo	IC 95%
Lie JA et al (10)	Caso-control	Historia laboral retrospectiva de enfermeras, asumiendo trabajo nocturno por la profesión	Registro de enfermeras. Censo y registro poblacional de tumores	537 casos y 4 controles por caso	OR:2,21	1.1-4.45
O'leary ES. (11)	Caso-control	Exposición a luz nocturno por trabajo a turnos en los 15 años previos o por exposición doméstica en los 5 años previos en población menor de 75 años	Entrevista personal	576 casos y 585 controles	Trabajo a turnos OR 1.04 Trabajo tarde OR 1.08 Trabajo nocturno OR 0.55	0.79-1.38 0.81-1.44 0.32-0.94
Schernhammer ES. Et al (12)	Cohortes prospectivo	Haber trabajado ? 3 noches al mes. La muestra se dividió en 3 grupos según años de exposición: de 1 a 14 años, de 15 a 29 años y más de 30 años.	Entrevista persona l	78562	Grupo de 1 a 14 años de exposición: RR:1,08 De 15 a 29 años: RR:1,08 30 o más años RR:1,36	0,99-1,18  0,9-1,3
Davis S et al (5)	Caso-control	Exposición a luz nocturna doméstica en los últimos 10 años y exposición laboral	Controles con llamadas telefónicas al azar. Casos elegidos entre cáncer de mama nov 92 - marzo 95. Entrevista personal	813 casos y 793 controles	De entre los que con frecuencia no duermen por la noche: OR:1,14  Trabajo a turnos OR:1,6	1,04-1,78 1,01-1,28
Hansen J (4)	Caso-control	Trabajo mayoritariamente nocturno al menos durante seis meses	Historias laborales de 7035 danesas diagnosticadas de cáncer de mama de entre 30-54 años. Controles individualizados del registro de pensionistas.	7035 casos y los mismos controles	OR: 1,5  Al aumentar la duración de exposición a trabajo nocturno > 6 años  OR 1,7	1,0-2,5 1,3-1,7
Schernhammer ES (13)	Cohortes prospectivo	Haber trabajado ? 3 noches al mes.	Base de datos inicial por entrevista personal con actualización cada dos años	115022	RR:1,79	1,1-1,9 1,06-3,01

trando un incremento de riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativo del 48%. RR1.48 con un intervalo de confianza del 95% (1.36-1.61).

## DISCUSIÓN

Consideramos que de esta revisión se desprende una clara asociación epidemiológica entre trabajo nocturno y riesgo de cáncer de mama. Es cierto que esta asociación está basada en estudios observacionales analíticos y no en ensayos clínicos, pero no es menos cierto que dada la característica del factor de estudio no resulta factible en el momento actual por motivos de diseño técnico y ético realizar ensayos clínicos.

Los estudios analizados son de muestra amplia y están correctamente diseñados, son estadísticamente significativos y la potencia estadística es adecuada.

De los seis estudios en tres se obtuvieron riesgos estadísticamente significativos para todos los grupos de exposición, definida como tiempo de exposición al trabajo nocturno. (4,10,13). En uno de los estudios (12) el RR solo fue significativo cuando el tiempo de exposición fue de 30 años y más.

En un estudio (5) se encontró que en los sujetos que no dormían por la noche y se exponían a luz nocturna doméstica el OR fue significativo, pero no se encontró un resultado significativo en el grupo definido como trabajo a turnos.

Por último otro estudio (11) encontró resultados contradictorios con el resto y el OR sólo fue significativo, pero encontrando el trabajo nocturno como factor protector de cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica pone de manifiesto que existe una asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama. El siguiente paso es preguntarse si esta asociación es causal. En el momento actual esta hipótesis de trabajo no tiene una respuesta concluyente (15,16). En este punto existen dos preguntas que requieren respuestas basadas en el conocimiento científico.

En primer lugar si existe una hipótesis biológica plausible que pudiera explicar esta asociación.

En segundo lugar si el trabajo nocturno y a turnos es un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama.

La secreción de melatonina, una hormona producida primariamente por la glándula pineal podría

explicar la relación entre trabajo nocturno y riesgo aumentado de cáncer de mama (5).

Aunque este ha sido el principal mecanismo propuesto, ya que la exposición a la luz durante la noche suprime la normal producción de melatonina, la asociación entre los niveles circulantes de melatonina y el riesgo de cáncer de mama no esta clara (13,16).

Los efectos de la melatonina encontrados en experimentación básica son a través de varios mecanismos. La hipótesis inicial hace referencia a la alteración en los niveles de estrógenos. Las alteraciones del ritmo del sueño y la exposición a la luz durante la noche podrían afectar a la regulación y a la función endocrina de las hormonas reproductivas implicadas en el desarrollo del cáncer de mama. (17,18,19,20,21)

La hormona inhibe el crecimiento de cultivos celulares de tumores de mama MCF-7 en tumores positivos a receptores estrogénicos, pareciendo que la acción oncostática depende del efecto estrogénico mediado por receptores nucleares. (22)

Además del estradiol, otros factores mitogénico, prolactina y factor de crecimiento epidérmico, son contrarrestados in Vitro por la hormona pineal. (23, 24, 25)

También son conocidos los efectos ejercidos sobre el ciclo celular. Así mismo han sido descritos efectos protectores contra la mutación oxidativa que provocan los carcinógenos. (26 27, 28, 29,30).

De acuerdo con todos estos estudios consideramos que existe suficiente plausibilidad biológica para explicar una asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama, a través de los efectos fisiológicos de la melatonina. La principal limitación de estos estudios es que están basados en la investigación básica, no existiendo aún suficiente evidencia de su aplicación clínica. (31, 32)

Con respecto a la segunda pregunta planteada en esta discusión no es posible afirmar todavía si el trabajo nocturno es un riesgo independiente e incluso, en una hipótesis de trabajo más avanzada, si pudiera tener la consideración de un carcinógeno de origen laboral.

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial donde todavía no se conocen bien las interrelaciones entre factores de riesgo y aunque la relación entre exposición ocupacional a la luz durante la noche y el riesgo de cáncer de mama está bien fun-

damentada, es necesario analizar los factores de confusión principales, especialmente la historia reproductiva de la mujer, los factores genéticos y los tratamientos hormonales. (2, 6, 16, 31, 32)

## CONCLUSIONES

1. Estudios observacionales proporcionan una evidencia consistente para la relación entre trabajo nocturno y riesgo de cáncer de mama.
2. Esta asociación tiene un nivel de evidencia C con una buena calidad de la evidencia.
3. El incremento en el riesgo de cáncer de mama en los trabajadores que realizan trabajo nocturno puede estar relacionado con una disminución en la producción de melatonina.
4. Es necesario confirmar estos resultados con estudios adicionales prospectivos de larga duración y de muestra amplia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Malone R et al. Night Shifts and breast cancer risk: Policy implications. *Journal Emergency Nursing* 2002; 28:2, 169-171
2. Stephenson J. Epidemiological studies reveal link between night work and breast cancer. *The Lancet oncology*. 2001 Vol ,2 Issue 12,723
3. Schernhamer ES et al. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev* 2004;13(6).
4. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* Jan 2001, Vol 12 n° 1; 74-77
5. Davis S. et al. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal cancer Institute*, 2001, Vol 93, n° 20; 1557-1562
6. Henderson BE, Pike MC, Bernstein L, Ross PK. Breast Cancer. In: Schottenfeld D. Eds. *Cancer epidemiology and Prevention*. Second ed. New York: Oxford University Press 1996; 1022-1039
7. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine. How to practice & teach EBM*. New York Churchill-Livingstone, 1997
8. US preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive Services*. 2 ed. Baltimore: Williams y Wilkins, 2001
9. Olkin I. Meta-analysis. Reconciling the results of independent studies. *Stat Med* 1985;14:457-742
10. Lie J et al. Breast cancer and night work among Norwegian Nurses. *Cancer causes Control*. 2006 Feb;17(1):39-44
11. O'leary ES, Schoenfeld ER et al. Shift work, light at night, and breast cancer on long island, new york. *American Journal of Epidemiology*. 2006 Aug 15;164 (4):358-66
12. Schernhamer ES et al Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses Health Study. *J Nat Cancer Inst*. 2001, Vol 93 n° 20,1563.-68
13. Schernhamer ES et al. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006 Jan; 17(1): 108-11
14. Magdal SP et al. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005 Sep; 41(13) 2023-32
15. Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Medical Hypotheses*, 2004, Vol 63, Issues 4;588-596
16. Schernhamer ES et al. Light and cancer risk. *Photochemistry and Photobiology*, 2004, 79(4):316-318

17. García Rato A et al. Melatonin blocks the activation of estrogen receptor for DNA binding. *The FASEB Journal* 1999; Vol 13, 857-870
18. Touitou Y. Melatonin: what for?. *Bull Acad Natl Med.* 2005 May;189(5):879-89
19. Stevens RG. Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiology*, 2005 Mar;16(2):254-8
20. Cos S et al. Melatonin inhibits DNA synthesis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1996, 58(26),2447-2453
21. The endogenous Hormones and Breast cancer collaborative group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:606-16
22. Bartsch C et al. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone, and steroid receptors. *Cancer* 1989;64:426-33
23. Karasek M et al. Antiproliferative effects of melatonin and CGP52608. *Biol Signals Recept* 1999;8:75-8
24. Hankinson SE et al. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1292-9
25. Kerenyi NA et al. Oncostatic effects of the pineal gland. *Drug Metab Drug Interact* 1990, 8(3-4),313-319
26. Mediavilla MD et al. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1999, 65(4),415-420
27. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997,336(3), 186-195
28. Baldwin WS et al. Melatonin: receptor mediated events that may affect breast and other steroid hormone dependent cancers. *Mol Carcinog* 1998;21:149-55
29. Falkson G et al. Plasma melatonin in patients with breast cancer. *Oncology* 1990;47:401-5
30. Aiken LH et al. Lower medicare mortality among a set of hospitals known for good nursing care. *Med Care* 1994;32:771-87
31. Ballard T et al. Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviat Space Environ Med* 2000, 71(3), 216-224
32. Colditz GA et al. The nurses health study: 20 year contribution to the understanding of health among women. *J Womens Health* 1997;6:49-62