

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA ENTRE EL PERSONAL SANITARIO CON TURNOS DE TRABAJO NOCTURNOS

TRABAJO FINAL DE GRADO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD: SECCIÓN ENFERMERÍA

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, SEDE LA PALMA

AUTORA: MELISA VENTURA NAVARRO

TUTOR/A: YAIZA PRIETO CHICO

JUNIO 2021

AGRADECIMIENTOS

El Trabajo Final de Grado supone el esfuerzo final de cuatro intensos años de carrera donde el estímulo externo de personas allegadas se vuelve crucial para poder lograr tus objetivos con éxito.

En primer lugar, a mi tutora, Yaiza Prieto Chico, por su ayuda en la planificación, orientación y organización en este Trabajo Final de Grado. Así como resaltar su transmisión de buena energía y motivación constante que se vuelve fundamental en la elaboración de un trabajo de estas características. Sin su apoyo y constante atención durante esta recta final, el desarrollo de esta tesis hubiera sido inviable.

En segundo lugar, a mi familia quienes me han apoyado y motivado desde el momento en el que inicié esta aventura.

Por otra parte, mis amistades y personas cercanas que me han apoyado en cada decisión.

Finalmente, a todos los profesionales de la isla de La Palma con los que he tenido la inmensa suerte de crecer profesionalmente.

Sin duda, ha sido cuatro años de crecimiento académico que ha conllevado un gran impacto en mi crecimiento personal.

A todos ellos, eternamente agradecida.

ÍNDICE

RESUMEN.....	pag.1
ABSTRACT.....	pag.2
ABREVIATURAS.....	pag.3
MARCO TEÓRICO.....	pag.5
- INTRODUCCIÓN.....	pag.5
- OBJETIVOS.....	pag.12
MATERIAL Y MÉTODO.....	pag.13
- DISEÑO.....	pag.13
- ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	pag.13
- RESULTADOS.....	pag.17
CONCLUSIÓN	pag.25
BIBLIOGRAFÍA.....	pag.29
ANEXOS	pag.39

RESUMEN

La evidencia científica actual confirma la existencia de un vínculo entre los relojes circadianos alterados y el cáncer de mama. Este vínculo tiene su origen en un factor clave en el que los trabajadores con turnos irregulares, en especial los turnos de noche están constantemente expuestos; la luz artificial nocturna.

La exposición constante a la luz durante la noche altera la actividad normal del marcapasos circadiano del núcleo supraquiasmático (NSQ). Lo que produce consecuentemente una alteración de los ritmos circadianos en todo el cuerpo. Esta alteración se debe a que la exposición a la luz artificial nocturna produce la inhibición de la síntesis de melatonina de la glándula pineal. Esta hormona tiene actividad oncoestática, antimetastásica y antiinvasiva, entre otras.

La presente revisión bibliográfica pretende analizar los actuales artículos que relacionan el trabajo en jornada laboral nocturna y el cáncer de mama (CM). Se trata de conocer la forma en la que influye la luz artificial nocturna en nuestro ritmo circadiano, a través de la hormona melatonina. También se estudiará el mecanismo de acción que conlleva la supresión de esta hormona y, con ello, valorar la posibilidad de revertir el ciclo a través de suplementación farmacológica con esta hormona. Asimismo, se analizarán otras consecuencias que conlleva la jornada laboral nocturna.

No obstante, los mecanismos por los que la exposición a la luz nocturna contribuye a padecer cáncer de mama no se terminan de comprender del todo. Es por ello por lo que surge la importancia de seguir realizando investigaciones sobre este tema.

Una vez obtenida una evidencia científica consolidada respecto a la relación de los ritmos circadianos con el cáncer de mama, se podría contribuir a la búsqueda de métodos de prevención, nuevas estrategias adyuvantes, desarrollar terapias más eficaces, reformar la legislación de salud pública, llenando los vacíos legales existentes, así como mejorar los resultados en el manejo del CM.

Palabras clave: Cáncer de mama, trabajo nocturno, melatonina, ritmo circadiano, luz artificial, núcleo supraquiasmático.

ABSTRACT

Current scientific evidence confirms the existence of a link between altered circadian clocks and breast cancer. This link has its origin in a key factor in which workers with irregular shifts, especially night shifts, are constantly exposed; artificial night light.

Constant exposure to light at night disrupts the normal activity of the circadian pacemaker of the suprachiasmatic nucleus (NSQ). Which consequently produces an alteration of circadian rhythms throughout the body. This alteration is due to the fact that exposure to artificial night light produces the inhibition of melatonin synthesis in the pineal gland. This hormone has oncostatic, antimetastatic and anti-invasive activity, among others.

The present bibliographic review aims to analyze the current articles that relate work during the night shift and breast cancer (BC). It is about knowing the way in which artificial night light influences our circadian rhythm, through the hormone melatonin. The mechanism of action that suppresses this hormone will also be studied and, with this, the possibility of reversing the cycle through pharmacological supplementation with this hormone will be assessed. Likewise, other consequences of the night work shift will be analyzed.

However, the mechanisms by which exposure to night light contributes to breast cancer are not fully understood. That is why the importance of continuing research on this topic arises.

Once consolidated scientific evidence has been obtained regarding the relationship of circadian rhythms with breast cancer, it could contribute to the search for prevention methods, new adjuvant strategies, developing more effective therapies, reforming public health legislation, filling in the existing legal gaps, as well as improving results in CM management.of breast cancer

Key Words: Breast cancer, night work, melatonin, circadian rhythm, artificial light, suprachiasmatic nucleus

ABREVIATURAS

LAN: Luz Artificial Nocturna

NSQ: Núcleo supraquiasmático

IACR: International Agency for Research on Cancer

EC: Alteración circadiana

CM: Cáncer de mama

TA: Tensión Arterial

HTA: Hipertensión Arterial

BMI: Body mass index

IMC: Índice de masa corporal

NHS: Nurses Health Study

MLT: Melatonina nocturna circadiana

EMT: Transición epitelial-mesenquimal

ACO: Anticonceptivos orales

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El trabajo es uno de los aspectos más influyentes en las condiciones de la vida diaria de los individuos, del mismo modo que la salud y el bienestar¹. En este sentido, la salud y la vida laboral están íntimamente relacionados. El número de horas trabajadas, así como la distribución de estas, puede afectar no solo a la calidad de vida en el trabajo, sino también a la vida extralaboral^{1,2}.

Teniendo en cuenta lo expuesto, lo idóneo sería que la vida laboral y la actividad fisiológica coincidan durante la jornada diurna³. Sin embargo, para el desarrollo de determinadas actividades es necesario establecer turnos de trabajo en un horario que está fuera de lo aconsejable^{3,4}.

El sistema laboral de trabajo nocturno es algo imprescindible en nuestra sociedad actual, a pesar de los efectos negativos que puedan incidir en nuestra salud relacionados con dicha práctica¹³. En este sentido, se estima que aproximadamente el 21% de los trabajadores ejercen su actividad laboral en trabajos nocturnos; lo que representa un aumento respecto del 17% registrado entre 2005 y 2010.¹⁰

Atendiendo a los estudios encontrados, se observa que las actividades que se desarrollan en jornada nocturna con un mayor impacto común afectan principalmente a los trabajadores de ramas sanitarias y sociales (23,8%) y química, saneamiento y extractiva (22,5%)¹. Asimismo, cabe destacar que los turnos de trabajo nocturno son mucho más frecuentes en trabajadores menores de 25 años³. Por otro lado, la frecuencia de trabajo nocturno varía entre hombre y mujer⁵.

La importancia del trabajo nocturno radica en que el mismo está relacionado con problemas de la salud¹. Algunos de estos son las enfermedades cardiovasculares, cerebrovascular, trastornos metabólicos, problemas digestivos, fatiga, depresión, ansiedad, problemas para dormir, riesgo de cáncer, problemas reproductivos y en el embarazo, accidentabilidad, trastornos inmunológicos, entre otros^{1,5}.

Siguiendo esta misma línea argumental, debe señalarse que el trabajo nocturno presenta efectos nocivos en el bienestar del trabajador y que guardan relación con el ritmo fisiológico y circadiano⁶. El organismo humano tiene unas funciones fisiológicas que siguen unas repeticiones cíclicas y regulares. En este intento de constante adaptación continua, son los ritmos circadianos los más afectados^{5,6}. Exige a los trabajadores invertir su ciclo normal de actividad, forzando a ajustar sus funciones al periodo de actividad nocturna. Esto conlleva a una tensión constante a la que está sometida el cuerpo, en su intento de adaptarse al cambio de ritmo, produciendo una modificación de las funciones corporales, que aumenta con el número de noches trabajadas. Estas alteraciones se producen por la inestabilidad de estos ritmos y por la dificultad para adaptarse a modificaciones externas^{5,7}.

Las consecuencias inmediatas del trabajo en turno de noche son tales como somnolencia, alteración del sueño, fatiga y alteración cognitiva. Estas alteraciones conllevan a determinadas consecuencias que afectan al rendimiento laboral y la accidentabilidad⁷. En este sentido, destacan algunas investigaciones que establecen que, en el turno de noche, especialmente entre las 3-6 am, son más frecuentes los episodios de sueño involuntario, produciéndose un mayor riesgo de accidentabilidad laboral. Se ha notificado hasta un riesgo tres veces superior de accidentabilidad laboral en los trabajadores en turno de noche frente a quienes trabajan de día⁹.

En relación con la edad, se ha demostrado que, a mayor edad, más dificultades de adaptación circadiana, mayor somnolencia y morbilidad asociada con otros trastornos del sueño¹¹. En definitiva, la calidad del sueño empeora con el envejecimiento. Es este el motivo por el que se afirma que la edad es un factor de intolerancia al trabajo nocturno. Aun así, es necesario más estudios sobre este argumento ya que no es consistente.

En cuanto a las consecuencias cognitivas, no solo afecta a la ejecución de funciones sencillas, sino que también influye en la realización de actividades mentales complejas^{12,14}.

Por otra parte, una adecuada organización sobre la rotación de los trabajadores es fundamental para lograr una disminución en la continuidad del horario

nocturno¹⁵. De esta forma, se disminuye el impacto que implica el trabajo nocturno.

También destaca que uno de aspectos más polémicos relacionado con las consecuencias del trabajo nocturno sea el aumento del riesgo de CM.¹⁷ Esta relación no solo ha sido aprobada por la comunidad médica, sino que algunos países como Dinamarca ha modificado su legislación, teniéndolo considerado como una enfermedad ocupacional, meritoria de compensación.^{17,18}

Es dentro de este contexto donde cobra especial relevancia el cáncer de mama. A lo largo de los años se han realizado numerosos estudios que investigan el cáncer de mama con alteraciones de estilo de vida, alteración de niveles de vitamina D debido a la disminución de exposición solar, etc.^{15,16} Sin embargo, el número de estudios epidemiológicos que relaciona el cáncer de mama con la alteración circadiana es algo limitada. No obstante, la evidencia actual disponible nos confirma que el trabajo nocturno puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente el de mama.

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres y la primera causa de mortalidad relacionada con el cáncer entre las mujeres^{19,20}.

La incidencia de cáncer va en aumento a nivel mundial, especialmente el CM¹⁹. Los países desarrollados tienen un mayor índice de prevalencia, donde son diagnosticado más de la mitad de los casos^{21,23}. Esto nos indica que ciertos aspectos del estilo de la vida moderna influyen en el desarrollo y progresión del CM²³. Una posibilidad de esta mayor prevalencia es la alteración de nuestros relojes corporales internos, más conocidos como relojes circadianos^{22,23}.

Los factores de riesgos responsables de esta creciente incidencia son multifactoriales y heterogéneos^{25,31}. El riesgo de padecer cáncer no depende únicamente a un factor genético²⁷. De hecho, se estima que aproximadamente la mitad de tasa a nivel mundial de cáncer se debe a factores modificables que pueden ser abordados a corto plazo^{27,29}. Estos factores modificables están enfocados en cambios en el estilo de vida a través de programas de promoción de salud, promoción de buenos hábitos de alimentación y ejercicio, así como^{24,26}.

- Eliminación de hábitos tóxicos.

- Eliminación consumo sustancias tóxicas.
- Equilibrio emocional.
- Peso y talla (BMI)
- Un estilo de vida con un nivel de estrés reducido.
- Adecuada higiene del sueño.
- Eliminación sustancias químicas que alteran el sistema endocrino.

Por lo tanto, la incidencia de padecer un cáncer es potencialmente prevenible^{28,31,32}.

Ahora bien, en lo referente a la posible relación del cáncer de mamá con los ciclos circadianos, se observa que fue en la década de 1960 cuando por primera vez se examinó una posible relación de la alteración del ritmo circadiano con el CM³⁰ Anexo I. Fue entonces cuando se consolidó que una alteración circadiana interrumpe los mecanismos moleculares de numerosos pasos que sustentan el CM^{30,34}.

Basándose en la suficiente evidencia en modelos experimentales y con un nivel de evidencia grupo 2A, la IACR (International Agency for Research on Cancer) publicó un informe en 2007 indicando las alteraciones circadianas producidas por la jornada laboral nocturna². Se clasificó el trabajo nocturno como probablemente carcinogénico para los humanos^{2,3}.

Relacionando estos estudios con la jornada nocturna, se observa que los trabajadores con jornada laboral nocturna sufren una alteración de los patrones del sueño y con ello del reloj interno del cuerpo³⁵. Nuestro reloj biológico posee una gran capacidad de adaptación en pequeños desajustes puntuales, sin embargo, cuando estos desajustes se alargan en el tiempo y son muy bruscos, esa capacidad de adaptación se vuelve limitada³³. Un ejemplo de ello podemos observarlo en los trabajadores nocturnos, donde incluso teniendo horarios estables, solo 1/4 del total logra adaptarse de forma parcial, frente a un 3% que se adapta de forma completa⁴⁰.

Esto influye directamente en la fisiología de los trabajadores³⁹. Según varias investigaciones trabajar en jornada laboral nocturna tres o más veces al mes

eleva el riesgo de sufrir cáncer de mama^{39,41}. Este riesgo se ve incrementado con la edad y con mayor número de horas nocturnas trabajadas³⁹.

Estas investigaciones se centran principalmente en un factor que desencadena la alteración fisiológica; la constante exposición a luz artificial durante la jornada laboral nocturna^{38,42}.

El núcleo supraquiasmático (NSQ), ubicado en el cerebro, es el principal reloj biológico de los mamíferos y es el encargado de sincronizar la actividad de la glándula pineal^{36,44}. La glándula pineal es un agente cronobiótico³⁶. Esto quiere decir que sincroniza nuestro reloj biológico con el ciclo luz-oscuridad³⁶.

La retina registra la información lumínica, que llega al NSQ, ante la presencia de luz artificial, este pequeño órgano cerebral produce la inhibición de melatonina³⁷. Sin embargo, ante la ausencia de luz, se lleva a cabo la producción de la hormona que induce el sueño: la melatonina⁵³. *Anexo 2*

Asimismo, la melatonina modula el NSQ y los relojes periféricos, los cuales están distribuidos por todo el cuerpo, lo que lo convierte en el principal reloj biológico donde se lleva a cabo la regulación del ritmo circadiano^{37,43}.

A mediados de los años setenta se pensaba que la hormona melatonina era exclusiva de la glándula pineal⁴⁵. Sin embargo, la melatonina es sintetizada en varios órganos extrapineales y no endocrinos, tales como la retina, la piel, la médula ósea, el cerebelo, el sistema inmunitario, las células del tracto gastrointestinal, o la glándula harderiana, por lo que su efecto no tiene un órgano específico^{21,45}.

La síntesis de melatonina no es constante a lo largo de la vida⁵. La sincronización con la luz comienza en la etapa fetal, a través de la oscilación en los niveles de la melatonina materna^{5,6}.

El efecto de la luz depende de la hora del día en el que se realice la exposición, así como la duración, intensidad e incluso la longitud de onda⁴⁵.

La exposición de luz natural es fundamental, ya que las células ganglionares de la retina contienen melanopsina, un fotorreceptor sensible a la luz azul⁴⁵.

La melanopsina es fundamental en la regulación del ritmo circadiano. Esta producción se va incrementando hasta alcanzar el pico máximo entre los 8 y 10 años. En la adolescencia la producción de melatonina disminuye de forma brusca. A partir de los 40-45 años disminuye progresivamente y en los mayores de 70 años los niveles no superan el 10% de la etapa prepuberal⁴⁵.

El principal papel de la melatonina, tanto a nivel fisiológico como en procesos patológicos, está relacionado con sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias⁵. Además, también posee acción oncostática, antiinvasiva y antimetastásica, a través de componentes antimitóticos y antiangiogénicos^{5,6}.

Como antioxidante actúa neutralizando los radicales libres que proceden del oxígeno y del nitrógeno, los cuales producen daño en el ADN de las células⁴⁶. Esta propiedad también produce la inhibición de la reabsorción ósea, impidiendo la acción del osteoclasto y de la formación de sustancias reactivas^{19,46}. También ejerce estimulando enzimas antioxidantes e inhibiendo las prooxidantes⁴⁶.

Asimismo, son varias las investigaciones que afirman que la melatonina actúa como un agente modulador del sistema inmunológico, así como capaz de modificar el metabolismo lipídico¹⁹. De acuerdo con Fresneda, Gómez, Bascopé (2013) *“La melatonina interviene en la regulación del crecimiento tumoral actuando a través de genes supresores de tumor y a nivel del cáncer mamario actúa bloqueando los receptores estrogénicos ER alfa e inhibiendo la aromataasa disminuyendo el estímulo estrogénico”*¹⁹.

Los factores que modulan su producción son de dos tipos

- Endógenos: La edad (A partir de los 30 años se produce una disminución de síntesis de melatonina) y el estrés.
- Ambientales: Temperatura, exposición a luz natural, etc.

En las personas sanas, existe una producción basal mínima a lo largo del día de la melatonina, esta producción aumenta al anochecer entre las 20 y 22h, siendo el pico máximo de producción entre las 00:00 h y las 03:00 h^{47,52}. A partir de esa hora se produce una disminución gradual posterior durante el resto de la noche hasta ser mínima durante el día⁴⁷. Debido a la exposición a la luz artificial durante la noche, la producción de esta hormona se ve interrumpida durante ese tiempo

de exposición. Como consecuencia de esta disminución de producción, se altera el ritmo circadiano en todo el organismo⁵².

Este ritmo lo poseen la temperatura, la alimentación, la actividad motora y el sueño. Es de origen endógeno y posee mecanismos para llevar a cabo la sincronización con los ciclos ambientales^{47,52}.

El ritmo circadiano es un ritmo biológico relacionado con el ciclo de la luz y la oscuridad. Se encarga de sincronizar diariamente la actividad fisiológica y conductual conforme al ciclo de luz-oscuridad⁴⁹. Esta regulación, se lleva a cabo gracias a los factores ambientales denominados sincronizadores, los cuales regulan el ritmo circadiano en ciclos de 24 horas⁵⁰.

Estos factores ambientales que actúan como sincronizadores menores son el ejercicio regular, los horarios de sueño, horario de alimentación o los contactos sociales periódicos⁵⁰. Dentro de estos factores ambientales, son muchos los elementos que juegan un papel importante en esta regulación; sin embargo, la luz es el más poderoso sincronizador⁵⁰.

Además, el ritmo circadiano también se encarga de regular otras funciones corporales como el sueño, la tensión arterial (TA), la fabricación de hormonas y funciones del sistema inmune del organismo. Por lo que la inhibición de su síntesis producido por una constante exposición a la luz artificial de noche puede ser la causante de la alteración de estas funciones corporales⁴⁸.

En cuanto a la afirmación de que la carcinogénesis está relacionada con el ritmo circadiano nos indica que el manejo de los ritmos circadianos podría ser una alternativa para el tratamiento del cáncer⁵⁴

Actualmente, existen múltiples ensayos clínicos en los que se complementa con melatonina a la terapia sistémica convencional. Han evidenciado que la melatonina puede producir la inhibición del crecimiento de diversos tumores in vitro y en animales. Es por ello por lo que se ha considerado que la melatonina puede ser una alternativa en la prevención y tratamiento de determinados cánceres; como el de próstata, mama, colorrectal y el gástrico^{5,51}.

Consiste en una medicación poco tóxica, buena tolerancia y ampliamente asequible, y cuya intención consiste en conseguir una mejoría en la respuesta a los tratamientos y conseguir una mayor supervivencia en pacientes con CM⁵.

Además, con ello se conseguiría reducir los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia, a la vez que se mejora la calidad del sueño y como consecuente, la calidad de vida de los pacientes^{5,37}.

En definitiva, debido a las propiedades antitumorales y antiestrogénicas, la melatonina juega un papel importante en la prevención y progresión tumoral ya instaurada del CM. La complementación de esta hormona en aquellas personas con jornada laboral nocturna puede ayudar a la regulación del ritmo circadiano y con ello todos los aspectos que derivan de su alteración⁵.

Debido a que se trata de un nuevo fármaco se necesitan un mayor número de ensayos clínicos para valorar su efectividad⁵.

OBJETIVOS

Objetivo general

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo principal analizar la evidencia científica disponible sobre la posible relación entre el trabajo nocturno y el riesgo del cáncer de mama entre el personal sanitario.

Objetivo específico

- Analizar los factores de riesgo existentes, y con ello establecer medidas de prevención.
- Estudio de posibles mecanismos relacionados como la alteración del ritmo circadiano que afecta directamente en la producción de la melatonina.
- Identificar la relación existente entre el trabajo nocturno y la salud general del personal sanitario y su repercusión en la calidad de los cuidados que presta al paciente.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se llevó a cabo un estudio de la actual evidencia científica existente del tema planteado.

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos publicados en un periodo de tiempo comprendido entre 1996 y 2021.

Se consultan varias bases de datos como fuente de información:

- PUNTO Q
- MEDLINE,
- DIALNET
- WOS
- SCOPUS.

Antes de llevar a cabo la búsqueda bibliográfica se establecieron unos determinados criterios de inclusión y exclusión para todas las bases de datos consultadas que figuran en la tabla 1.

Estrategias de búsqueda bibliográfica

La búsqueda se llevó a cabo durante el mes de mayo de 2021, en las bases de datos anteriormente indicadas.

Como estrategia de búsqueda principal, se utilizó el operador AND para combinar todos los términos de búsqueda introducidos. Los operadores OR y NOT no fueron utilizados.

Para una búsqueda más precisa se combinó en las diferentes bases de datos el operador booleano con el descriptor MESH: breast cancer, shift work, melatonina, disrupción circadiana. Como criterios de inclusión en la búsqueda bibliográfica se seleccionó lo descrito en la tabla 1. Así como los criterios de exclusión descritos en la tabla 2.

Tabla 1: Criterios de inclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	Texto Completo gratis
	Artículos que se encuentren dentro del periodo de búsqueda (1996-2020)
	Artículos que relacionen el trabajo nocturno con el cáncer de mama
	Artículos en inglés y español

Tabla 2: Criterios de exclusión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	Artículos que no cumplan los criterios de inclusión
	Artículos duplicados
	Artículos en un idioma diferente al inglés o español
	Artículos en distintas bases de datos
	Artículos que no tengan acceso a texto completo gratuito

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica: Pubmed

Periodo buscado	Términos de búsqueda	Fecha de acceso	Resultados
1996-2020	(night work[MeSH Terms]) AND (breast cancer[MeSH Terms]) Filters: Free full text, English, Spanish, Free full text, English, Spanish, from 1996/1/1 - 2020	05.05.2021	43
1996-2020	((melatonina[MeSH Terms]) AND (breast cancer[MeSH Terms])) AND (night work[MeSH Terms])Filters: Free full text, English, Spanish, Free full text, English, Spanish, from 1996/1/1 - 2020	5.05.2021	11
1996-2020	(disruption circadian) AND (breast cancer[MeSH Terms]) Filters: Free full text, English, Spanish, Free full text, English, Spanish, from 1996/1/1 - 2020	5.05.2021	69

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica: Scielo

Base de datos: Scielo			
Periodo buscado	Términos de búsqueda	Fecha de acceso	Resultados
No limitado	(Breast cancer) AND (night work)	05.05.2021	3
No limitado	(disruption circadian) AND (breast cancer)	05.05.2021	2
No limitado	((melatonina) AND (breast cancer))	05.05.2021	3

Tabla 5. Estrategia de búsqueda bibliográfica: Scopus

Base de datos: Scopus			
Periodo buscado	Términos de búsqueda	Fecha de acceso	Resultados
No limitado	((TITLE-ABS-KEY-AUTH(cancer de mama) AND TITLE-ABS-KEY(trabajo nocturno)))	05.05.2021	3
No limitado	(TITLE-ABS KEY (melatonina) Y TITLE-ABS-KEY (mama Y cáncer))	05.05.2021	4

Tabla 6. Estrategia de búsqueda bibliográfica: Ibecs

Base de datos: IBECS			
Periodo buscado	Términos de búsqueda	Fecha de acceso	Resultados
No limitado	"cancer" AND "mama" AND "trabajo" AND "nocturno"	05.05.2021	3

Tabla 7. Estrategia de búsqueda bibliográfica: Dialnet Plus

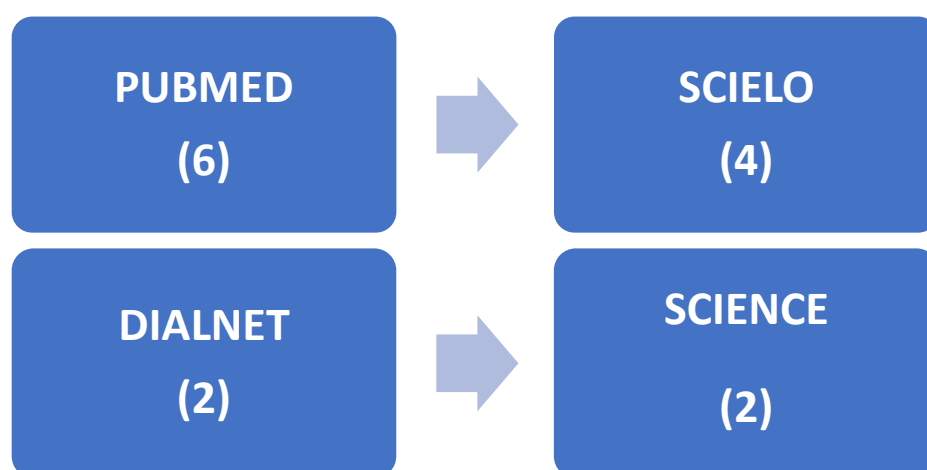
Base de datos: DIALNET PLUS			
Periodo buscado	Términos de búsqueda	Fecha de acceso	Resultados
No limitado	"cancer de mama y trabajo nocturno (texto completo)"	05.05.2021	7
No limitado	"disrupcion circadiana cancer mama (texto completo)"	05.05.2021	3
No limitado	"melatonina trabajo nocturno (texto completo)"	05.05.2021	22

Tabla 8. Estrategia de búsqueda bibliográfica: Science Direct

Base de datos: SCIENCE DIRECT			
Periodo buscado	Términos de búsqueda	Fecha de acceso	Resultados
1996-2020	"Cancer de mama y trabajo nocturno" AND LIMIT-TO("review articles", "research articles") AND LIMIT-TO(1996-2020)05.05.2021"	05.05.2021	79
1996.2020	"Disrupcion circadiana y trabajo nocturno "AND LIMIT-TO("review articles", "research articles") AND LIMIT-TO(1996-2020)05.05.2021"	05.05.2021	2
1996-2020	"Melatonina, trabajo nocturno y cancer mama" AND LIMIT-TO("review articles", "research articles") AND LIMIT-TO(1996-2020)05.05.2021"	05.05.2021	7

Resultados

Además de las referencias bibliográficas que se han empleado para el desarrollo del marco teórico, gracias al desarrollo de las estrategias de búsqueda bibliográfica descritas anteriormente se han detectado referencias cuyos resultados reales aportan información relevante a nuestra revisión bibliográfica. De estos resultados obtenidos, se realiza una revisión según los criterios de inclusión y exclusión establecidos, así como se eliminan los ítems duplicados. Se obtienen un total de 14 referencias útiles en nuestra investigación. De estas referencias hemos podido clasificarlas de la siguiente forma



1. Relojes circadianos y cáncer de mama⁷

Autores: Blakeman V, Williams J.L, Meng Q.J, Streuli C

El presente estudio se analiza los mecanismos circadianos y la conexión que existe entre nuestro reloj biológico y la biología mamaria. Se describe como la alteración del ritmo circadiano influye al cáncer a través de diversos mecanismos. A partir de todo esto relacionan como estos mecanismos produce un mayor riesgo de tumores en mujeres con trabajo laboral nocturno. Este artículo nos ayuda a comprender la relación existente entre los ritmos circadianos y el cáncer de mama para con ello conseguir una reforma política de salud pública.

2. El sueño y la alteración circadiana y el riesgo de cáncer de mama incidente: una revisión teórica y basada en la evidencia⁸

Autores: Samuelsson L, Bovbjerg D, Roecklein K, Martica S

Este artículo se centra en cuatro cuestiones. Por un lado, realiza un análisis de la alteración circadiana y el cáncer de mama. Asimismo, revisa las evidencias disponibles de las interacciones bidireccionales entre el sueño y el ritmo circadiano. Estudia otros factores como el sueño y su relación con el CM, y finalmente analiza las vías mecánicas potenciales por las que el sueño y la alteración del ritmo circadiano influyen en el CM

3. La rotación del trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama en los estudios de salud de las enfermeras⁹

Autores: Wegrzyn L , Tamimi R, Rosner B, Brown S, Stevens R, Eliassen U, Laden F, Willett W, Hankinson S, Schernhammer E.

Este artículo emplea datos de dos estudios de cohorte prospectivos. El Nurses Health Study (NHS) y el Nurses health Study II. En ambos hubo un seguimiento de 24 años, y una incidencia de 9.541 cánceres mamarios. En el NHS, las mujeres con 30 años o más de trabajo no tenían un mayor riesgo de padecer CM. En el NHS II, las participantes eran más jóvenes que en el primer estudio. El riesgo de sufrir CM fue significativamente mayor en mujeres con 20 años o más de trabajo. En conclusión, el trabajo en turnos nocturnos rotativos a largo plazo se asoció a un mayor riesgo de padecer CM. En especial entre las mujeres que realizaban estos turnos durante la edad adulta.

4. El cáncer de mama y la alteración circadiana de la iluminación eléctrica en el mundo moderno¹¹

Autores: Stevens R, Brainard G , Blask D , Lockley S , Motta M.

El presente artículo se centra principalmente en el estudio de un modelo experimental innovador que ha demostrado que la LAN aumenta el crecimiento de xenoinjertos de cáncer de mama en ratas. Con respecto a los seres humanos, se están realizando estudios epidemiológicos que incluye; riesgo en los trabajadores por turno, riesgo en mujeres ciegas y el impacto de la duración del sueño. Finalmente, el artículo abre un debate donde se cuestiona, que si la luz artificial nocturna influye en el CM, debería procederse a la intervención de prácticas que disminuyan este impacto; como un uso más selectivo de la luz, avances tecnológicos.

5. Melatonina: un inhibidor del cáncer de mama²⁴

Autores: Steven M Hill , Victoria P Belancio , Robert T Dauchy , Shulin Xiang , Samantha Brimer , Lulu Mao , Adam Hauch , Peter W Lundberg , Veranos de Whitney , Lin Yuan , Tripp Frasch , David E Blask

Esta revisión bibliográfica analiza la evidencia reciente sobre la regulación del ritmo circadiano mediada por la hormona melatonina, los mecanismos de señalización metabólicos y moleculares que están relacionados con el riesgo de desarrollar CM. La melatonina demuestra poseer una actividad citostática y citotóxica en las células del cáncer de mama. También posee acción antimetastásica. Los estudios analizados evidencian que la melatonina promueve la estabilidad genómica. Para finalizar, la investigación nos indica que la disrupción de producción de melatonina producida por LAN, conduce al desarrollo, metabolismo y señalización del CM, así mismo también conduce al desarrollo de tumores mamarios con resistencia endocrina y quimioterapéutica.

6. Luz nocturna, alteración circadiana y cáncer de mama: evaluación de la evidencia existente⁴⁴

Autores: Richard G. Stevens

Esta revisión bibliográfica analiza la evidencia científica actual que relacione la luz nocturna con la alteración circadiana derivando en el desarrollo de cáncer de mama. Ante el estudio de diversos artículos que confirman esta relación, es importante desarrollar mecanismos que disminuyan este impacto. El autor plantea la opción de un mayor estudio con argumentos consolidados de la comprensión básica de la fototransducción en el sistema circadiano. Con ello podríamos desarrollar nuevas tecnologías de iluminación que minimicen estas consecuencias. En cuanto a medidas preventivas que plantea a corto plazo propone extender el periodo de oscuridad diario, el uso de luz roja tenue durante la jornada laboral nocturna, entre otras.

7. Trabajo en turnos, privación de sueño y sus consecuencias clínicas y medicolegales¹²

Autores: Serra M. Leonardo

Esta revisión bibliográfica focaliza el artículo en dos mecanismos principales; la alteración de los ritmos biológicos y la privación del sueño. En la presente revisión nos informan que además de incrementarse el riesgo de padecer CM, existen otras muchas consecuencias relacionadas con la salud. Para disminuir posibilidades es importante establecer medidas de prevención como puede ser la farmacoterapia individualizada. Así como la importancia de evidencia científica consolidada para cambiar la legislación y los vacíos legales respecto a este tema

8. Melatonina en los trastornos de sueño¹³

Autores: J.J.Poza, M.Pujol, J.J.Ortega-Albás, O.Romero

En la presente revisión bibliográfica se analiza la fisiología de la hormona melatonina. Así mismo también se estudia las características farmacológicas de su administración, y el análisis de la evidencia científica actual sobre su utilidad clínica.

La melatonina es la principal hormona implicada en la regulación del sueño. Contiene propiedades oncoestáticas, y una exposición a LAN inhibe su producción. Es por ello que se ha barajado de la suplementación de la melatonina, consiguiendo atraer un interés para su uso en el tratamiento de patologías e incluso la prevención de estas. Sin embargo, la evidencia científica actual que sustente un posible beneficio en de la suplementación, es escasa.

9. Riesgo de cáncer de mama en trabajadoras de turno nocturno¹⁹

Autores: Francisco Javier Fresneda Moreno, José Carlos Gómez Santana, Hugo Bascopé Quintanilla.

Los objetivos de esta revisión es la identificación de la evidencia científica existente que relaciones el trabajo nocturno y el cáncer de mama, los factores intrínsecos y extrínsecos que pueden modificar esta relación, conocer la sostenibilidad de la melatonina en la alteración circadiana y los factores de vulnerabilidad. La revisión finalmente concluye la existencia de una relación no consistente sobre el riesgo de CM y el trabajo nocturno. Es por ello que se debe seguir realizando estudios más concretos con diferentes profesiones, etnias, etc.

10. Trabajo nocturno y cáncer de mama en personal sanitario¹

Autores: Marita del Pilar Asmat Inostrosa, José Manuel De La Torre Robles, María Victoria Casares Del Rio, Carmen Espadas Lazo.

El presente estudio descriptivo de corte transversal es el primer estudio descriptivo desarrollado en España en trabajadoras sanitarias. Tiene por objetivo identificar la prevalencia de los factores intrínsecos y extrínsecos que relacionan el cáncer de mama con el personal sanitario en un Hospital de tercer nivel. En el estudio el 53% de las trabajadoras diagnosticadas con CM realizaban un mínimo de 3 noches al mes de forma regular durante 1 a 29 años, un 24,9% durante más de 30 años.

Sin embargo, en este porcentaje podría influir otros factores de riesgo para el CM que la muestra de este estudio presentaba: El 16,2% presentaba obesidad, 34,7% fumaba, 4,1% consumía de forma regular alcohol, 20,4% desarrollaba escasa o nula actividad física durante la semana. El 46,9% tenía antecedentes familiares de cáncer de mama, 57,1% consumía ACO (Anticonceptivos orales), 24,5% eran nulíparas y ninguna de las trabajadoras recibió tratamiento hormonal previo al diagnóstico.

Como conclusión el estudio sugiere incidir en el cambio de factores modificables para disminuir la incidencia de CM, como puede ser la dieta, ejercicio e intentar tener una buena higiene del sueño

11. Trabajo nocturno y riesgo de cáncer de mama y próstata: actualización de la evidencia de estudios epidemiológicos⁵³

Autores: E. Salamanca-Fernández, M. Rodríguez-Barranco, M. Guevara, E. Ardanaz, A. Olry de Labry Lima, MJ Sánchez

El objetivo de la presente revisión sistemática es analizar la evidencia y evaluar la calidad de los estudios epidemiológicos existentes sobre la relación entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama y de próstata.

En él se incluyeron 33 estudios epidemiológicos y se emplea la Escala de Newcastle-Ottawa para valorar la calidad de estos estudios. El estudio concluye que el 62,5% de los trabajadores encontraron relación entre el trabajo nocturno y el riesgo de incidencia de cáncer. Sin embargo, debido a las limitaciones a los estudios, la relación entre estos dos factores sigue siendo incierta por lo que requiere más estudios con argumentos sólidos que proporcionen un mayor control de exposición.

12. Repercusiones de la melatonina sobre el riesgo de cáncer de mama: revisión sistemática y metanálisis⁴

Autores: Carvalho de Arruda Veiga E, Soares Junio JM, E Valenti V, Cipolla-Neto J, Abreu LC, Matos Barros EP

Este estudio tiene por objetivo valorar la influencia de los niveles de melatonina con el cáncer de mama a través de una revisión sistemática y un metanálisis.

Aproximadamente el 55% de los estudios con cáncer de mama en la posmenopausia presentaban niveles más bajos de melatonina. Los metanálisis de los estudios evidenciaron niveles bajos de melatonina en pacientes con CM en comparación con pacientes control. Otra diferencia encontrada fue con respecto a los pacientes fumadores, donde se detectó una diferencia media entre 1,80. En conclusión, los datos de este artículo verifican que los bajos niveles de melatonina podrían suponer un factor de riesgo de CM.

13. Cancer risk and hormonal changes in night shift workers²⁰

Autores: Kyriaki Papantoniou

Este estudio caso-control se centró en un análisis poblacional en España. El objetivo de esta tesis fue estudiar posibles mecanismos como la alteración de producción de melatonina y hormonas sexuales. Se evaluó la historia laboral de los participantes, donde se prestó especial atención si los turnos de la jornada laboral nocturna eran rotativos o permanentes.

Como conclusión el estudio evidenció un incremento de riesgo de cáncer de próstata, particularmente en tumores con peor pronóstico. Así mismo también se demostró un aumento de la incidencia de CM, donde este riesgo se incrementó en mujeres con exposiciones más largas y para las mujeres que trabajaron de noche antes de tener su primer hijo.

Los trabajos de turno nocturno presentaban niveles de melatonina más bajos y niveles de andrógenos y progesterona más altos en relación con los trabajadores con turno diurno.

La supresión de melatonina, junto con un aumento de hormonas sexuales y la interrupción del ritmo hormonal son mecanismos que pueden justificar el incremento de riesgo de tumores hormono dependiente en trabajadores con jornada laboral nocturna.

14. Consecuencias de la disincronía circadiana en la salud del trabajador²²

Autores: Alvarez Nuñez, Brenda Josefina

Esta revisión bibliográfica focalizó el estudio en otras consecuencias que puede causar una alteración circadiana como puede ser obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y digestivas. Además de consecuencias inmediatas durante la jornada laboral como puede ser fatiga, reducción de productividad laboral e incluso accidente laboral.

Como alternativa para disminuir el impacto que puede producir esta disrupción sugiere modular la intensidad de la luz e incluso la farmacología individualizada de melatonina oral.

Es necesario el desarrollo de estrategias que aborden este tema ya que además de estos factores de riesgos, requiere altos costes a la salud pública

CONCLUSIÓN

Según los estudios analizados nos proporcionan evidencia de que los trabajadores a turnos, en especial en turno de noche, presentan más probabilidad que el resto de los trabajadores de desarrollar CM.⁵ La evidencia científica actual en animales es consistente, sin embargo, el estudio en humanos es relativamente escasa.¹

Desde el año 2007, la IARC clasificó el trabajo nocturno como probable cancerígeno en humanos (Categoría 2A).³

Dinamarca es el primer país en el que recientemente ha considerado el cáncer de mama como una enfermedad profesional. Las trabajadoras que habían desarrollado cáncer de mama y ejercían su actividad laboral en turno nocturno durante al menos 20 años, recibieron una indemnización.¹¹

Uno de los factores de gran interés en esta revisión es la LAN. Definido como el principal factor de alteración circadiana en la jornada laboral nocturna.

El aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama en las trabajadoras con jornada laboral nocturna puede estar relacionada con una exposición lumínica constante durante el trabajo nocturno. Con ello se produce la disminución de síntesis de melatonina y consecuentemente la disrupción del ritmo circadiano.^{2,3,6}

Estudios experimentales demuestran que la melatonina se considera un inhibidor de tumores. Así mismo reduce el receptor de estrógenos en el tumor, interfiere en el sistema inmunológico favoreciendo la lucha contra la neoplasia mamaria. Posee acciones angiogénicas, antioxidantes y antiproliferación el cual interfiere con el riesgo de desarrollar CM.^{5,16,18,31} También bloquea los receptores de estrógeno que se unen al ADN e induce apoptosis en tumores.⁹ Por lo que los niveles bajos de melatonina probablemente están relacionados con el riesgo de desarrollar CM o al menos, influye en el crecimiento del tumor.^{9,11}

Existen además otros factores potencialmente modificables que pueden disminuir el riesgo de desarrollar esta patología: número total de noches

acumuladas, número consecutivos de turnos nocturnos, e incluso si se inició el trabajo nocturno antes del primer embarazo, siendo un dato relevante debido a la situación actual de nuestra sociedad donde los embarazos se dan a edades más tardías.¹⁴

Así mismo, varios artículos han analizado concluyendo con una relación en la posibilidad de una menor incidencia de cáncer de mama en las mujeres ciegas.⁴² Esto puede ser debido a que la señal lumínica se transmite al cerebro a través de la retina.^{27,42}

La presente revisión bibliográfica analizó 14 artículos que evaluaron la posible relación entre el trabajo nocturno y el cáncer de mama.

De estos artículos se analizó 1 estudio de cohorte prospectivo donde se analizaron dos estudios de NHS y NHS II. Como conclusión dedujeron que el trabajo en turnos nocturnos rotativos a largo plazo se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de CM.⁹

Así mismo también se analizó un estudio descriptivo de corte transversal. Este estudio es el primero desarrollado en España en trabajadoras sanitarias. En él se investigaron los factores intrínsecos y extrínsecos que relacionan el CM. Como conclusión evidenciaron que se debe incidir en el cambio de factores modificables para disminuir la incidencia de CM, como la dieta, fumadores, ingesta de alcohol y de anticonceptivos orales, nulíparas, el ejercicio, etc.¹

También se analizó un estudio caso control el cual se centró en un análisis poblacional de España. Este estudio concluyó que la alteración de melatonina y hormonas sexuales incrementa el riesgo de CM y próstata, particularmente en tumores de peor pronóstico. Finalmente dedujeron que la supresión de melatonina junto con un aumento de hormonas sexuales y la interrupción del ritmo circadiano son mecanismos que justifican el incremento de riesgo de tumores hormono dependientes en trabajadores con jornada laboral nocturna.²⁰

Del total de artículos analizados, 10 corresponden a revisiones bibliográficas a partir de evidencia científica actualizada.

Estas revisiones concluyen con la existencia de una relación de esta asociación. Sin embargo, la gran mayoría no llegan a resultados sólidos debido a que coinciden en que existe falta de información en ensayos con humanos. Así como la influencia de otros factores multifactoriales que contribuyen al riesgo de desarrollo de CM. Los cuales pueden ocasionar la alteración los resultados obtenidos debido a que también están relacionados con un mayor riesgo de cáncer.^{22,4,53,19,13,12,44,24,11,8,7.}

Es por ello por lo que se debe seguir realizando investigaciones con estudios adicionales prospectivos de larga duración que nos proporcionen argumentación más consolidada donde se analicen un tamaño muestral amplio, minimizar la posibilidad de sesgos, diferentes tipos de etnias, profesiones, etc.²² Con ello se conseguiría llevar a cabo el desarrollo de medidas de prevención e incluso de tratamiento en el manejo de pacientes con CM ya instaurado.

En cuanto a la suplementación farmacológica de melatonina actualmente se están realizando ensayos clínicos en los que se complementa con melatonina a la terapia sistémica convencional, con ello se busca mejorar la respuesta a los tratamientos y supervivencia de pacientes con CM.¹⁹

Así como la complementación en personas que trabajan en jornada laboral nocturna, los estudios analizados han evidenciado que puede mejorar el ritmo circadiano, así como mejorar la calidad del sueño. Además de aportar todos los beneficios que proporciona los efectos de la melatonina como antioxidante, antitumorales, antiestrogénica, así como modulador inmune, metabólica y genómica. Todo esto conllevaría a la prevención de la tumorigénesis mamaria, además de conseguir una mejor respuesta a tratamientos oncológicos.¹⁹

Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos para valorar los beneficios del uso de este fármaco en la práctica clínica. Se trata de un fármaco con buena tolerancia, escasa toxicidad y buena accesibilidad.

A modo de conclusión de esta revisión podemos afirmar que existe una relación entre el cáncer de mama y el trabajo nocturno, sin embargo, esta relación no termina de ser concluyente, ya que existe escasa evidencia científica que se haya aprobado en humanos, especialmente en población sanitaria. Además, la

gran mayoría de estos estudios está influenciada por agentes multifactoriales que incrementa el riesgo de tumorigénesis.

En la sociedad actual es improbable que el trabajo por turnos se modifique, independientemente del impacto de los efectos negativos sobre la salud asociados a esta práctica. Sin embargo, existen ciertos aspectos modificables que se pueden abordar a corto plazo para que el impacto de esta práctica se reduzca y conseguir una prevención de riesgos.

Es por ello por lo que hacemos especial hincapié en la continuidad de investigaciones para conseguir una mayor evidencia científica y con ello estimular cambios ocupacionales, como por ejemplo desarrollar nuevas tecnologías lumínicas que disminuyan el impacto sobre la melatonina, modificar las políticas de trabajo por turnos. Durante la espera de los resultados de estos estudios se considera fundamental que las rotaciones de trabajo se modifiquen de forma que se adapten a las recomendaciones ergonómicas existentes. Así como otros factores que se pueden implementar en el estilo de vida para reducir el riesgo; programas de promoción de salud, programas de alimentación y ejercicio, entre otras.

BILIOGRAFÍA

1. Asmat Inostrosa MP, De La Torre Robles JM, Casares Del Rio MV, Espadas Lazo C. Trabajo nocturno y cáncer de mama en personal sanitario [Web], scielo.isciii.es Madrid, sep. 2018. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-62552018000300141&lang=pt
2. Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Guevara M, Ardanaz E, Olry de Labry Lima A, Sánchez MJ. Trabajo nocturno y riesgo de cáncer de mama y próstata: actualización de la evidencia de estudios epidemiológicos [Web] scielo.isciii.es Pamplona, may./ago. 2018. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272018000200211&lang=pt
3. Fresneda Moreno FJ, Gómez Santana JC, Bascopé Quintanilla H. Riesgo de cáncer de mama en trabajadoras de turno nocturno. [Web]. scielo.isciii.es Madrid ene./mar. 2013 Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2013000100010&lang=pt
4. Carvalho de Arruda Veiga E, Soares Junio JM, E Valenti V, Cipolla-Neto J, Abreu LC, Matos Barros EP. Repercusiones de la melatonina sobre el riesgo de cáncer de mama: revisión sistemática y metanálisis [Web] scielo.isciii.es Brasil, 2019. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/HwXxzwJCK4ZzJQWrmRW3QHf/?lang=en>
5. Santisteban M. Hábitos de sueño saludable, melatonina y cáncer de mama [Web] scielo.isciii.es Pamplona may./ago. 2019. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272019000200016&lang=pt

6. Ramírez-Elizondo N, Paravic-Klijn T, Valenzuela-Suazo S. Riesgo de los turnos nocturnos en la salud integral del profesional de enfermería [Web] scielo.isciii.es Granada jul./sep. 2013. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962013000200008
7. Blakeman V, Williams JL, Jun Meng Q, Streuli CH. Relojes circadianos y cáncer de mama [Web] pubmed.ncbi. 2 de septiembre de 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590298/>
8. Wegrzyn L , Tamimi R , Rosner B, Brown S, Stevens R, Eliassen H. La rotación del trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama en los estudios de salud de las enfermeras [Web]. pubmed.ncbi. 1 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541391/>
9. Xiang S, Dauchy R, Hoffman A, Pointer D, Frasch T, Blask D. La inhibición epigenética del supresor de tumores ARHI por la luz en la interrupción de la melatonina circadiana inducida por la noche media la resistencia al paclitaxel impulsada por STAT3 en el cáncer de mama [Web] pubmed.ncbi. Septiembre de 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077613/>
10. Stevens R, Brainard G, Blask D, Lockley S, Motta M. El cáncer de mama y la alteración circadiana de la iluminación eléctrica en el mundo moderno. [Web] pubmed.ncbi. Mayo-junio de 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604162/>

11. Serra L. Trabajo en turnos, privación de sueño y sus consecuencias clínicas y medicolegales. [Web] sciencedirect.com. Alemania, May 2013. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013701809>

12. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. [Web] sciencedirect.com. España, 19 November 2018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485318302007>

13. Monsees G, Kraft P, Hankinson S, Hunter D, Schernhammer E. Genes circadianos y susceptibilidad al cáncer de mama en trabajadores por turnos rotativos [Web] pubmed.ncbi. 2012, 1 de diciembre. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473669/>

14. Samuelsson L, Bovbjerg D, Roeklein K, Hall M. El sueño y la alteración circadiana y el riesgo de cáncer de mama incidente: una revisión teórica y basada en la evidencia. [Web] ncbi.nlm. Biblioteca Nacional de Medicina. 13 de octubre de 2017 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025900/>

15. Papantoniou K. Cancer risk and hormonal changes in night shift workers [Web] dialnet.unirioja.es 2014. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=140686>

16. Vázquez Trespacios E.M. Trabajo durante la noche y alteraciones en la melatonina en trabajadoras expuestas [Web] dialnet.unirioja.es 2015. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5454950>

17. Alvarez Nuñez B.J. Consecuencias de la disincronia circadiana en la salud del trabajador [Web] dialnet.unirioja.es. 2013. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4890177>
18. Monsees G, Kraft P, Hankinson S, Hunter D, Schernhammer E. Genes circadianos y susceptibilidad al cáncer de mama en trabajadores por turnos rotativos [Web] pubmed.ncbi 2012, 1 de diciembre. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473669/>
19. Hill S, Belancio V, Dauchy R, Xiang R, Brimer S, Mao L. Melatonin: an inhibitor of breast cancer [Web] pubmed.ncbi 2015, 22 Junio. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876649/>
20. Stevens R. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. [Web] pubmed.ncbi. 2009, Apr 20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380369/>
21. Gehlert S, Clanton M. Shift Work and Breast Cancer [Web] pubmed.ncbi 2020, Dec 20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419321/>
22. Lellupitiyage Don S, Lin H, Furtado J, Qraitem M, Taylor S, Farkas M. Circadian oscillations persist in low malignancy breast cancer cells [Web] pubmed.ncbi Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31357909/>

23. Dauchy R, Xiang S, Mao L, Brimer S, Wren M, Yuan L. Circadian and melatonin disruption by exposure to light at night drives intrinsic resistance to tamoxifen therapy in breast cancer [Web] pubmed.ncbi. 2014, Aug 1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062775/>
24. Blask D, Hill S, Dauchy R, Xiang S, Yuan L, Duplessis T. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night [Web] pubmed.ncbi. 2011, Octubre. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605163/>
25. Xiang S, Dauchy R, Hauch A, Mao L, Yuan L, Wren M. Doxorubicin resistance in breast cancer is driven by light at night-induced disruption of the circadian melatonin signal [Web]. pubmed.ncbi. 2015, Agosto. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25857269/>
26. Rossetti S, Esposito J, Corlazzoli F, Gregorski A, Sacchi N. Entrainment of breast (cancer) epithelial cells detects distinct circadian oscillation patterns for clock and hormone receptor genes [Web]. pubmed.ncbi. 2012, Jan 15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22193044/>
27. Lin H, Qraitem M, Lian Y, Taylor S, Farkas M. Analyses of BMAL1 and PER2 Oscillations in a Model of Breast Cancer Progression Reveal Changes With Malignancy [Web]. pubmed.ncbi. Jan-Dec 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943793/>

28. Lesicka M, Jabłońska E, Wieczorek E, Seroczyńska B, Siekierzycka A, Skokowski J. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. [Web]. pubmed.ncbi. 2018, Jun 29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958276/>
29. Blask D, Dauchy R, Brainard G, Hanifin J. Circadian stage-dependent inhibition of human breast cancer metabolism and growth by the nocturnal melatonin signal: consequences of its disruption by light at night in rats and women. [Web]. pubmed.ncbi. 2009, Dec 8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042410/>
30. Srour B, Plancoulaine S, Andreeva V, Fassier P, Chantal J, Galán P. Circadian nutritional behaviours and cancer risk: New insights from the NutriNet-santé prospective cohort study: Disclaimers. [Web]. pubmed.ncbi. 2018, 15 de noviembre. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744870/>
31. Jones M, Schoemaker M, McFadden E, Wright L, Johns L, Swerdlow A. Night shift work and risk of breast cancer in women: the Generations Study cohort. [Web]. pubmed.ncbi. 2019, Julio. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31138896/>
32. Ball L, Palesh O, Kriegsfeld L. The Pathophysiologic Role of Disrupted Circadian and Neuroendocrine Rhythms in Breast Carcinogenesis. [Web]. pubmed.ncbi. 2016, Octubre. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712099/>

33. Samulin Erdem J, Odegaard Noto H, Skare O, Lie J, Petersen-Overleir M, Reszka E. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. [Web]. pubmed.ncbi. 2017, Agosto. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28707432/>
34. James P, Bertrand K, Hart J, Schernhammer E, Tamimi R, Laden F. Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. [Web]. pubmed.ncbi. 2017, Aug 17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886600/>
35. Mao L, Dauchy R, Blask D, Slakey L, Xiang S, Yuan L. Circadian gating of epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells via melatonin-regulation of GSK3 β . [Web]. pubmed.ncbi. 2012, Nov 26 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002080/>
36. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). [Web]. pubmed.ncbi. 2013, Feb 15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689255/>
37. Bauer S, Wagner S, Burch J, Bayakly R, Vena J. A case-referent study: light at night and breast cancer risk in Georgia. [Web]. pubmed.ncbi. 2013, Apr 17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23594790/>
38. Chu L, John E, Yang B, Kurian A, Zia Y, Yu K. Measuring serum melatonin in postmenopausal women: Implications for epidemiologic

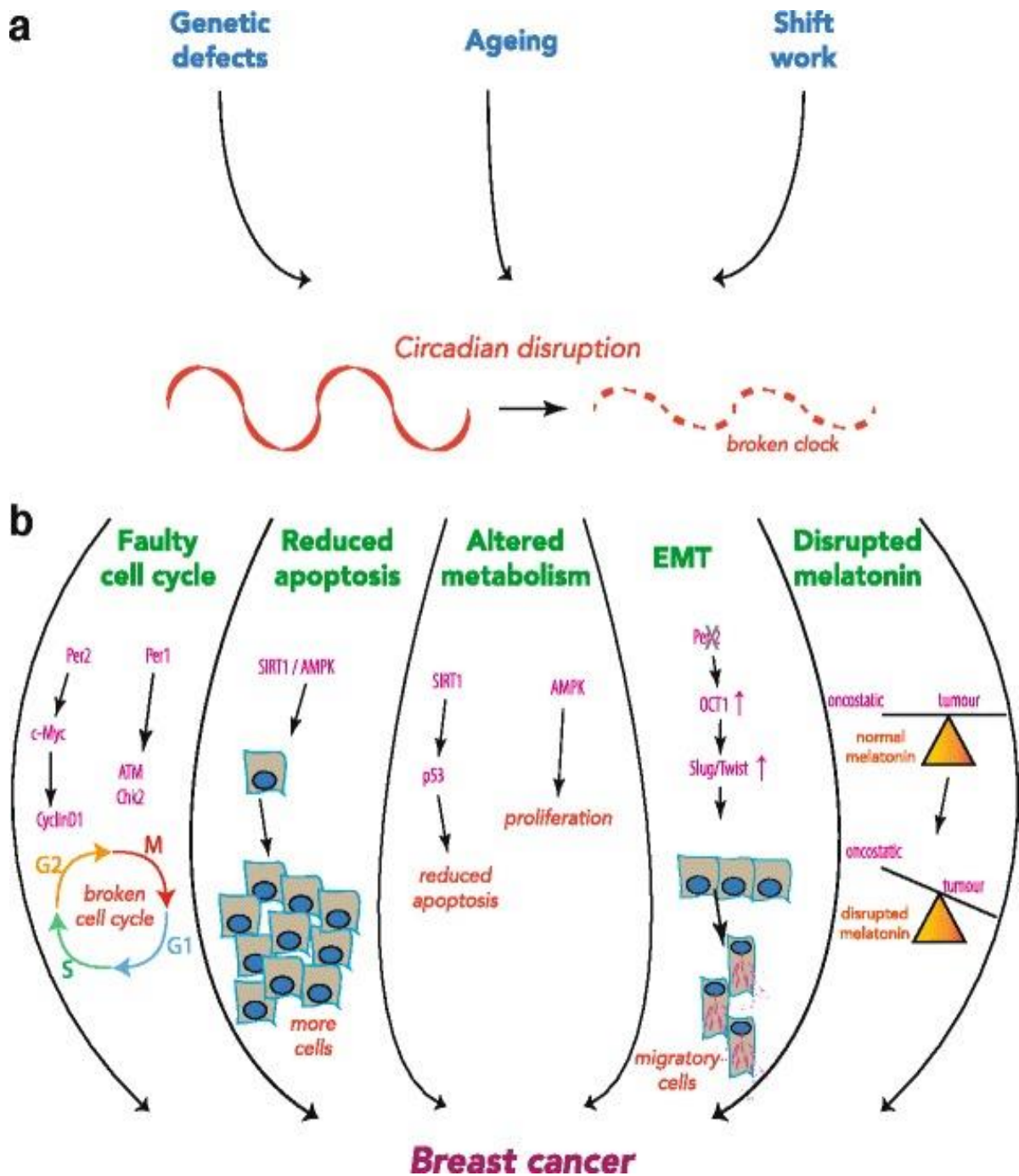
- studies and breast cancer studies. [Web]. pubmed.ncbi. 2018, Apr 11.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641614/>
39. Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer - considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. [Web]. pubmed.ncbi. 2010, Mar. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20126969/>
40. Dauchy R, Dupepe L, Ooms T, Dauchy E, Hill C, Mao L. Eliminating animal facility light-at-night contamination and its effect on circadian regulation of rodent physiology, tumor growth, and metabolism: a challenge in the relocation of a cancer research laboratory. [Web]. pubmed.ncbi. 2011, May. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640027/>
41. Blask D, Dauchy R, Dauchy E, Mao L, Hill S, Greene M. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: impact on the Warburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. [Web]. pubmed.ncbi 2014, Aug Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25099274/>
42. Peplonska B, Bukowska A, Sobala W, Reszka E, Gromadzinska J, Wasowicz W. Rotating night shift work and mammographic density. [Web]. pubmed.ncbi. 2012, Jul. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539602/>
43. Wu J, Dauchy R, Tirrell P, Wu S, Lynch D, Jitawatanarat P. Light at night activates IGF-1R/PDK1 signaling and accelerates tumor growth in human

- breast cancer xenografts. [Web]. pubmed.ncbi. 2011, Apr 1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310824/>
44. Papantoniou K, Pozo O, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. [Web]. pubmed.ncbi 2015, May. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737330/>
45. Davis S, Mirick D, Chen C, Stanczyk F. Night shift work and hormone levels in women [Web]. pubmed.ncbi 2012, Apr. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315366/>
46. Schernhammer E, Rosner B, Willett W, Laden F, Colditz G, Hankinson S. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. [Web]. pubmed.ncbi. 2004, Jun. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184249/>
47. Juárez García D, Landero Hernández R. Ritmos circadianos en pacientes oncológicos [web] scielo.org. México. July/dec. 2014. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0124-01372014000200008
48. Viswanathan A, Schernhammer E. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women [Web]. pubmed.ncbi. 2009, Aug 18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19070424/>
49. Caballero Gallardo L, Centeno Martín R, Rueda Fernández M. Impacto del trabajo nocturno en el personal enfermero y en los cuidados prestados al residente. [Web]. <http://derechoshumanosybioetica.org>. Granada.

Disponible en: <http://derechoshumanosybioetica.org/wp-content/uploads/2017/06/5impactodeltrabajonocturno.pdf>

ANEXOS

ANEXO I: La alteración circadiana puede producir Cáncer de mama⁴⁷



A. Factores como los defectos genéticos, el envejecimiento o el trabajo por turnos irregulares, en especial el turno de noche puede alterar el ritmo circadiano.

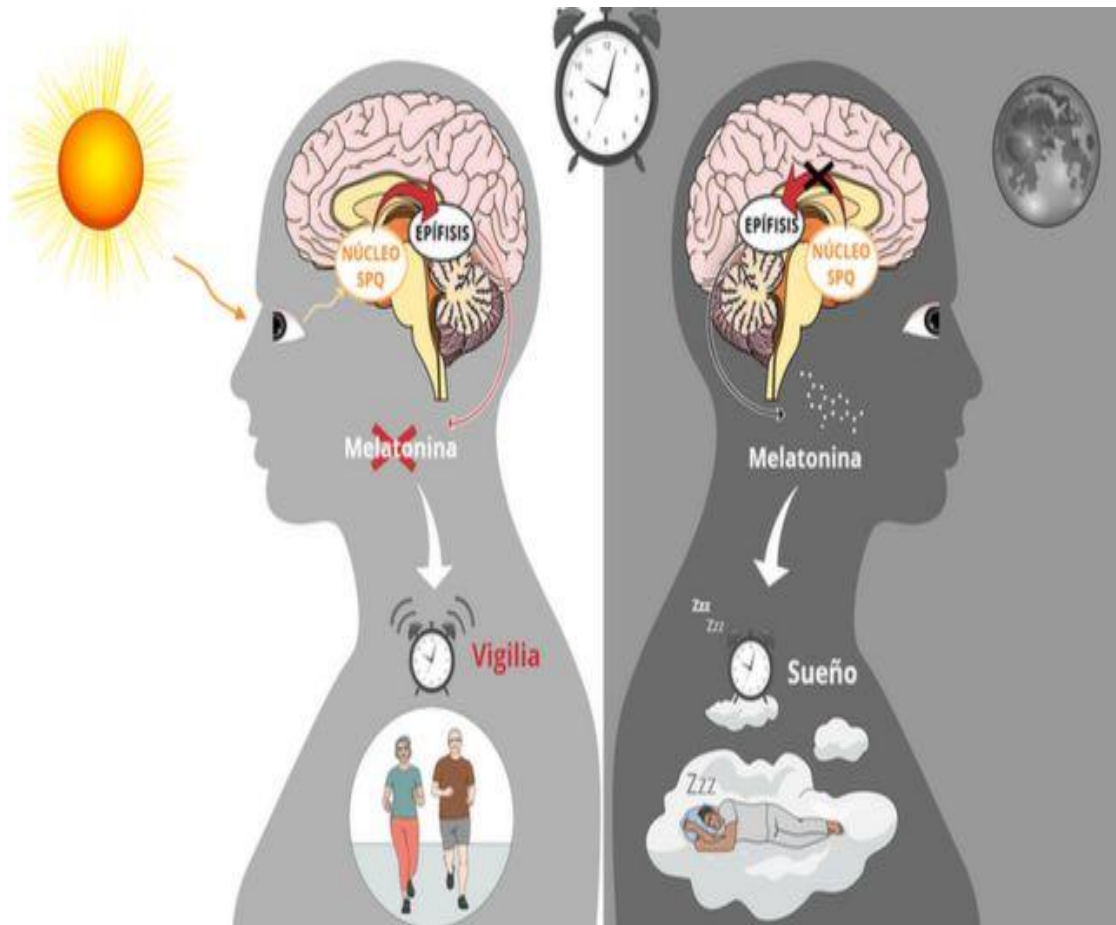
B. Al mismo tiempo, estos factores, ya sean de forma individual o colectiva vinculan un reloj circadiano defectuoso con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Un reloj circadiano defectuoso puede conducir a la interrupción directa de la activación celular, así como reducir la apoptosis. Los mismos efectos pueden producirse de forma indirecta a través de un metabolismo alterado como respuesta de un reloj defectuoso.

En cuanto a la EMT (transición epitelial-mesenquimal), puede conducir a su elevación, lo que da lugar a la formación de metástasis letales.

Otro mecanismo que se puede relacionar con el cáncer de mama es la producción irregular de melatonina, lo cual inclina la balanza hacia la tumorigénesis

ANEXO II: La regulación del sueño a partir de la señal lumínica.⁴⁷



Izquierda. La luz es captada a través de la retina. Esta señal lumínica es transferida al cerebro la cual produce la inhibición de síntesis de melatonina.

Derecha. Durante la noche, la ausencia total de luz estimula la producción de la hormona melatonina, y con ello se produce la estimulación del sueño