



**CÁNCER DE SENO EN MUJERES QUE REALIZAN TRABAJO NOCTURNO:
REVISIÓN DE ALCANCE, 2009 - 2019**

Investigadores principales

Leydi Patricia Duarte García

Eliana Paola Fonseca Jiménez

Betzabé Noemí Leiva Ayala

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialización en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario
Bogotá, 2020**

**CÁNCER DE SENO EN MUJERES QUE REALIZAN TRABAJO NOCTURNO:
REVISIÓN DE ALCANCE, 2009 - 2019**

Estudiante(s):

Leydi Patricia Duarte García

Eliana Paola Fonseca Jiménez

Betzabé Noemí Leiva Ayala

Asesor metodológico:

Dra. Sonia Álvarez Torres

**Especialización en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario
Bogotá D.C., 2020**

**CÁNCER DE SENO EN MUJERES QUE REALIZAN TRABAJO NOCTURNO:
REVISIÓN DE ALCANCE, 2009 - 2019**

ESTUDIANTES:

Leydi Patricia Duarte García, Eliana Paola Fonseca Jiménez, Betzabé Noemí Leiva Ayala. Especialización en Salud Ocupacional. Escuela de Medicina y Ciencias de Salud. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

TUTOR:

Sonia Álvarez Torres. Docente Especialización en Salud Ocupacional. Escuela de Medicina y Ciencias de Salud. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

RESUMEN

Introducción: El trabajo ha venido evolucionando en paralelo a la industrialización adecuándose a las grandes demandas laborales que obligan a la disponibilidad permanente de las personas lo que resulta en la implementación de turnos nocturnos, adición de horas y conexión permanente con el ámbito laboral. Aproximadamente entre el 15-20% de trabajadores laboran por turnos nocturnos reportando no solo riesgos a corto plazo como el déficit del estado de alerta durante ese tiempo sino también efectos a largo plazo. Algunos investigadores han mostrado evidencia de asociación entre el trabajo nocturno y neoplasias en seno, sin embargo, no se ha unificado el tiempo de exposición y aparición de la enfermedad. Desde la seguridad y salud en el trabajo ha surgido la necesidad de identificar la relación entre el trabajo nocturno y esta neoplasia para ofrecer planteamientos que refuercen y mejoren la gestión de la salud de las trabajadoras.

Objetivo: Caracterizar el cáncer de seno en mujeres que realizan trabajo nocturno a partir de una revisión de la literatura científica de la última década.

Material y métodos: Se realizó revisión de alcance de la literatura, aplicando los términos MeSH definidos en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science y se seleccionaron 19 artículos a texto completo, en inglés, publicados entre los años 2009 – 2019.

Resultados: En los artículos revisados para estudiar la relación entre trabajo nocturno y cáncer de seno, se obtuvo que el 47,3% de los estudios muestran una asociación estadísticamente significativa entre estas variables, el 36,8% no encontraron relación, mientras que el 15,7% no fueron concluyentes.

Conclusión: Nuestra revisión de alcance encontró que aproximadamente la mitad de los artículos seleccionados proporcionó evidencias de asociación estadísticamente significativa, expresada como aumento de riesgo de cáncer de mama en trabajadoras en turnos nocturnos, sobre todo en mujeres premenopáusicas, el resto de estudios no encontraron relación o no fueron concluyentes.

Palabras clave: cáncer de seno, trabajo nocturno, trabajo por turnos, salud ocupacional

Key words: breast neoplasms, night shift work, shift work schedule, occupational health (MeSH)

INTRODUCCIÓN

El trabajo ha venido evolucionando en paralelo a la industrialización adecuándose a las grandes demandas laborales que obligan a la disponibilidad permanente de las personas lo que resulta en la implementación de turnos nocturnos, adición de horas y conexión permanente con el ámbito laboral. Aproximadamente entre el 15-20% de trabajadores laboran por turnos nocturnos (1) reportando no solo riesgos a corto plazo como el déficit del estado de alerta durante ese tiempo sino también

efectos a largo plazo (2,3,4) debido a que se requiere que el individuo trabaje en jornada nocturna, obligándolo a dormir y descansar de día, cuando su ritmo circadiano le dice que debe estar despierto, lo que genera una desincronización del ciclo sueño-vigilia produciendo un deterioro progresivo de su salud (4,5). Lo anterior explica la importancia que ha cobrado en la última década el cáncer de seno en el género femenino como patología objeto de investigación desde el punto vista ocupacional.

La OMS define el cáncer de mama como una enfermedad en la cual las células se multiplican sin control y es potencialmente metastásico a órganos distantes como hueso, hígado, pulmón y cerebro (6,7), se han descrito diversos factores relacionados modificables como la obesidad, malos hábitos alimenticios, estilo de vida sedentario, exposición a agentes químicos y la ingesta de alcohol, con un aumento moderado del riesgo que es proporcional a la frecuencia y la cantidad ingerida (8,9), sin embargo, la evidencia al respecto no es concluyente (10); así mismo existen factores no modificables como el sexo, edad (aumenta la incidencia de cáncer en los periodos reproductivos y luego disminuye en velocidad posterior a la menopausia), nuliparidad, menarquia temprana y el influjo hormonal, este último representa un mayor riesgo en mujeres con historia de uso prolongado de anticonceptivos orales combinados, terapia de reemplazo hormonal con tratamiento mayor a 10 años (11). Desde el punto de vista familiar el antecedente de cáncer de seno con la presencia de mutaciones de la línea germinal BRCA1 representa una alta probabilidad de desarrollar cáncer (12), por tanto, una mujer con una madre o hermana con este precedente tiene un riesgo dos o tres veces mayor de presentar el cuadro, al respecto existen estudios de casos y controles que presentan resultados sobre los subtipos de cáncer de mama en relación con ambos estados menopáusicos y diferentes subtipos hormonales (13).

En relación con el trabajo nocturno y el cáncer de mama hay evidencia de que un gran número de turnos nocturnos consecutivos, tienen un impacto en el “reloj biológico”, el cual influye en el sueño, en la temperatura corporal y la regulación de la secreción hormonal, siendo influenciados por sincronizadores externos, como el

fenómeno luz-oscuridad y el tiempo de descanso nocturno (13). El reloj endógeno está ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo frontal inferior y tiene como función principal proporcionar una señal de tiempo humoral para la organización y regulación del equilibrio entre los valores de enzimas, hormonas y la actividad en los distintos órganos, la molécula relacionada a este delicado equilibrio es la melatonina que es segregada por la glándula pineal, la cual cambia su concentración en relación con las señales enviadas de forma directa desde la retina hasta el sistema nervioso central de modo que la luz y la oscuridad actúan como estímulos potentes alcanzando sus niveles máximos durante la noche, en consecuencia, el déficit de la misma genera un mayor riesgo (10), es así como la información proveniente del medio ambiente es interpretada a nivel central y luego se transmite al resto del cuerpo para que los sistemas puedan responder adecuadamente e interactuar con el medio externo (14). La melatonina tiene efectos anticancerígenos a través de una serie de mecanismos que incluyen propiedades antioxidantes e inmunoestimulantes, aumentando la actividad de las células Natural Killer (NK) que desencadena a su vez la producción de citocinas y mecanismos apoptóticos (15). El equilibrio de los sistemas fisiológicos y el ciclo sueño/vigilia está controlado por al menos 9 genes circadianos entre ellos se encuentran el periodo (PER1), periodo 2 (PER2), periodo 3 (PER3), criptocromo 1 y 2 (CRY 1 y 2), CLOCK, BMAL1, Caseína quinasa 1B(CK1e) y ATEMPORAL (TIM) (16,17); en el momento en que el cuerpo está sometido a un trabajo nocturno con exposición prolongada a la luz artificial con características específicas como intensidad y composición espectral, ocasiona una falla en el control del ciclo de la división celular incrementando la probabilidad de patologías oncológicas (10,18,19,20), adicional se ha evidenciado otro mecanismo de daño como la metilación de algunos genes, entre ellos el PER1, CLOCK y CRY2, los cuales han tenido una fuerte correlación con la positividad del receptor de estrógenos aumentando el riesgo en forma significativa (21).

Por consiguiente, la International Agency for Research on Cancer (IARC) tipificó el trabajo por turnos con labores nocturnas asociado a disrupción circadiana (22) en

el grupo 2A: como probable carcinógeno en humanos sobre la base de “suficiente evidencia” en modelos experimentales y “limitada evidencia” en humanos (23,24). Existen distintas modalidades de trabajo como turnos nocturnos rotativos o fijos, turnos extra no programados o disponibilidad al llamado (25), aunque el panel de expertos de la IARC recomienda definir trabajo nocturno como una actividad laboral de mínimo 3 horas entre 00:00 y 05:00 horas, no obstante, esta franja horaria y los métodos para su evaluación son diversos para cada país. (13,26,10).

Las estadísticas laborales de cáncer de seno en relación a trabajo nocturno no son explícitas (27,1) sin embargo, se cuenta con estimaciones en las que un año de turno nocturno puede aumentar la incidencia de esta enfermedad en un 15% (28,29). Investigadores han mostrado evidencia de asociación insuficiente o limitada entre el trabajo nocturno y neoplasias en seno (30,31,32) otras postulan que la exposición prolongada al trabajo nocturno se asocia con alto riesgo de cáncer de mama (33,34,35,36), sin embargo, no se ha unificado el tiempo de exposición y aparición de la enfermedad sugiriendo entre 5, 10 y más de 20 años (28,29). Desde la seguridad y salud en el trabajo ha surgido la necesidad de identificar la relación entre el trabajo nocturno y esta neoplasia para ofrecer planteamientos que refuercen y mejoren la gestión de la salud de las trabajadoras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de alcance, en el periodo comprendido entre 2009 -2019, sobre cáncer de seno en mujeres que realizan trabajo nocturno.

Para la identificación de estudios que permitieran ilustrar la neoplasia de mama en mujeres que realizan trabajo nocturno, se partió del establecimiento de términos de interés para lo cual se utilizaron los descriptores en ciencias de la salud MeSH: “breast neoplasms”, “night shift work”, “shift work schedule” y “occupational health” en combinación con los operadores booleanos “OR” y “AND” que a través de la

cadena de búsqueda (“breast neoplasms”) AND (“night shift work” OR “shift work schedule”) OR (“Occupational health”) aplicadas en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science, se hicieron las búsquedas en inglés y español seleccionando filtros como: área temática, tipo de documento, acceso abierto y estudios en humanos, además de artículos de revista publicados entre 2009 y 2019.

Con base en los criterios de inclusión y exclusión (tablas 1 y 2) y la aplicación de filtros descritos anteriormente se seleccionaron 19 artículos recuperados para su posterior lectura sistemática.

Tabla 1. Criterios de inclusión

| Variables | Criterios de inclusión |
|----------------------|--|
| Artículos publicados | Artículos publicados entre 2009 y 2019 |
| Idioma | Artículos en español e inglés disponibles en texto completo |
| Tipo de diseño | Artículos que reporten estudios observacionales analíticos, transversales y metaanálisis sobre cáncer de seno en mujeres que realizan trabajo nocturno |

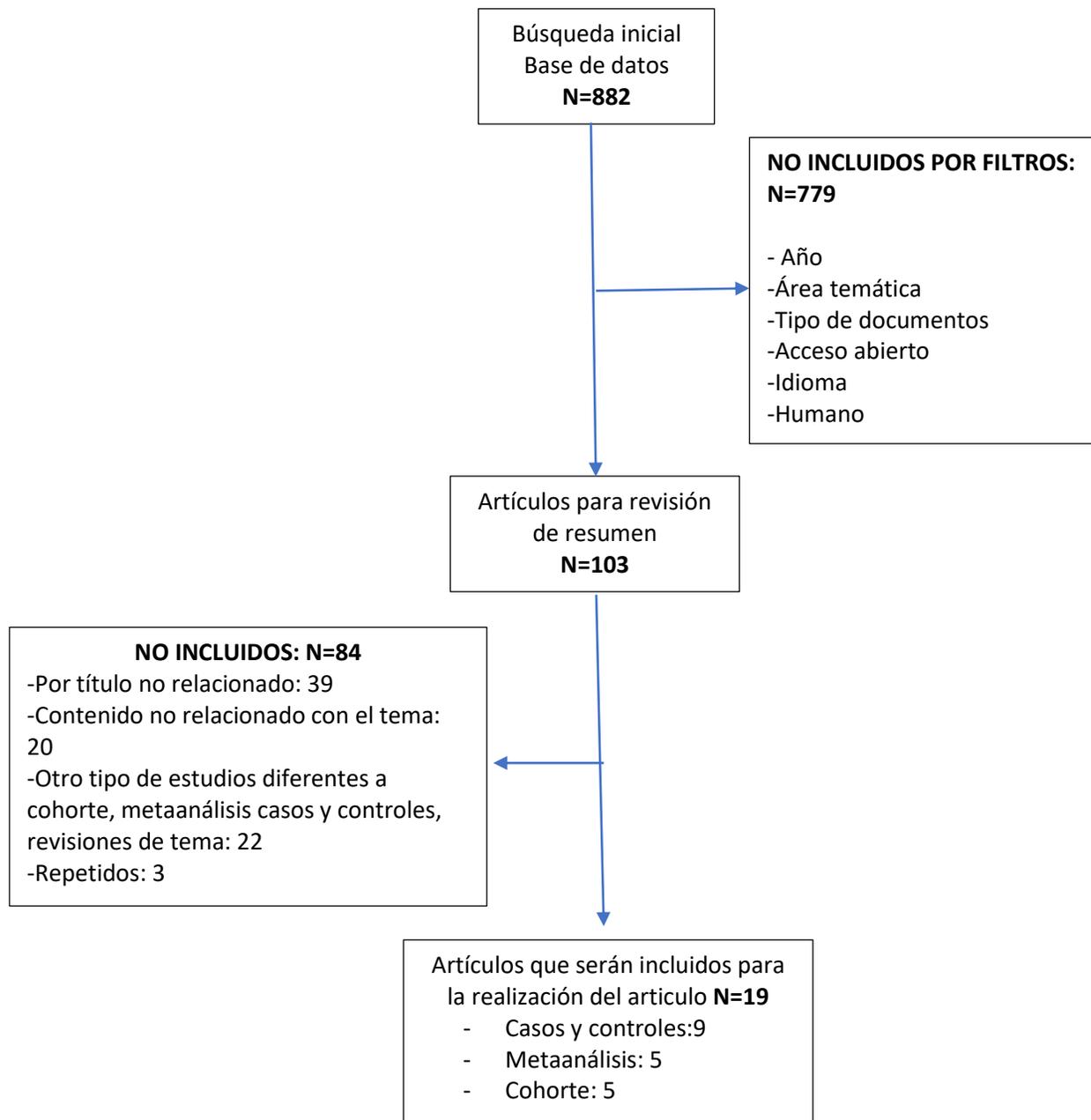
Tabla 2. Criterios de exclusión

| Variables | Criterios de exclusión |
|------------------------|---|
| Criterios de inclusión | El no cumplir alguno de estos criterios |
| Duplicados | En alguna de las 3 bases de datos utilizadas |
| Tipo de diseño | Artículos que abordaban temáticas alejadas al objeto de estudio al igual que publicaciones tipo resúmenes, reportes de caso, editoriales, comunicaciones o respuestas y revisiones de tema. |

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de la búsqueda de los artículos incluidos en el estudio.

Los artículos seleccionados se obtuvieron a texto completo y se procedió a su lectura capturando la información en una tabla de Excel ® en la que se consignaron variables bibliométricas: Cáncer de seno, características de trabajo nocturno (frecuencia turnos, tiempo laborado), población (edad, sexo, profesión/oficio) y conceptuales incluyendo características metodológicas de la población: Diseño, objetivos, variables de exposición, resultados y conclusiones (RR, OR, IC 95%).

Figura 1. Flujograma de búsqueda



CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los proyectos de investigación en el campo de la salud humana deberán ajustarse a las “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, establecidas en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, considerando de manera especial la categoría de riesgo para los humanos que pueda generar la propuesta.

Igualmente, es necesario mencionar la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en donde se explican los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Según la Resolución 8430 de 1993, Artículo 11, y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y para efectos de esta investigación, se clasifica en la categoría Investigación sin Riesgo.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 882 artículos, de los cuales 772 fueron eliminados tras aplicar filtros. De las 103 referencias restantes válidas para la revisión, se procedió a la lectura del resumen, eliminando 84 artículos, de acuerdo a los criterios de exclusión. El número total de artículos seleccionados para su lectura final fue de 19. Desde el punto de vista del análisis metodológico el tipo de diseño de los estudios incluidos en la revisión correspondieron a 5 metaanálisis, 5 estudios de cohortes y 9 estudios de casos-controles

La tabla 3 refleja el número total de artículos recuperados en cada una de las bases de datos, así como la relación del tipo de diseño encontrados para revisión.

Tabla 3. Número de artículos selección y tipo de estudios encontrados

| Bases de datos | Artículos seleccionados | Tipo de diseño | | |
|----------------|-------------------------|----------------|-------------------|--------------|
| | | Cohorte | Casos y controles | Metaanálisis |
| PUBMED | 9 | 1 | 5 | 3 |
| SCOPUS | 7 | 2 | 3 | 2 |
| WEB OF SCIENCE | 3 | 2 | 1 | |
| Total | 19 | 5 | 9 | 5 |

En los artículos revisados para estudiar el vínculo entre trabajo nocturno y cáncer de seno, se obtuvo información contradictoria; en relación con una asociación positiva, se encontraron 2 metaanálisis (37,38) que muestran un aumento del riesgo de cáncer de mama entre en 3,2 - 3,3% (OR= 1,032, IC del 95%= 1,013–1,051 y OR= 1.033; IC del 95%, 1.012-1.056 respectivamente) por cada 5 años de trabajo nocturno, de igual forma, Lie, J. A. S. et al, observaron riesgo de cáncer de seno significativamente elevado en enfermeras que habían realizado 6 turnos nocturnos consecutivos >5 años de trabajo, en comparación con las enfermeras que nunca realizaron turnos de noche, lo anterior es congruente con los hallazgos de Bustamante-Montes LP, et al y Papantoniou K, et al, quienes evidenciaron un aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres trabajadoras en turnos nocturnos en comparación con las que nunca lo hicieron con OR = 8.58; 95% IC: 2.19-33.8 y OR 1.18; 95 % CI 0.97, 1.44 respectivamente.

Sin embargo, existen estudios de cohorte realizados en Shangai y Reino Unido (29,39) que no muestran asociación entre riesgo de cáncer de seno y trabajo nocturno, no encontraron evidencia estadísticamente significativa en trabajadoras de turnos nocturnos expuestas durante más de 20 y 30 años (OR ajustado: 0,7 (95% IC: 0,4, 1,2) y 0,9 (IC del 95%: 0,4, 2,0) respectivamente); resultados similares fueron descritos por Travis RC, et al en el metaanálisis que sugiere efecto nulo o mínimo de los turnos nocturnos sobre la incidencia de cáncer de seno. Por otro lado, teniendo en cuenta la caracterización del trabajo nocturno Jones ME, et al. no

obtuvo resultados de riesgos significativamente elevados en relación con las horas trabajadas por noche ($p= 0,62$), turnos nocturnos por semana ($p = 0,066$), años acumulados ($p= 0,51$) ni horas acumuladas de trabajo nocturno ($p = 0,51$).

Cordina-Duverger E, et al encontraron asociación entre trabajo nocturno y subtipos de cáncer de seno definido por receptores de estrógenos positivos (ER+) elevados con OR = 1.19; 95% IC 1.06–1.33, pero la elevación del riesgo se restringió a mujeres premenopáusicas (OR= 1.36; 95% IC 1.12–1.64), del mismo modo Papantoniou K, et al. Halló un mayor riesgo en tumores con receptores EG+ y PG+ (RR: 1.44; 95 % IC 1.04, 1.98) entre mujeres premenopáusicas, por el contrario, Jones ME, et al no observaron riesgos significativamente mayores por subtipo de cáncer para esta población.

Desde el punto de vista genético se ha descrito que un gran número de turnos nocturnos consecutivos, tienen un impacto en el “reloj biológico”, el cual está controlado por al menos 9 genes circadianos y cualquier alteración en los mismos podría tener relación con la probabilidad de presentar cáncer de seno, es así como un estudio de casos y controles (40) determino que sujetos con al menos cuatro turnos nocturnos consecutivos presentan un mayor riesgo de cáncer de mama asociado a alteraciones los alelos variantes de BMAL1, ROR-b y MTNR1B, de igual forma, Truong, T et evidenciaron que alteraciones en los SNPs (Single nucleotid polymorphism) (rs1482057 y rs12914272) tuvieron una relación positiva con riesgo de cáncer en toda la muestra y entre mujeres posmenopáusicas.

Así mismo existen factores que están involucrados en la relación entre trabajo nocturno y cáncer de seno, entre ellos se encuentra la disrupción circadiana, es así como Fritschi L, et al en un estudio de casos y controles la describe como una jornada > 1 hora durante el horario usual de sueño e incorporó el cronotipo en la definición de exposición para investigar trabajo por turnos y cáncer de seno, sin embargo, no encontró asociación estadísticamente significativa; del mismo modo Datta K, et al, asoció el no dormir lo suficiente y sin las condiciones de oscuridad total, con mayor probabilidad de presentar este tipo de cáncer. De igual forma desde el punto de vista genético varias publicaciones describieron que variantes en los

genes del reloj circadiano y del trabajo nocturno podrían estar relacionados con un riesgo de presentar cáncer de seno, respecto a lo anterior 2 estudios evidenciaron que alteraciones de varios polimorfismos en estos genes presentan una relación positiva entre estas 2 variables (41,40).

Respecto a la caracterización del trabajo nocturno teniendo en cuenta la variable “duración”, se encontró 1 metaanálisis que demostró que una exposición a trabajo nocturno > a 20 años se asoció a cáncer de seno (OR 1.73, 95% IC 1.02–2.94) (26), de igual manera Szkiela M, et al y Papantoniou K, et al en 2 estudios de casos y controles reportaron hallazgos similares con una exposición a turnos nocturnos >10 y >15 años respectivamente, además al incluir la variable intensidad (más de 10 turnos mensuales) se duplicó el riesgo (OR = 2,2; IC del 95%: 1,57–3,08) de igual manera el realizar turnos permanentes acumulados también se asoció con mayor riesgo de cáncer de seno (>1800 turnos nocturnos: 1.48; 95 % CI 0.81, 2.68).

En la tabla 4 se muestran las principales características de cada estudio, a saber: muestra de población, tipo de estudio, características de la población y resultados de los estudios evaluados.

| Tabla 4. Características de los estudios seleccionados sobre cáncer de mama y trabajo nocturno | | | | |
|--|---------------------------------------|--|---|--|
| Autor(es) / País | Tipo de estudio/ tamaño de la muestra | Objetivo | Características de la población | Resultados Relevantes |
| Pahwa M, et al. Canadá | Metaanálisis/ 7 metaanálisis | Búsqueda y evaluación de la calidad de todos los metaanálisis sobre el trabajo por turnos y el riesgo de cáncer de mama | Metaanálisis que incluían al menos un tamaño del efecto combinado (ES) para el CA de mama asociado con cualquier métrica de exposición al trabajo en turnos nocturnos junto a una revisión sistemática de la literatura | 5 metaanálisis que informaron una ES (efecto size) elevados para el trabajo en turnos nocturnos y el riesgo de cáncer de mama oscilo entre 0,99 (IC del 95%: 0,95 a 1,03, N = 10 estudios de cohorte) a 1,40 (IC del 95%: 1,13 a 1,73) |
| Papantoniou K, et al. España | casos y controles / N: 3.486 | Asociación del trabajo nocturno con diferentes tipos clínicos de cáncer de mama en un estudio poblacional de casos y controles. | Casos: mujeres entre 20 y 85 años con un diagnóstico nuevo de Cáncer de seno confirmado por histología, Controles: mujeres sin historia de Cáncer de seno viviendo en la misma área que los casos | Haber trabajado alguna vez en turnos nocturnos permanentes o rotativos se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con los trabajadores diurnos (Odds ratio (OR) 1,18; IC del 95%: 0,97 a 1,43) |
| Jones ME, et al. Reino Unido | Cohorte/ N: 102869 | Examinar el riesgo de cáncer de seno y la relación con el horario de trabajo nocturno y los receptores hormonales | Más de 113700 mujeres de ≥ 16 años, sin Ca de mama previo o in situ, ceguera u otra neoplasia malina excepto cáncer de piel no-melanoma | No se encontraron pruebas de un aumento del riesgo de Ca de mama con turnos nocturnos en los últimos 10 años. HR en relación con el trabajo nocturno fue de 1,00 (IC del 95%: 0,86-1,15) |
| Bustamante-Montes LP, et al./México | casos y controles / N: 202 | Evaluar la asociación entre el trabajo nocturno y el cáncer de mama en mujeres mexicanas. | Los controles mujeres libres de enfermedad y fueron emparejados con los casos y ambos no tenían historia familiar de cáncer de seno. | Las mujeres turno nocturno tienen 9 veces más riesgo de desarrollar cáncer de seno que las que nunca lo hicieron (OR 5 8.58; 95% CI: 2.19-33.8). |
| Cordina-Duverger E, et al./ Europa | Metaanálisis/ N: 13.026 | Caracterizar si la exposición trabajo nocturno aumenta el riesgo de cáncer de mama. | Casos: Ca de mama histológicamente confirmado. Controles: mujeres sin historia previa de cáncer de seno | El trabajo en nocturnos aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, OR = 1,41 [1,06–1,88]) |
| Yuan X, et al China. | Metaanálisis/ N: 4.023.780 | Mostrar el efecto del trabajo en turnos nocturno sobre el riesgo de cánceres comunes entre las mujeres. | Se incluyeron 26 estudios de cohortes, 24 estudios de casos y controles y 11 estudios de casos y controles anidados. | El trabajo en turnos de noche elevó el riesgo de cáncer de mama en una forma de dosis-respuesta en un 3,3% (OR = 1,033; IC del 95%, 1,012-1,056). |
| Fritschi L, et al. Australia | casos y controles/ N=2984 | Probar la hipótesis de que las mujeres que trabajan durante su noche biológica tendrían un mayor riesgo de cáncer de mama. | Casos: mujeres de entre 18 y 80 años con un cáncer de mama incipiente. Controles: mujeres sin evidencia de enfermedad | Solo 30 de 1385 trabajos nocturnos cambiaron de clasificación y el hallazgo general (OR 1,17; IC del 95%: 0,98 a 1,41) no fue diferente del hallazgo original cuando no se consideró el cronotipo |
| Samulin Erdem J, et al Noruega | casos y controles / N= 1182 | variación de TL como un mecanismo potencial de la asociación entre la duración prolongada del turno nocturno con mayor riesgo de cáncer de mama | Casos: Enfermeras noruegas graduadas diagnosticadas con cáncer de mama controles se emparejaron en frecuencia con los casos por año de diagnóstico del caso y en grupos de edad de 5 años. | Sugieren que el acortamiento de los telómeros está asociado con la duración y la intensidad del trabajo nocturno y puede ser un factor que contribuya al riesgo de cáncer de mama entre las trabajadoras por turnos |
| Szkiela M, et al. Europa | casos y controles / N= 1009 | Determinar si el trabajo nocturno es un factor significativo para el riesgo de cáncer de mama | Casos: mujeres (35 años) con Ca de mama maligno confirmado histopatológicamente Controles: mujeres sanas | Mostró que solo el trabajo nocturno tiene un impacto significativo en el cáncer de mama (OR = 2,61 (IC del 95%: 1,94; 3,53). |
| Travis, RC, et al Europa | Metaanálisis/ N=10 artículos | Generar evidencia epidemiológica prospectiva sobre el trabajo nocturno y la incidencia del cáncer de mama | 522 246 mujeres posmenopáusicas en el EPIC-Oxford y 251 045 en el Biobanco del Reino Unido y otros 7 estudios, que habían informado sobre la incidencia del cáncer de mama y el trabajo por turnos | el trabajo por turnos de noche, incluido el trabajo por turnos a largo plazo, tiene poco o ningún efecto sobre la incidencia del cáncer de mama. 0,99 (IC del 95% = 0,95 a 1,03) para cualquier trabajo en turnos nocturnos |
| Pijpe, A., et al Europa | Cohorte/ N= 59,947 | estudiar la posible asociación entre el trabajo por turnos y el riesgo de cáncer de mama. | Mujeres 18 a 65 años enfermeras en el registro nacional de profesionales de la salud en los Países Bajos, así como mujeres que cambiaron de carrera y las que se jubilaron. | La duración media de por vida del trabajo nocturno fue de 11,9 años (DE 8,4 años); El 20% había trabajado al menos una noche al mes durante mas 20 años. |
| Liu, W., et al. China | Metaanálisis/ N= 57 artículos | asociación entre el trabajo nocturno y el riesgo cáncer con una perspectiva integral y explorar la diversidad de diferencia sexual en esta asociación | artículos de casos y controles, cohortes o un estudio de casos y controles anidado | Los análisis de subgrupos mostraron que el trabajo por turnos aumentó positivamente el riesgo de mama (OR = 1,22, IC del 95% = 1,08-1,38). |
| Datta, K., et al. Asia | casos y controles/ N=150 | identificar factores de riesgo importantes modificables atribuible a cánceres de mama | Los casos y controles fueron tomados del Hittaranjan National Cancer Institute (CNCI) en Kolkata India y se emparejaron por edad, factores de obesidad y hábitos alimentarios | El estudio reveló que no dormir en la oscuridad total se asoció con mayores probabilidades de desenlace del cáncer de mama en las mujeres |
| Truong, T., et al Francia | casos y controles/ N= 2300 | Investigar los polimorfismos del gen del reloj circadiano y su interacción con el trabajo nocturno en el riesgo de cáncer de mama | Mujeres de 25 a 75 años, con diagnóstico de CA de mama histológicamente confirmada con reportes de receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR) | Hallazgo de dos SNP en RORA (rs1482057 y rs12914272) se asociaron con cáncer de mama en toda la muestra y entre mujeres posmenopáusicas |
| Shen, C.-C., et al. China | Cohorte/ N= 184.809 | determinar enfermeras en Asia están asociadas con un mayor riesgo de cáncer que la población general | incluyeron enfermeras que no tenían tumores malignos previos, con prerrequisito dx de cáncer confirmado histológicamente. | Encontró que el riesgo general de cáncer era mayor entre las enfermeras que en la población general (1.28, IC 95% 1.19-1.37) |
| Zienolddiny, S., et al. Noruega | casos y controles/ N=1.182 | analizar polimorfismos en los genes circadianos centrales y genes involucrados en biosíntesis de la melatonina como posibles biomarcadores de riesgo de cáncer de mama en trabajadores nocturnos | casos: mujeres con diagnóstico de CA de mama invasiva confirmada histológicamente, con antecedente de haber laborado como enfermera al menos 1 año | Se encontraron asociaciones entre varios polimorfismos en los genes circadianos, el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama entre las enfermeras que habían trabajado al menos tres turnos nocturnos consecutivos. |

| | | | | |
|----------------------------------|---------------------------------|---|--|---|
| Knutsson, A., et al. Europa | Cohorte/ N= 4036 | Investigar si el trabajo por turnos (con o sin trabajo nocturno) está asociado con mayor riesgo de cáncer de mama | Estudio de cohorte ocupacional que incluyo sujetos que fueron empleados en diferentes empresas públicos y privadas, sujetos entre 19-70 años | Los resultados indican un mayor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que trabajan en turnos que incluyen el trabajo nocturno, 2,02 (IC del 95%: 1,03—3,95) |
| Lie, J. A. S., et al. Noruega | casos y controles/ N= 49,402 | examinar la relación entre el trabajo por turnos y el riesgo de cáncer de mama | Controles: enfermeras pertenecientes al registro de la Junta de Salud de Noruega. Casos seleccionados por vínculo con el Registro de Cáncer de Noruega | Se observaron riesgos significativamente mayores en las enfermeras que trabajaron ≥ 5 años con ≥ 6 turnos nocturnos consecutivos (OR = 1.8; intervalo de confianza del 95%: 1.1, 2.8) |
| Pronk, A., et al. China | Cohorte/ N=73.04 | Determinar la asociación entre el riesgo de cáncer de mama y el trabajo nocturno | Mujeres, Entre 40 – 70 años, De 7 comunidades Representantes a través de oficinas residentes, Entre 1996 y 2000 | El riesgo de cáncer de mama no se asoció con trabajo según la matriz de exposición laboral (índice de riesgo ajustado = 1.0, intervalo de confianza del 95%: 0.9, 1.2) |

DISCUSIÓN

Ante la importancia de la evaluación realizada por la IARC en el 2007 sobre trabajo por turnos como factor de riesgo para cáncer, surge el interés en los últimos años de realizar estudios de investigación para determinar su relación con el cáncer de seno, en esta revisión de alcance que incluyó 19 artículos, se estudió la relación entre trabajo nocturno y cáncer de mama. Los estudios seleccionados fueron heterogéneos en cuanto al tipo de población y a la forma de caracterización de la exposición a trabajo nocturno, también en diseño, población de estudio y conclusiones. La mayoría, 9 estudios (47,3 %) evidencian una relación causal significativa entre trabajo nocturno y cáncer de mama, casi todos casos y controles, 7 estudios no encontraron relación entre estas variables y 3 no fueron concluyentes.

Teniendo en cuenta las variables ocupacionales, Shen CC, et al y Samulin Erdem J et al, en estudios de cohorte y de casos y controles respectivamente, encontraron asociación positiva entre estas 2 variables en una población de enfermeras, mientras que Szkiela M, et al y Knutsson A, et al obtuvieron resultado similares pero los hallazgos no se limitaron a una población específica sino a distintas ocupaciones en áreas como la industria farmacéutica, transporte, administración pública, telecomunicaciones, bancos, oficinas y la industria mecánica.

En cuanto a las variables demográficas Bustamante-Montes LP, et al en estudio de casos y controles observaron diferencias estadísticamente significativas según estado civil, encontrando una proporción alta de casos que reportó estar divorciada (18.8 vs. 6.9%; $p = 0.04$) y que realizaba trabajo nocturno (32.7 vs. 4.0%; $p < 0.001$) o realizó turnos por 10 años o más (17.8% vs. 2.0; $p < 0.001$). Por otro lado, Szkiela M, et al establecieron dos factores sociodemográficos adicionales que fueron vivir en el campo y ser viuda con una asociación débil, con respecto a otras variables como nivel educativo, no encontró asociación significativa (29).

Si bien el mayor porcentaje de los estudios presentaron una relación positiva entre trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de mama, hubo otros estudios que no fueron concluyentes (42).

Así mismo esta investigación proporciona información acerca de los efectos del trabajo nocturno en las exposiciones en un tiempo determinado que incluye 5, 10 y 20 años; no existe un consenso en los conceptos de corto y largo plazo lo que dificulta determinar la relación dosis-respuesta (38), además existe una aparente dificultad en definir “turno nocturno”, por lo que no ha sido descrito de manera consistente entre los estudios realizados, Pahwa M, et al revisaron siete metaanálisis y obtuvieron un resultado con bajo nivel de confianza ya que hubo datos insuficientes y no comparables entre si sobre la duración, la frecuencia y la exposición acumulada de este factor de riesgo, lo cual muestra la necesidad de continuar con los estudios al respecto que permitan evaluar de forma adecuada estas variables.

No se obtuvieron datos sobre la prevalencia de cáncer de seno en trabajadoras de turno nocturno, sin embargo, en el estudio de Cordina-Duverger E et al, compararon siempre vs nunca, la incidencia de cáncer de seno en mujeres que trabajan de noche reportando un aumento en un 12%. Este aumento fue fuerte entre las mujeres premenopáusicas, particularmente aquellas con una intensidad de exposición >3 noches por semana.

CONCLUSIONES

Esta revisión de alcance encontró que aproximadamente la mitad (9 estudios correspondientes al 47,3 %) de los artículos seleccionados proporcionó evidencias de asociación estadísticamente significativa, expresada como aumento de riesgo de cáncer de mama en trabajadoras en turnos nocturnos, sobre todo en mujeres premenopáusicas con exposición prolongada, el 36,8% no encontraron relación, mientras que el 15,7% no fueron concluyentes.

Se observó que los estudios eran heterogéneos en cuanto al tipo de población y a la forma de caracterización de la exposición a trabajo nocturno. En general los estudios de casos y controles definen mejor esta variable, incluyendo la intensidad, en comparación con los estudios de cohorte (13).

Las limitaciones más importantes que se encontraron estuvieron dadas por las diferentes definiciones de trabajo nocturno en cada uno de los artículos, la falta de precisión entre los tiempos de exposición y el desarrollo del cáncer de mama; adicional se evidenció dificultad para definir el término MESH adecuado en cada base de datos (“shift work schedule” y “night shift work”) ya que en algunos artículos se incluye el “trabajo nocturno” dentro de “trabajo por turnos” lo que causa variabilidad en la cadena de búsqueda e influye en los artículos encontrados y seleccionados.

Si bien la incidencia de cáncer de seno en mujeres que trabajan de noche aumenta en un 12% en comparación con los que no están expuestas (26), no se encontró información con respecto a la prevalencia, por lo cual es de gran importancia incluir datos estadísticos en los estudios a futuro, de igual forma ampliar la caracterización del cáncer de seno que permita tener una visión general del impacto de esta patología desde el punto de vista ocupacional.

En el último informe de la IARC publicado en julio de 2019 realizan el cambio del término “trabajo por turnos” a “trabajo nocturno” para describir mejor la exposición en relación con cáncer de seno encontrando que la información fue más detallada en artículos de casos y controles, adicional concluyen que la información es limitada para establecer el vínculo entre estas 2 variables (43), los anteriores hallazgos son similares a nuestros hallazgos.

El presente documento hace visible la necesidad de contemplar la relación entre trabajo nocturno y cáncer de seno como un posible evento de salud ocupacional de tal forma que permita generar medidas preventivas, diagnósticos tempranos y entornos laborales saludables para los trabajadores.

BIBLIOGRAFIA

1. Lee HE, Lee J, Jang TW, Kim IA, Park J, Song J. The relationship between night work and breast cancer. *Annals of occupational and environmental medicine*. 2018; 30(1)(11.).
2. Moreno F, Santana J, Quintanilla H. Riesgo de cáncer de mama en trabajadoras de turno nocturno. *Medicina y seguridad del trabajo*. 2013; 59(230)(146-58).
3. Organización Internacional del Trabajo. [Online]. [cited 2020 mayo 20]. Available from: https://www.ilo.org/americas/sala-de-prensa/WCMS_LIM_653_SP/lang-es/index.htm#:~:text=El%20Tesoro%20de%20la%20Organizaci%C3%B3n,sustento%20necesarios%20para%20los%20individuos.
4. Centro para el control y prevención de Enfermedades. CDC. [Online].; 2020 [cited 2020 Julio 23. Available from: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/97-145_sp/default.html.
5. Parent MÉ, El-Zein M, Rousseau MC, Pintos J, Siemiatycki J. Night work and the risk of cancer among men. *American journal of epidemiology*. 2012; 176(9)(751-759).
6. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. División de Prevención y Control del Cáncer. [Online].; 2018 [cited 2020 mayo 26. Available from: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm.
7. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2020 [cited 2020 junio 20. Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>.
8. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, Vecchia CL. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol and alcoholism*. 2012; 47(3)(204-212).
9. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The lancet oncology*. 2001 March; 2(3)(133-140).
10. Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Guevara m, Ardanaz E, Olry A, Sánchez M. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. In *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2018 Aug; Vol. 41(No. 2, pp. 211-226).
11. Hulka BS, Moorman PG. Reprint of Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas "Journal of the climateric & postmenopause"*. 2008; 61(1-2)(203-213).

12. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Statistics in medicine*. 2004 July; 23(7)(1111-1130).
13. Hansen J. Night shift work and risk of breast cancer. *Current environmental health reports*. 2017; 4(3)(325-339).
14. Stevens R, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson K, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work'in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occupational and environmental medicine*. 2011 Feb; 8(2)(154-62).
15. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Therapeutic actions of melatonin in cancer: possible mechanisms. *Integrative cancer therapies*. 2008 Sep; 7(3)(189-203).
16. Lesicka M, Jabłońska E, Wieczorek E, Peplowska B, Gromadzińska J, Seroczyńska B, et al. Circadian Gene Polymorphisms Associated with Breast Cancer Susceptibility. *International journal of molecular sciences*. 2009 Jan; 20(22)(5704).
17. Shafi B, Knudsen K. Cancer and the circadian clock. *Cancer research*. 2019 Aug 1; 79(15)(3806-14).
18. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Molecular medicine*. 2012 Sep 1; 18(9)(1249-60).
19. Liu W, Zhou Z, Dong D, Sun L, Zhang G. Sex differences in the association between night shift work and the risk of cancers: a meta-analysis of 57 articles.. *Disease markers*. 2018 Jan 1..
20. Triguero M, Gil J, Machín T, Fernández B. Efectos del trabajo nocturno en trabajadores de la salud de un hospital público universitario en la ciudad de Pinar del Río, Cuba. *Psicología: Teoría e Práctica*. 2009; 11(3)(54-62).
21. Kuo S, Chen S, Yeh K, Hou M, Chang Y, Hsu N, et al. Disturbance of circadian gene expression in breast cancer. *Virchows Archiv*. 2009 March ; 454(4)(467-474).
22. International Agency for Research on Cancer (OMS). IARC. [Online].; 2018 [cited 2020 may 18. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
23. Rajaratnam SM, Howard ME, Grunstein RR. Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management. *Medical Journal of Australia*. (2013); 199(S11-S15.).
24. Straif K, Baan R, Gross Y, Secretan B, Ghissassi F, Bouvard V, et al. WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group.

Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Onco.* 2007 Dec; 8(12)(1065-6).

25. Ramírez-Elizondo N, Paravic-Klijn T, Valenzuela-Suazo S. Risk of night shifts in the overall health of professionals nursing. *Scielo.* 2020 Agosto 02; 22(3): p. 12.

26. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *European Journal of Epidemiology.* 2018; 33(369-379).

27. Santi S, Meigs M, Zhao Y, Bewick M, Lafrenie R, Conlon M. A case-control study of breast cancer risk in nurses from Northeastern Ontario, Canada. *Cancer Causes & Control.* 2015 Oct; 26(10)(1421-8).

28. Lie JAS, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjærheim K. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *American journal of epidemiology.* 2011 Jun; 173(11)(1272-1279).

29. Pronk A, Ji B, Shu X, Xue S, Yang G, Li H, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *American journal of epidemiology.* 2010 May; 171(9)(953-9).

30. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers—a critical review of the epidemiologic evidence. *Scandinavian journal of work, environment & health.* 2008 Feb; 34(5-22).

31. Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment.* 2013 Feb; 138(1)(291-301).

32. Ijaz, S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojajärvi A, Orsini N, et al. Night-shift work and breast cancer—a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of work, environment & health.* 2013 Sep; 39(5)(431-447).

33. Wang X, Ji A, Zhu Y, Liang Z, Wu J, Li S, et al. A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget.* 2015 Sep; 6(28)(25046).

34. 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 epidemiology.* 2013 Jun; 37(3)(197-206).

35. He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *International archives of occupational and environmental health.* 2015 Sep; 88(5)(533-547).

36. Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep medicine*. 2015 Nov; 16(11)(1381-1387).
37. Liu W, Zhou Z, Dong D, Sun L, Zhang G. Sex differences in the association between night shift work and the risk of cancers: a meta-analysis of 57 articles. *Disease markers*. 2018 Jan 1; 2018.
38. Yuan X, Zhu C, Wang M, Mo F, Du W, Ma X. Night shift work increases the risks of multiple primary cancers in women: a systematic review and meta-analysis of 61 articles. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2018 Jan; 1;27((1):25-40).
39. 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. *British journal of cancer*. 2019 Jul; 121(2)(172-9).
40. Zienolddiny S, Haugen A, Lie JAS, Kjuus H, Anmarkrud KH, Kjærheim K. Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts. *Breast Cancer Research*. ; 15(4)(R53).
41. Truong T, Lique B, Menegaux F, Plancoulaine S, Laurent-Puig P, Mulot C, et al. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocrine-related cancer*. 2014; 21(4)(629-638).
42. Pijpe A, Slottje P, van Pelt C, Stehmann F, Kromhout H, van Leeuwen F, et al. The Nightingale study: rationale, study design and baseline characteristics of a prospective cohort study on shift work and breast cancer risk among nurses. *BMC cancer*. 2014 Dec 1; 14(1)(47).
43. International Agency for Research on Cancer. night shift work. IARC Working Group. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 2019 June 4–11; Volume 124.
44. Ministerio de Salud. minsalud. [Online].; 2020 [cited 2020 may 18. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/Prevenciondel-cancer.aspx>.
45. Vesga Rodríguez JJ. La interacción trabajo-familia en el contexto actual del mundo del trabajo. *Equidad y Desarrollo*. *Equidad y Desarrollo, revistas UniSalle*. 2019;; p. 1(33), 121-135.
46. Rojas C. *La epidemiología aplicada a la medicina del trabajo*. 1st ed. Mexico: Palibrio; 2012.
47. Le Meur Y. Trabajo y cultura: su mutua interacción y evolución. *Nómadas. Critical Journal of Social and Juridical Sciences*. 2011; 31((3)).

48. Fenga C. Occupational exposure and risk of breast cancer. *Biomedical reports*. 2016 Jan; 4(3)(282-292).
49. Felicia Marie Knaul , Lizbeth López Carrillo , Eduardo Lazcano Ponce , Héctor Gómez Dantés , Isabelle Romieu , Gabriela Torres. Cáncer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de salud. *Scielo*. 2009 Enero; 51(2)(138-140).
50. Szkiela M, Kusideł E, Makowiec-Dąbrowska T, Kaleta D. Night Shift Work—A Risk Factor for Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jan; 17(2)(659).
51. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Ardanaz E, et al. Breast cancer risk and night shift work in a case–control study in a Spanish population. *European journal of epidemiology*. 2016 sep; 1;31(9)(867-78).
52. Travis R, Balkwill A, Fensom G, Appleby P, Reeves G, Wang X, et al. Night shift work and breast cancer incidence: three prospective studies and meta-analysis of published studies.. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2016 Oct; 7;108(12)(djw169).
53. Samulin Erdem J, Notø H, Skare Ø, Lie J, Petersen-Øverleir M, Reszka E, et al. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. *Cancer medicine*. 2017 Aug; 6(8):(1988-97).
54. Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, Åkerstedt T, Fransson EI, Westerholm P, et al. Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2013;(170-177).
55. Fritschi L, Groß J, Wild U, Heyworth J, Glass D, Erren T. Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. *Occupational and environmental medicine*. 2018 Mar 1; 75(3)(231-4).
56. Datta K, Roy A, Nanda D, Das I, Guha S, Ghosh D, et al. Association of breast cancer with sleep pattern-a pilot case control study in a regional cancer centre in South Asia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(20)(8641-8645).
57. Pahwa M, Labrèche F, Demers P. Night shift work and breast cancer risk: what do the meta-analyses tell us? *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2018 Jul 1; 44(4)(432-5).
58. Bustamante-Montes L, Flores-Meza B, Hernández-Valer M, Cárdenas-López A, Dolores-Velázquez R, Borja-Bustamante P, et al. Night shift work and risk of breast cancer in women. *Archive of medical research*. 2019 Aug 1; 1;50(6)(393-9).

59. Shen CC, Y. W. H, L. Y. P, C. L. S, T. P. T, C. J. , et al. The risk of cancer among Taiwanese female registered nurses: a nationwide retrospective study. PLoS One. 2013; 8(7)(e68420).