

# Estrés laboral y cáncer

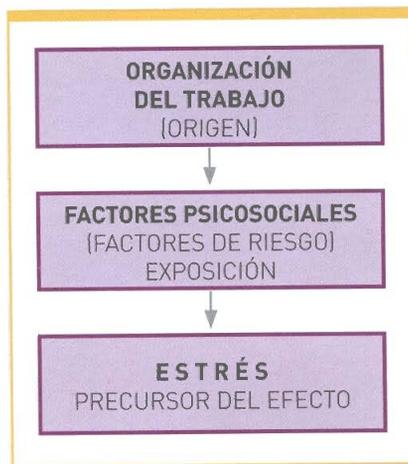
César Alfredo Martínez Plaza

Médico del trabajo.

Coordinador de Sistemas de Prevención. INSHT

## Factores de riesgo psicosocial

De acuerdo con Cox y Griffiths (1995), entendemos como factor de riesgo psicosocial "aquellos aspectos de la concepción, organización y gestión del trabajo así como de su contexto social y ambiental que tienen la *potencialidad* de causar daños físicos, sociales o psicológicos en los trabajadores". En términos de prevención de riesgos laborales, los factores psicosociales representan la *exposición* (o los factores de riesgo), la organización del trabajo el *origen* de ésta, y el estrés el *precursor del efecto* (enfermedad o trastorno de salud que pueda producirse y que debamos prevenir).



Unas condiciones de trabajo (organización, contenido, realización de la tarea) desfavorables pueden repercutir negativamente en el bienestar y en la salud (física, psíquica y social) de los trabajadores así como en el desarrollo del trabajo. Las exigencias psicosociales del lugar de trabajo moderno con frecuencia no se corresponden con las necesidades y

capacidades de los trabajadores, lo que puede producir estrés y problemas de salud; por ello, los factores psicosociales que inciden en el estrés laboral tienen que ver con las demandas de la situación (contexto laboral) y con las características del individuo.

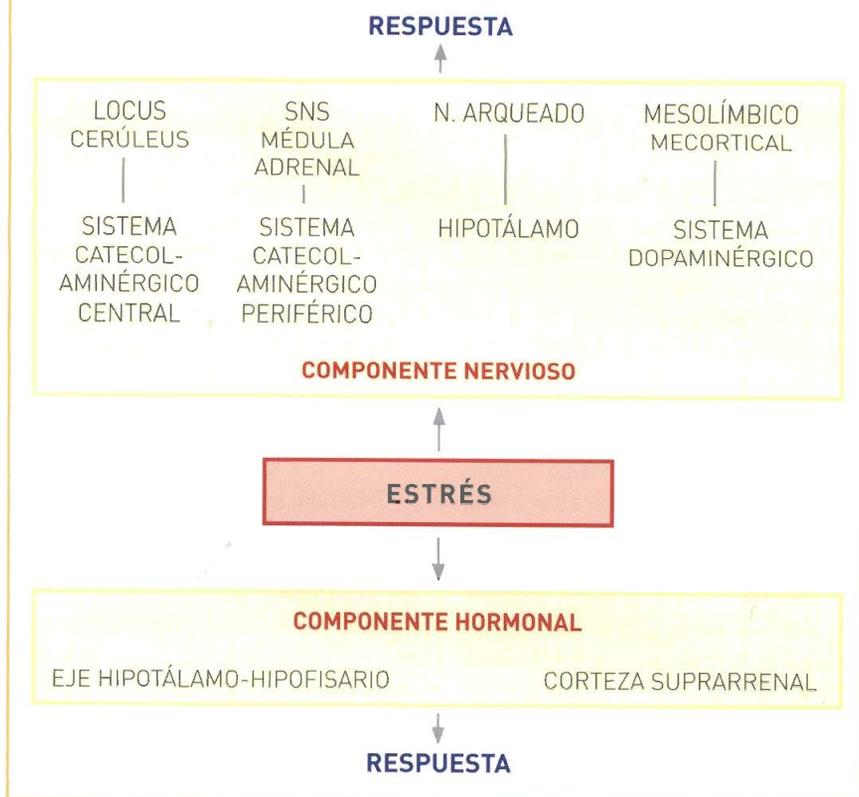
En definitiva: la organización y las condiciones de trabajo, como factores de riesgo psicosocial, pueden ser el origen de enfermedad somática y psíquica a través de un proceso que denominamos estrés. Asimismo, hay que significar que es precisamente la afectación de la salud integral de los trabajadores lo que da auténtico protagonismo y realza la importancia de unas condiciones de trabajo inadecuadas que pueden subyacer en el desencadenamiento y/o exacerbación de numerosas enfermedades físicas y/o psíquicas.

El estrés es una experiencia habitual en la vida de todas las personas que ante un estímulo ambiental responden con una reacción normal de adaptación. Esta respuesta adaptativa es un proceso dinámico que incluye la percepción de un evento, su procesamiento y evaluación, la atribución de un cierto tono emocional, la activación de sistemas neuroendocrinos y la planificación e implementación de una respuesta rápida y eficaz, ya sea para sostener la "lucha" o emprender la "fuga", como parte de una posible estrategia de afrontamiento. Hay que señalar que no siempre es necesaria la presencia de un evento externo, sino que la simple evocación de un recuerdo asociado a una determinada situación de estrés es suficiente para generar una respuesta similar a la obtenida en presencia del mismo.

Son numerosas las situaciones que, pertenecientes generalmente a los ámbitos laboral y familiar, pueden generar estrés. Pero no suele ser rara la confluencia de situaciones que, además de las anteriormente indicadas, abarquen la esfera personal o social. La expresión "ha sido la gota que ha colmado el vaso" la escuchamos con cierta frecuencia, siendo utilizada cuando vienen a sumarse, en una persona que atraviesa determinadas dificultades, situaciones imprevistas, a veces de carácter poco significativo, que, si se presentan de forma aislada, no tienen especiales repercusiones pero que, cuando se presentan en el contexto indicado, pueden ser suficientes para provocar el desequilibrio de la persona. Algunos datos pueden resultar de utilidad para clarificar lo expuesto. En un estudio llevado a cabo con 151 trabajadores de la función pública, de ambos sexos y edades comprendidas entre 30-50 años, el 65,3% de 96 trabajadores reconocían estar padeciendo cuando menos dos situaciones de carácter estresante estando presente el factor laboral en la mayoría de los mismos. Otro aspecto que hay que resaltar es que, muchas veces, los efectos de una situación estresante repercuten en un ámbito distinto al origen de aquélla; así, circunstancias extralaborales pueden repercutir negativamente en el desarrollo de las tareas profesionales, y viceversa.

Desde una perspectiva médica podemos definir el estrés como "un proceso en el que las demandas ambientales comprometen o superan la capacidad adaptativa de un organismo, dando lugar a cambios biológicos y psicológicos que pueden situar a las personas en riesgo

■ Figura 1 ■



de enfermedad" (Cohen, S. et al., 1995). De acuerdo con esta definición, el estrés puede ser considerado como un *factor de riesgo* de enfermedad psíquica y somática (recordemos que factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer alguna enfermedad). Es más, el estrés puede ser considerado como un "factor de riesgo" de otros factores de riesgo, valga la redundancia: su implicación en el desarrollo de la aterosclerosis, de la hipertensión, en el desarrollo o mantenimiento de conductas de riesgo cardiovascular, etc., así lo acreditan. Esta característica, junto al hecho de que el estrés resultante de los factores psicosociales en el trabajo constituye el *único factor* de riesgo laboral que puede afectar a todos los trabajadores, sin distinción de categoría profesional, y que puede solaparse con otros factores de riesgo laboral (químicos, físicos o biológicos), es lo que confiere al estrés una identidad propia.

Todos los acontecimientos y situaciones de la vida de carácter personal, familiar, social y laboral, tanto de índole ordinaria como extraordinaria (acontecimientos vitales de Holmes y Rahe) pueden actuar como agentes estresores. Probablemente sea el entorno laboral el factor estresante más ampliamente estudiado.

## Respuestas al estrés

Dos tipos de respuesta pueden ser diferenciadas como consecuencia del estrés: la respuesta biológica y la respuesta psicológica. 1) Respuesta biológica. El proceso de estrés supone, en definitiva, un estado de activación que depende de la evaluación que el propio organismo realiza de su entorno. La respuesta al estrés está determinada por el sistema nervioso central y la coordinación que éste ejerce

sobre los tres sistemas que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis: sistema nervioso autónomo, endocrino e inmune. Y en dicha respuesta participan, fundamentalmente, neurotransmisores centrales y periféricos, como la nora-drenalina y la adrenalina, y el cortisol. Pero también intervienen otras hormonas como: a) la prolactina, que inhibe la función del sistema reproductor; b) el glucagón, encargado del catabolismo del glucógeno; c) la arginina-vasopresina, que tiene importantes cometidos en la respuesta al estrés como son el incremento de la presión arterial (que aumenta el flujo sanguíneo y energético a los músculos), la regulación del balance hídrico y de electrolitos, la potenciación de los efectos de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en la liberación de la corticotropina (ACTH) y la reducción de la inhibición del ACTH inducida por el sistema de retroalimentación de los glucocorticoides; d) la somatostatina, que inhibe la hormona del crecimiento; e) las

endorfinas y encefalinas, que suprimen la percepción de dolor; f) la oxitocina, que incrementa los efectos del CRH sobre la síntesis y liberación de ACTH; g) y otros, como la colecistocinina (CCK), la galanina, el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la angiotensina II (AII) y la neurotensina (NT), que facilitan la liberación de ACTH. La respuesta inmediata al estrés incluye diversos componentes fisiológicos como son: el aumento en la disponibilidad inmediata de energía mediante la transformación del glucógeno hepático en glucosa y salida de proteínas y lípidos de los adipocitos; el aumento de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria que facilitan el aporte de oxígeno; el incremento de la temperatura corporal por la acción del CRH sobre el núcleo anterior hipotalámico y el área preóptica; y la inhibición de los sistemas que no participan activamente en la respuesta de estrés como son el aparato digestivo, el reproductor y el inmune, además de la supresión del crecimiento.

## Estrés laboral

El estrés laboral es considerado en la Unión Europea como el segundo problema de salud más frecuente, después de los trastornos musculoesqueléticos. El coste económico anual del estrés laboral en Europa se ha llegado a cifrar en torno a los 20.000 millones de euros y en EE.UU. hasta 150.000 millones de dólares. Según la VI Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo (INSHT) llevada a cabo en 2005, un 6,3% del total de la muestra (n = 11054) y un 27,9% del porcentaje de trabajadores que consideraban que el trabajo afectaba a su salud (n = 2493) presentó síntomas compatibles con el estrés. En la V Encuesta el porcentaje del total de la muestra que manifestó presentar estrés fue del 5,3%. Respecto a las Ramas de Actividad con mayor prevalencia de estrés, tomando en consideración únicamente el global de trabajadores que consideraban que el trabajo afectaba a su salud, fueron: 1º. Administración Pública y Educación (45,7%). 2º. Actividades sanitarias y veterinarias; Servicios Sociales (42,9%). 3º. Interm. Financiera, Act. Inmobiliarias, Ser. Empresa (33,2%) 4º. Comercio, Hostelería (32,4%) y 5º. Transporte y Comunicaciones (27,9%). Respecto a las Ocupaciones hay que destacar al Personal docente (54,2%), seguido de Otras ocupaciones propias de estudios medios o superiores (ingeniero técnico o superior, aparejador, arquitecto, físico, geólogo, biólogo, etc.) con un 53,6%, Profesionales del Derecho, las Ciencias Sociales y las Artes (46,7%), los Empleados administrativos (44,6%) y Directivos de empresas o de Administraciones Públicas (44,4%). Según la Encuesta de Calidad de Vida en el Trabajo del MTAS (2006) las ocupaciones con niveles muy altos de estrés son: 1. Dirección de empresas y de la Administración Pública (28,7%). 2. Técnicos y profesionales científicos e intelectuales (23,6%). 3. Trabajadores servicios restauración, personales, protección y vendedores de comercio (22,4%). 4. Técnicos y

profesionales de apoyo (19,6%). 5. Trabajadores cualificados en agricultura y pesca (19,0%). 6. Operadores de instalaciones y maquinaria y montadores (17,3%). 7. Empleados de tipo administrativo (13,9%). 8. Artesanos y trabajadores cualificados industria manufacturera, construcción y minería (13,3%). 9. Trabajadores no cualificados (11,7%).

### Modelos de estrés laboral

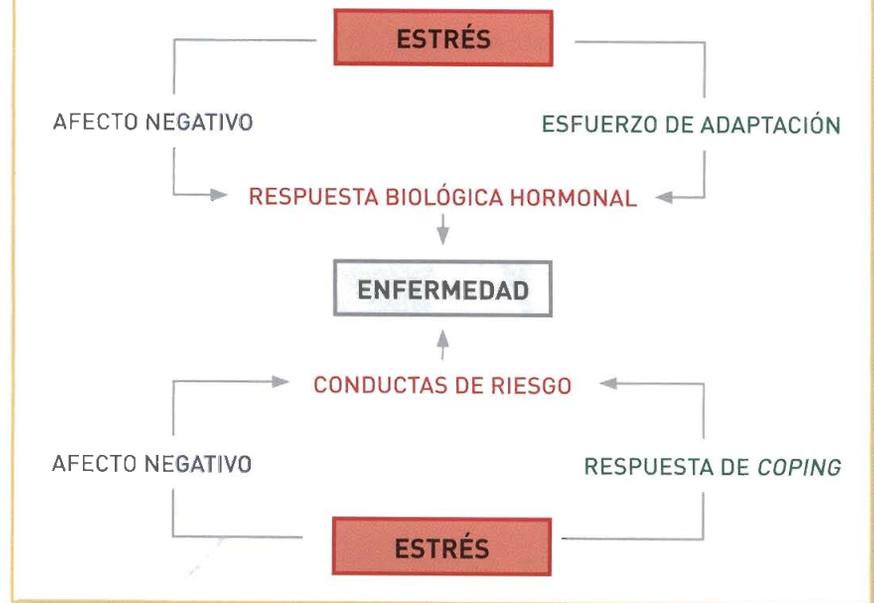
Teniendo en cuenta cuatro características fundamentales que, en líneas generales, se pueden encontrar en todas las actividades laborales, como son: 1) exigencias de la tarea; 2) grado de control que el trabajador puede ejercer sobre su tarea; 3) esfuerzo que es preciso realizar; y 4) recompensa recibida, diversos investigadores han propuesto dos modelos fundamentales de estrés laboral: A. Modelo de Karasek (demandas/control): según este modelo los trabajos con mucha exigencia pero que permiten poco control sobre la tarea llevan aparejados mucha tensión y estrés negativo con riesgos para la salud. Por el contrario, los trabajos con poca exigencia pero que permiten mucho control generan poca tensión. Este modelo ha sido completado con una tercera dimensión que es el apoyo social en el trabajo; de esta manera los trabajos caracterizados por grandes exigencias, escaso control y muy poco apoyo social son los que mayor riesgo de enfermedad presentan. El modelo de Karasek se ha asociado: 1º) Con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, en efecto mediado por el sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA) y por alteraciones bioquímicas constitutivas del síndrome metabólico. 2º) Con trastornos psicológicos. 3º) Con trastornos musculoesqueléticos, sobre todo de las extremidades superiores. B. Modelo de Siegrist (esfuerzo/recompensa): este modelo se basa en el desequilibrio entre esfuerzo realizado/recompensa recibida de forma que un esfuerzo alto y una re-

compensa baja resultan particularmente estresantes y constituyen un riesgo de enfermedad cardiovascular y de deterioro de la salud mental.

### Tipos de estrés laboral

Varios tipos de estrés pueden ser diferenciados en el entorno laboral: 1. Estrés propiamente dicho. 2. Síndrome de *burnout*. 3. *Mobbing*. 4. Síndrome agudo de estrés y de estrés postraumático. 5. *Karoshi*. Desde el punto de vista médico cada tipo de estrés laboral tiene unas características clínicas que permiten su diferenciación. 1. El estrés propiamente dicho es el que puede darse en cualquier actividad laboral, pudiendo tener un carácter agudo o crónico. Existe hiperactividad emocional con predominio del daño fisiológico si bien puede tener efectos positivos cuando es de carácter moderado. La patología resultante, especialmente en la forma crónica, es amplia y variada, afectando a todos los órganos y sistemas. 2. El síndrome de *burnout* o síndrome de "estar quemado" se origina predominantemente en profesiones que implican ayuda y/o atención de la salud (médicos, personal de enfermería, docentes, asistentes sociales, etc.). En este síndrome predomina el daño emocional con efectos únicamente negativos; existe embotamiento emocional con ausencia de implicación en los problemas. Sus manifestaciones clínicas pasan por alteración del estado de ánimo, síntomas de tipo neurastiforme, síntomas somáticos y alteraciones biológicas de tipo metabólico e inmunológico. Las repercusiones médicas del *burnout* incluyen trastornos digestivos, psíquicos e incluso abuso de alcohol y/o medicamentos. Datos recientes ponen de manifiesto una relación entre *burnout* y riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (Melamed, S. et al., 2006). Mecanismos implicados en la relación B/ECV son: a) síndrome metabólico; b) desregulación del eje HPA; c) trastornos del sueño; d) in-

■ Figura 2 ■



flamación; e) cambios hemostáticos procoagulantes, y f) conductas de riesgo. 3. El *mobbing* o acoso psicológico en el trabajo constituye una forma específica y peculiar de estrés laboral. Tiene unas connotaciones específicas que derivan del hecho de que se basa en una falta de respeto y de consideración respecto del derecho a la dignidad del trabajador. Se consideran especialmente expuestos a esta forma de estrés laboral los trabajadores de las Administraciones Públicas (14%) y del sector servicios en general (25%). Como cualquier otra situación de estrés puede tener efectos negativos sobre la salud física y/o psíquica que se traducen en trastornos psicofisiológicos y psiquiátricos, alteraciones cognitivas, conductas de riesgo y, lo que es más importante, a conductas autolesivas que pueden implicar ruptura familiar y/o suicidio. En líneas generales los trastornos que se pueden encontrar en situaciones de acoso psicológico son: A) *Trastornos psicofisiológicos*: hipertensión, trastornos digestivos, trastornos cardiovasculares y dermatológicos. B) *Alteraciones cognitivas*: pérdida de memoria y alteración de la concentración; C) *Trastornos psiquiátricos*: ansiedad, depresión, trastornos paranoides, síntomas de *burnout*, síntomas de estrés posttraumático y posibilidad de suicidio; D) *Conductas de riesgo*: alcohol, tabaco, drogas; psicofármacos; E) *Conductas autolesivas*: ruptura familiar, suicidio. 4. El *karoshi* es un término acuñado en Japón hace más de veinticinco años para designar la muerte por exceso de trabajo en entornos laborales muy exigentes por razones de producción y productividad que al mismo tiempo presentan escasa o nula preocupación por la salud integral de los trabajadores. Los puestos de trabajo de los casos de *karoshi* se caracterizan por: a) un alto grado de demanda laboral; b) un bajo grado de apoyo social; y c) niveles variables en el grado de control del trabajo. Los trabajadores que desarrollan gran entusiasmo y dedicación al trabajo, proclives a olvidar

la necesidad de descanso periódico e incluso la atención médica, podrían constituir un grupo de riesgo para el *karoshi*. La muerte en el *karoshi* sería ocasionada por un accidente cerebrovascular (hemorragia cerebral o subaracnoidea, infarto cerebral) o enfermedad isquémica cardíaca (angina de pecho e infarto de miocardio). 5. El síndrome *agudo de estrés y de estrés posttraumático* puede afectar, fundamentalmente, a los integrantes de los cuerpos de seguridad del Estado, a bomberos, a equipos de rescate, al personal de agencias bancarias o comercios expuestos a acciones delictivas (robo a mano armada), o a trabajadores que sufren un accidente laboral grave o con riesgo de muerte o son testigos del accidente de un compañero que resulta en lesiones graves o en su muerte. El síndrome agudo de estrés es un trastorno transitorio. Puede durar desde horas hasta tres días. Aparece como consecuencia de una experiencia estresante muy traumática que implica una amenaza seria a la seguridad o integridad física de la propia persona o de otras. El síndrome de estrés posttraumático es un trastorno de ansiedad que se caracteriza por pesadillas recurrentes y rumiaciones mentales sobre el suceso, esfuerzo por evitar pensar o hablar del suceso o evitar lugares o actividades que

recuerden el suceso y por síntomas de hiperactivación.

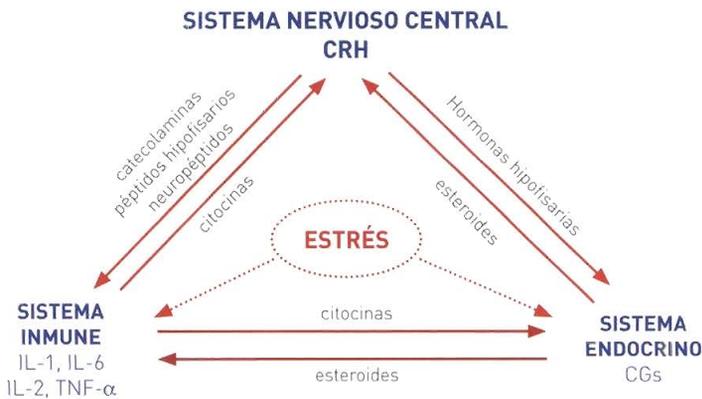
### ¿Cómo puede producir enfermedad el estrés?

En líneas generales, el estrés puede influir en la patogénesis de la enfermedad de dos maneras: 1) A través de estados afectivos negativos (ansiedad, depresión), consecuencia del estrés mismo, que actúan mediante procesos biológicos hormonales o conductas de riesgo. 2) A través de respuestas de *coping*: hacer frente, de forma activa, al agente estresor implica un esfuerzo de adaptación. Esto puede conllevar, en el primer caso, conductas de riesgo (como fumar, ingerir alcohol, etc.) y, en el segundo, a respuestas biológicas hormonales. De esta forma podría incidir, de forma unilateral, en el desarrollo de enfermedad (Figura 2).

### ¿Cómo puede el estrés inducir cambios celulares que constituyan la base de futuras enfermedades?

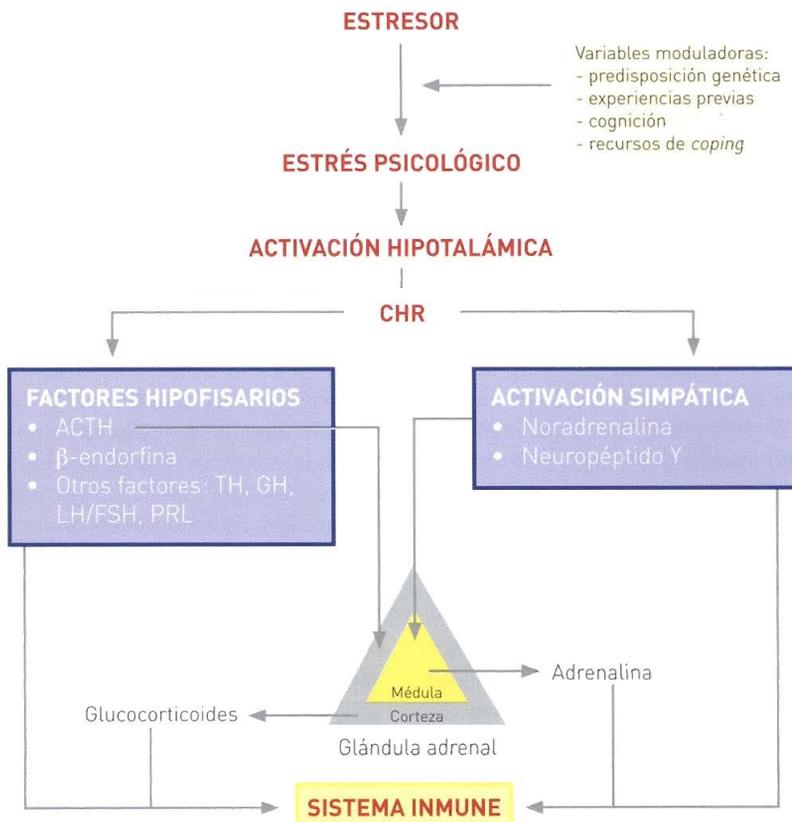
Los correlatos endocrinos del estrés son conocidos, pero el mecanismo a través del cual el estrés puede inducir enfermedad,

■ **Figura 3** ■



Representación esquemática de la comunicación bidireccional entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Esta comunicación se establece mediante determinadas sustancias producidas por los propios sistemas, tales como: hormonas, neurotransmisores y citocinas.

■ **Figura 4** ■



Representación esquemática de la relación entre los sistemas nervioso central y autónomo con el sistema inmune. (Modificado de Friedman, E.M. & Lawrence, D.A.) 2002).

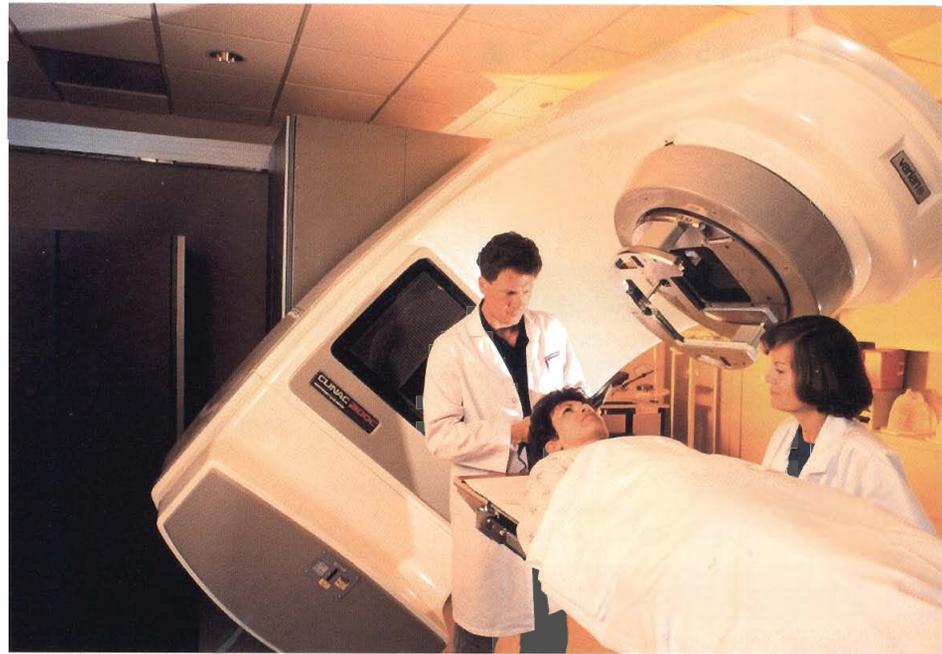
mediante los correspondientes cambios celulares, no se conoce todavía. Sin embargo, un estudio reciente llevado a cabo por Bierhaus, A. et al. (2003) con humanos, animales y cultivos celulares implican a un factor de transcripción, el factor nuclear kappa-B (NF-kappa B), como un posible candidato en la relación estrés/cambios celulares/enfermedad. Los autores llegaron a la conclusión de que la activación del NF-kappa B representa un efector para las respuestas neuroendocrinas a eventos estresantes de tipo psicosocial y el lazo de unión entre los cambios de actividad del eje neuroendocrino y la respuesta celular, la cual puede mediar los efectos del estrés psicosocial en enfermedades como los trastornos inmunes o cardiovasculares (NF-kappa B activo se ha localizado en placas ateroscleróticas humanas). [El NF-kappa B es un complejo multiproteico localizado en el citoplasma de casi todos los tipos celulares, donde se encuentra en el citoplasma en su forma inactiva, formando un complejo con la subunidad inhibidora IK-B. La activación del NF-kappa B por diversos factores (virus, citocinas, estrés químico, estrés mecánico y estrés psicológico, entre otros) favorece la disociación del IK-B y su traslocación al núcleo donde, tras unirse a su secuencia específica del DNA, favorece la síntesis de diversos factores proinflamatorios. Este factor está implicado en la activación de múltiples genes en respuesta a inflamación, infecciones y otras situaciones de estrés que requieren una rápida reprogramación de la expresión génica. El NF-kappa B activa la transcripción de genes que codifican citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), quimiocinas (IL-8), enzimas inflamatorias (NOSi, COX2), moléculas de adhesión y otros implicados en la proliferación y en el ciclo celular].

## ¿En qué consiste el cáncer?

En la aparición de un clon celular que escapa al control normal del crecimiento y diferenciación celular de forma que las

células, por alteración irreversible de su material genético (ADN), se hacen autónomas en su crecimiento, en su capacidad invasora local y en su capacidad de diseminación metastásica. En definitiva, una célula sana va a desarrollar una serie de capacidades que constituyen el denominado fenotipo tumoral, que se caracteriza por: a) proliferación en ausencia de señales de crecimiento; b) insensibilidad a las señales de cese de la proliferación; c) escape de la apoptosis; d) replicación ilimitada; e) activación continuada de la angiogénesis, y f) invasión de los tejidos y metástasis (MMPs).

Desde el punto de vista etiológico, y muy simplificado, podemos distinguir factores endógenos (hereditarios) y exógenos. Estos últimos pueden ser de carácter químico, físico y biológico. Los agentes químicos pueden tener una **acción genotóxica** (daño en el material genético del huésped) que puede ser: a) directa: no requieren activación e interaccionan con moléculas del núcleo, incluyendo al ADN; estos agentes son productos sintéticos utilizados en la industria química o en diversas aplicaciones (insecticidas, desinfectantes y anticancerosos); b) indirecta: requieren activación por enzimas que origina el agente carcinógeno final que puede ser un intermediario reactivo o un radical libre (naftaleno, benzopireno; nitrosaminas; compuestos inorgánicos [de uranio, radón, níquel, cromo, plomo, cadmio, berilio, arsénico...]); o **no genotóxica** (epigenética): interacción con macromoléculas distintas al ADN. Ejercen su efecto por un mecanismo indirecto: desequilibrios hormonales, citotoxicidad, inmunosupresión... Los agentes físicos están constituidos fundamentalmente por la radiación natural (radiación solar, radiación de la corteza terrestre) o artificial (radiación médica, industrial y tecnológica) y las fibras minerales (asbestos). Finalmente, agentes biológicos implicados en la carcinogénesis son parásitos



(esquistosomiasis) y virus (herpes, hepatitis B y C y papiloma).

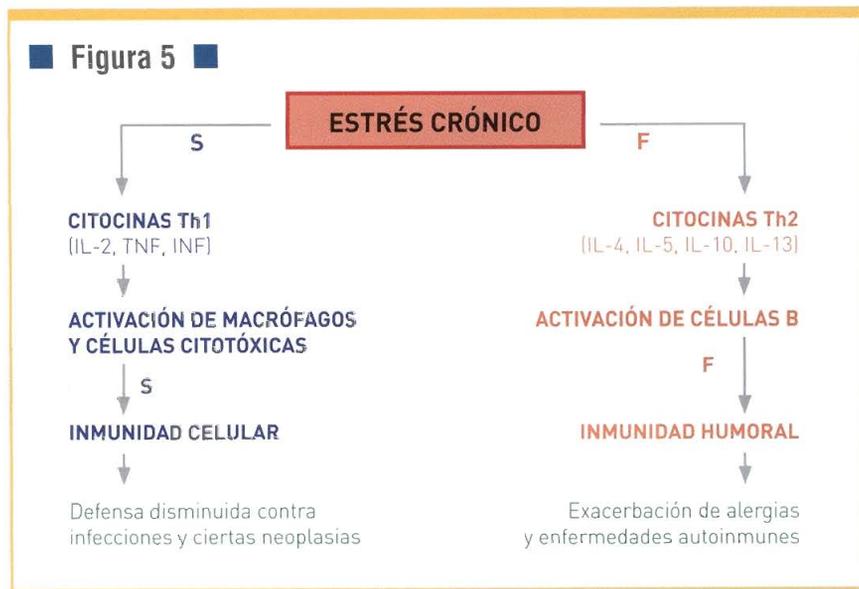
### Estrés y sistema inmunitario

En el estudio de la relación entre el estrés y el cáncer se hace imprescindible el conocimiento de los efectos del estrés en el sistema inmune. En los últimos años se han acumulado evidencias que ponen de manifiesto que los sistemas nervioso central e inmune mantienen una comunicación bidireccional a través de sustancias propias de cada uno de ellos, de forma que, a través de las mismas, un sistema puede influir en el otro (Fig. 3). Es más, se ha propuesto que esta comunicación puede ser esencial para el correcto funcionamiento del sistema inmune y del propio sistema nervioso y que es vital no sólo para el adecuado funcionamiento del organismo en situaciones normales, sino para aquellas otras en las que la homeostasis se ve perturbada, como en casos de estrés, consumo de drogas (terapéuticas o de abuso), enfermedades infecciosas y cáncer. El sistema nervioso ejerce su influencia sobre el sistema inmune a través de diversos sistemas, neuropéptidos y neurotransmisores: CRH, catecolaminas, serotonina, acetilcolina, neuropéptidos (sustancia P, endorfinas, neurotensinas, VIP, somatostatina), hormona de creci-

miento (GH), prolactina y glucocorticoides. Por parte del sistema inmune, las citocinas, en particular IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , liberadas por las células inmunes durante el proceso de activación inmune, son los elementos participantes en la relación sistema inmune-sistema nervioso que pueden actuar sobre, y afectar a, la función del sistema nervioso. La alteración de la función del sistema inmune afecta a aquellos sistemas del SNC relacionados con la respuesta al estrés.

Las principales funciones del sistema inmunitario son: a) proteger al cuerpo de sustancias ajenas y de agentes infecciosos; b) eliminar células desgastadas y células mutadas. Y es necesario tener en cuenta algunos datos esenciales: 1. El SNA inerva órganos linfoides (timo, bazo, ganglios linfáticos) mediante fibras noradrenérgicas postgangliónicas y fibras que contienen diversos neuropéptidos. 2. Las hormonas del eje HPA pueden regular la proliferación y actividad de las células inmunes. 3. Las células inmunes producen péptidos neuroendocrinos. 4. Las citocinas liberadas por las células inmunes tienen acciones en el sistema nervioso. 5. Los linfocitos disponen de receptores para catecolaminas y neuropéptidos. Cambios en el *balance inmunorregulador* conducen a: 1. Deterioro de la función re-

■ Figura 5 ■



guladora: hipersensibilidad o autoinmunidad. 2. Pérdida de protección: infección o progresión de tumores.

#### Efectos del estrés en el sistema inmune

Diversos estudios humanos y con animales nos permiten relacionar el estrés agudo con un refuerzo de la respuesta inmunitaria y el estrés crónico tanto con enfermedades asociadas a una *inmunidad inadecuada* (infecciones y neoplasias) como a una *excesiva actividad inmunitaria* (enfermedades alérgicas y autoinmunes). Ver [Figura 5].

La función inmunitaria puede ser alterada por el estrés mediante diversos mecanismos:

1) A través de la inervación directa del tejido linfático por el SNC. 2) A través de la liberación de hormonas como adrenalina, noradrenalina, cortisol, prolactina, hormona del crecimiento y péptidos cerebrales como melatonina, endorfinas, encefalinas y neuropeptido Y (NPY), que se unen a células inmunológicamente activas y alteran sus funciones. 3) A través de cambios conductuales que a menudo tienen lugar como respuesta al estrés [el esfuerzo requerido para manejar las demandas de las experiencias estresantes puede llevar a las personas a adoptar conductas de riesgo como la ingesta de alcohol y el con-

sumo de cigarrillos, cambios en el patrón de sueño, menor ejercicio físico, deterioro de la dieta y disminución de la adhesión a los tratamientos médicos. [Cohen, S; Rabin, B.S. 1998]].

El efecto inmunosupresor del estrés puede ser atribuido a la acción de los glucocorticoides y catecolaminas. Respecto al NPY que ha cobrado un cierto protagonismo en los últimos años en relación con el sistema inmunológico, se sabe que su excesiva y/o crónica liberación sistémica como resultado del *estrés psicológico* o *depresión*, puede producir una fuerte inhibición de la activación de las células T y aumentar la vulnerabilidad del individuo a infecciones o al cáncer [Whewey, J. et al., 2005]. El mecanismo íntimo de inmunosupresión no es conocido si bien un estudio de Nagabhusan, M. et al. (2001) con mujeres sometidas a biopsia de mama en que se analizó la expresión de los factores de transcripción AP-1 y NF-kappa B en los linfocitos, muestra una relación entre ansiedad/estado de ánimo y niveles de dichos factores: A) Mayor ansiedad/alteración del estado de ánimo: menor expresión de AP-1 y NF-kappa B. B) Menor ansiedad/alteración del estado de ánimo: mayor expresión de AP-1 y NF-kappa B. De acuerdo con estos datos, los autores sugieren que el estrés psicológico puede mediar la inmunosupresión alterando la expresión

de los citados factores de transcripción. Por otra parte, el efecto inmunoactivador, puesto de manifiesto por el incremento de los procesos inflamatorios o de los niveles de citocinas pro-inflamatorias asociadas al estrés, ha sido atribuido a la sustancia P (SP). Respecto al incremento de la inmunidad celular en situaciones de estrés agudo obedecería a la redistribución de los leucocitos sanguíneos hacia otros compartimentos del organismo en efecto mediado por las hormonas suprarrenales de estrés. [El factor AP-1 - activador de proteína 1 - es un factor de transcripción exclusivamente nuclear que regula la transcripción de gran número de genes que incluye, entre otros, genes de citocinas pro-inflamatorias].

#### Estrés y cáncer

Son numerosas las investigaciones desarrolladas, especialmente a lo largo de las últimas décadas, para tratar de relacionar estrés psicológico, tumorigénesis y progresión de los tumores. Diversos estudios apoyan que el estrés psicológico puede estar relacionado con los procesos de cancerogénesis, progresión y diseminación tumoral mientras que otros, por el contrario, lo cuestionan claramente. Incluso en estos últimos tres años se han publicado estudios que muestran que el estrés percibido constituye un factor de menor riesgo de cáncer [Nielsen, N.R. et al., 2005; 2007; 2008].

En la relación estrés/cáncer se han implicado diversos mecanismos: inmunitario, conductual y otros, procedentes de nuevas orientaciones en el estudio de la relación entre factores psicológicos y desarrollo de tumores que incluyen: 1. Daño y reparación del ADN. 2. Apoptosis. 3. Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). 4. Acortamiento del telómero y actividad de la telomerasa. 5. Interleucina 6 [IL-6]. 6. Metaloproteinasas (MMPs). 7. Genes supresores de tumores [BRCA1].

Analizaremos brevemente cada uno de estos factores:

#### Mecanismo inmune

El estrés, en general, y el laboral, en particular, puede producir alteraciones del sistema inmune e influir así en el desarrollo o crecimiento de las enfermedades neoplásicas. El organismo dispone de diversos elementos celulares y humorales implicados en la defensa antitumoral, que incluyen: 1) linfocitos CD4+ y linfocitos CD8+ (citotóxicos); 2) células asesinas naturales (NK); 3) linfocitos LAK (células NK activadas por IL-2 e IFN- $\gamma$ ); 4) monocitos y macrófagos; 5) interleucina 2 (IL-2); 6) anticuerpos. Las principales células antitumorales son: 1. *Linfocitos citotóxicos (Tc)*, que son especialmente importantes en los tumores inducidos por virus. 2. *Células NK*, que son capaces de lisar algunas células tumorales, principalmente tumores linforreticulares (linfoma, leucemia, mieloma). 3. *Linfocitos LAK*, que son células NK activadas por IL-2 y que ejercen citotoxicidad sobre las células tumorales resistentes a las células NK.

Un amplio número de estudios asocian estrés y desregulación del sistema inmune, en particular: a) proliferación de los linfocitos; b) citotoxicidad de las células NK; c) linfocitos Tc. En dicho efecto están implicados la IL-2 y el IFN- $\gamma$ . (La IL-2 y el IFN- $\gamma$  confieren capacidad citotóxica a los linfocitos CD8+ y realzan la citotoxicidad de las células NK y LAK). Estos efectos pueden resultar afectados por el estrés crónico de forma que al suprimir la liberación de ambas citocinas disminuirá la actividad de las células NK y de las células LAK (Figura 6).

Un estudio reciente de Lutgendorf, S.K. et al. (2005) con mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario, pone de manifiesto que el estrés crónico puede disminuir la citotoxicidad de las células NK en el infil-

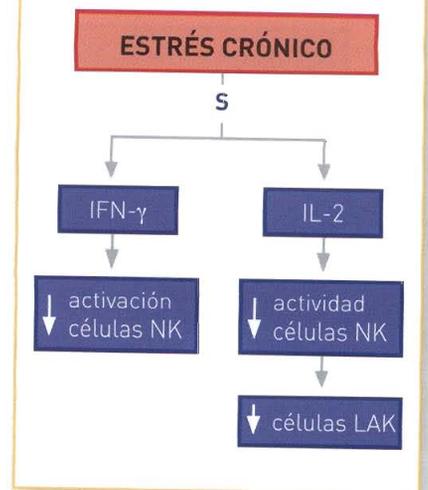
trado peritumoral mientras que el apoyo social la incrementa en el infiltrado y en sangre periférica. La implicación del sistema inmunitario en el cáncer es pequeña en el caso de tumores hereditarios y por sustancias químicas y grande en los tumores víricos (asociados al VEB, de cuello de útero...).

La implicación del sistema inmunitario en el cáncer podemos resumirla en los siguientes puntos: 1. El sistema inmune reconoce y elimina las células tumorales con gran eficacia. 2. En los individuos inmunodeficientes se aprecia una incidencia aumentada de neoplasias y sufren tipos de tumores que no se producen en individuos inmunocompetentes. 3. La aparición de un tumor detectable supone el fracaso previo de la respuesta inmune antitumoral. 4. La disminución de células Tc y de la actividad de las células NK, inducida por estrés, afectará al proceso de vigilancia inmune de los tumores. 5. Es importante tener en cuenta que la vigilancia inmune parece operar fundamentalmente contra tumores linforreticulares y/o tumores asociados con virus. 6. No hay pruebas suficientes de que funcione con eficacia contra tumores epiteliales como son los de mama, pulmón o colon. No obstante, algunos argumentos han cuestionado la posible relación entre sistema inmune y cáncer: 1. La transformación de una célula normal en una célula tumoral dura muchos años. 2. No está suficientemente claro si los cambios inmunes inducidos por estrés son del tipo y magnitud adecuados para influir en el cáncer. 3. Diversos estudios no apoyan el argumento de que la supresión del S.I. juegue algún papel significativo en el desencadenamiento de los cánceres más comunes como son los de mama, próstata y pulmón.

#### Mecanismo conductual

Ciertos comportamientos relacionados con el estrés como son fumar más,

Figura 6

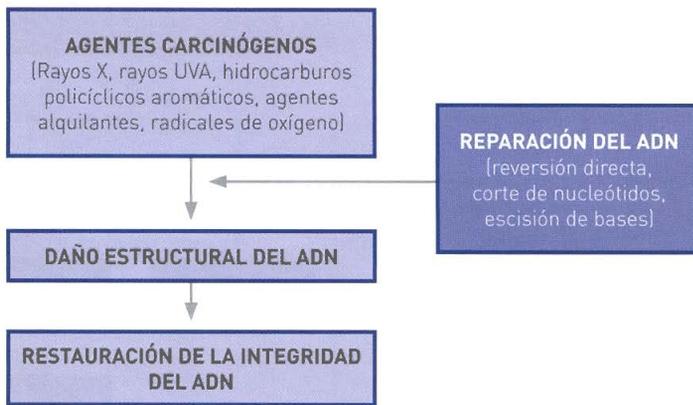


ingerir más alcohol, alimentación inadecuada y retrasos en la consulta médica implican riesgo de cáncer. En concreto, el alcohol aumenta el riesgo de tumores malignos de los tractos digestivo y respiratorio superiores; el tabaco se relaciona con tumores de pulmón y de vejiga y una alimentación inadecuada (rica en calorías y grasas) supone un mayor riesgo de tumores de próstata, endometrio, colon y mama.

#### Daño y reparación del ADN

Como sabemos, el ADN es el portador fundamental de la información genética en todas las células vivas. Sin embargo, la estabilidad química de la molécula de ADN no es excesivamente grande, de forma que el ADN sufre varios tipos de modificaciones espontáneas y también puede reaccionar con muchos agentes físicos y químicos de los que algunos son productos endógenos del metabolismo celular como, por ejemplo, las especies reactivas de oxígeno, y otros, incluyendo las radiaciones ionizantes y la luz ultravioleta, son amenazas provenientes del medio exterior. Las alteraciones resultantes de la estructura del ADN son generalmente incompatibles con su papel esencial en la preservación y transmisión de la información genética. Así pues, el ADN dañado puede causar alteraciones genéticas y si resultan involucrados los genes que controlan el crecimiento celular, estas muta-

■ Figura 7 ■



ciones pueden conducir al desarrollo del cáncer. Un número creciente de enfermedades hereditarias que se caracterizan por severos problemas del desarrollo y/o predisposición al cáncer han sido asociadas a deficiencias en la reparación del ADN (xeroderma pigmentosum, ataxia-telangiectasia, cáncer colorrectal hereditario no polipoides, cáncer de mama/ovario, entre otros).

El desarrollo del cáncer requiere la acumulación de cambios genéticos que se cree ocurren normalmente a través de la presencia de lesiones no reparadas del ADN. Datos experimentales dan soporte a la noción de que el sistema de reparación del ADN es vital para la protección contra el cáncer (Ishikawa, T. et al., 2004). La reparación del ADN suprime los daños en el mismo restaurando la integridad del genoma. La mayoría de los carcinógenos parecen influir en el desarrollo de tumores induciendo daño en el ADN celular con producción de células anormales (Setlow, R.B., 1978). Las defensas del organismo contra este proceso incluyen enzimas que destruyen carcinógenos químicos, procesos de reparación del ADN celular dañado y destrucción por el sistema inmune de células anómalas. Dado que la defectuosa reparación del ADN se asocia a un incremento en la incidencia de células anormales, los procesos para la reparación o destrucción del ADN celular dañado son críticos para la defensa del cuerpo contra los carcinógenos. Así pues, el *proceso de*

*reparación del ADN representa un mecanismo que permite la supervivencia de la célula y juega un papel decisivo frente a los agentes, tanto exógenos como endógenos, que afectan al genoma.*

El daño oxidativo del DNA (*estrés oxidativo*) es una de las formas más comunes de daño del DNA. Resulta de la interacción bioquímica entre especies reactivas de oxígeno (ROS) y el DNA mitocondrial o nuclear. En el metabolismo aeróbico normal se producen grandes cantidades de sustancias oxidantes (radicales libres) potencialmente peligrosas, que son controladas, a su vez, por diversos sistemas antioxidantes. Cuando este equilibrio se altera de forma que la capacidad antioxidante de las células queda sobrepasada, tiene lugar lo que se denomina *estrés oxidativo*. Las consecuencias del *estrés oxidativo* consisten en la alteración de la secuencia de codificación del ADN y la alteración funcional del mismo que pueden conducir a envejecimiento, mutagénesis y carcinogénesis. Entre los factores que pueden aumentar la susceptibilidad al *estrés oxidativo* figuran la polución atmosférica, radiaciones no ionizantes (UV y microondas), el tabaco, el alcohol y el *estrés psicológico*.

En lo que respecta al *estrés psicológico*, estudios con animales (Adachi, S. et al., 1993; Liu, J. et al., 1996; Irie, M. et al., 2000) y en humanos (Irie, M. et al., 2001, 2002, 2003) muestran que el *estrés psi-*

cológico puede dañar el ADN a través de un proceso de *estrés oxidativo* evaluado mediante la determinación en sangre de los niveles de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OH-dG). Un metanálisis de Gidron, Y. et al. (2006) sobre 21 estudios realizados con animales y humanos muestra una relación causal entre *estrés agudo* y daño en el ADN, en los primeros, y una significativa correlación entre factores psicológicos (como depresión y *coping*) y daño en el ADN, en los segundos.

Por otro lado, una defectuosa capacidad de reparación del ADN es uno de los factores responsables de carcinogénesis. El *estrés* puede alterar el mecanismo de reparación del ADN. Un estudio con ratas a las que se administró un carcinógeno (dimetilnitrosamina) muestra que en un subgrupo de animales escogidos aleatoriamente a los que se sometió también a un *estrés rotatorio* los niveles de metiltransferasa en los linfocitos esplénicos fueron significativamente menores (la metiltransferasa es una enzima implicada en la reparación del daño del DNA inducido por el carcinógeno. Ver: Glaser, R. et al., 1985). Asimismo, un estudio con pacientes hospitalizados con depresión pone de manifiesto una menor capacidad de reparación del DNA de los linfocitos sometidos a rayos X respecto de pacientes de control no psiquiátricos y que la capacidad de reparación del DNA resultó ser inferior en los pacientes con síntomas depresivos más acusados (Kiecolt-Glaser, J.K. et al., 1985).

### Apoptosis

La *apoptosis* o *muerte celular programada* consiste en la muerte celular bajo condiciones fisiológicas en que la célula participa de forma activa como, por ejemplo, en la regresión del útero tras el parto y en la eliminación de células dañadas o peligrosas (infectadas por virus, células del SI, con daño en el DNA o cancerígenas).

nas). La desregulación de la apoptosis puede ser el origen de diversas enfermedades: a) por inhibición de la apoptosis: cáncer, enfermedades autoinmunes e infecciones virales; b) por exceso de apoptosis: SIDA, enfermedades neurodegenerativas, hepatitis tóxica, pancreatitis... Utilizando un paradigma de estrés académico Tomei, L.D. et al. [1990] estudiaron la inhibición por el éster forbol de la apoptosis inducida por radiación en leucocitos de sangre periférica obtenidos de estudiantes de Medicina antes, durante y después de un examen académico. Bajas concentraciones del éster forbol, promotor de tumor, bloquean específicamente la apoptosis inducida por carencia de factor de crecimiento o radiaciones ionizantes; el estrés del examen reforzó este efecto. Otro estudio reciente con líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP [andrógeno-sensible], PC3 [andrógeno-insensible] y C4-2 y células de cáncer de mama MDA-MB-231 tratadas con adrenalina (ADR) pone de manifiesto que la adrenalina actúa en las células tumorales inactivando la proteína proapoptótica BAD, lo que conduce a una disminución de la sensibilidad a la apoptosis de dichas células [Sastray, K.S. et al., 2007].

#### *Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)*

El VEGF es un factor de crecimiento del endotelio vascular. Estimula las células endoteliales, papel central en la angiogénesis. Ejerce sus efectos sobre el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la supervivencia de los vasos sanguíneos inmaduros (mantenimiento vascular). Es producido por gran número de células, incluyendo las propias células tumorales. La angiogénesis es un proceso que depende del equilibrio entre factores activadores (VEGF, bFGF) y factores inhibidores. La producción de VEGF por la célula tumoral rompe este equilibrio a favor de la angiogénesis. Asimismo,

dado que el VEGF inhibe las células dendríticas (presentadoras de antígenos) con lo que queda inhibida la estimulación de las células B y T, la secreción de VEGF por el tumor puede jugar un importante papel en la supresión de la respuesta inmunitaria antineoplásica. Estudios experimentales con diversas líneas celulares tumorales de ovario, de cáncer nasofaríngeo y de mieloma, han permitido comprobar que el estrés puede influir en la progresión del cáncer, en efecto mediado por el VEGF [Lutgendorf, S.K. et al., 2002; 2003; Thaker, P.H. et al., 2006; Yang, E.V. et al., 2006; Nilsson, M.B. et al., 2007; Yang, E.V. et al., 2007].

La apoptosis  
consiste en  
la muerte  
celular bajo  
condiciones  
fisiológicas, en  
que la célula  
participa de  
forma activa

#### *Acortamiento del telómero y telomerasa*

Los telómeros protegen al ADN codificante de la acción enzimática y, con ello, de su degradación; contribuyen, así, al mantenimiento de la estabilidad del cromosoma y se acortan en cada división celular. La telomerasa es una enzima que sintetiza las secuencias repetitivas de ADN características de los telómeros, estabilizando de esta manera su longitud

y evitando su acortamiento. Esta enzima es muy activa en las células fetales y en las reproductoras, que mantienen un alto nivel de proliferación, pero muy poco en células de los tejidos en adultos. Algunos estudios muestran una relación entre estrés psicológico y acortamiento del telómero-disminución de actividad de la telomerasa. En un estudio con 58 madres de mediana edad, de las que 39 tenían un hijo con una enfermedad crónica (autismo o parálisis cerebral), se encontró una relación entre tiempo de dedicación al cuidado del hijo (situación de estrés crónico) y diversas alteraciones presentes en los glóbulos blancos: a) disminución de la actividad de la telomerasa; b) acortamiento del telómero y c) aumento de estrés oxidativo [Epel, E.S. et al., 2004]. En otro estudio con 62 mujeres sanas se pone de manifiesto una disminución de la actividad de la telomerasa relacionada con una exagerada reactividad autonómica al estrés mental y elevación de ADR nocturna así como un acortamiento del telómero relacionado con las hormonas de estrés [catecolaminas y cortisol]. Ver: [Epel, E.S. et al., 2006]. Damjanovic, A.K. et al. [2007] muestran en 41 cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer (situación de estrés crónico) un significativo acortamiento de los telómeros en las células mononucleares de sangre periférica (linfocitos y monocitos). Y, finalmente, Choi, J. et al. [2008] encuentran que al exponer linfocitos T humanos (CD4 y CD8) a la acción del cortisol se observa una significativa reducción de la actividad de la telomerasa.

#### *Interleucina 6 (IL-6)*

La interleucina 6 (IL-6) es una glicoproteína producida fundamentalmente por fibroblastos, monocitos/macrófagos, células endoteliales, linfocitos T y B y células de algunos tumores sólidos. Su liberación está inducida e incrementada por IL-1 y TNF- $\beta$ , respectivamente. Dos he-

chos hay que destacar: 1. La IL-6 es una citocina relacionada con el estrés, el cual induce un aumento de su producción. 2. En diversos tumores (ovario, colorrectal, mama, estómago, próstata y pulmón) se han encontrado niveles elevados de IL-6. Otros estudios han demostrado altos niveles de IL-6 asociados con: 1) conductas de riesgo relacionadas con el estrés, como son el hábito tabáquico y el sedentarismo; 2) otras alteraciones relacionadas con el estrés, como son los trastornos del sueño y un mayor índice de masa corporal. El cáncer de mama es uno de los tumores más claramente relacionados con la IL-6 ya que induce el aumento de actividad de la aromatasas y 17-hidroxiesteroide dehidrogenasa [17-OH-SDH], enzimas implicadas en la síntesis de estrógenos. Su acción reguladora de la síntesis de estrógenos en los tejidos periféricos incluye tanto los tejidos normales como los tumorales. En el cáncer de ovario, elevados niveles de IL-6 se han asociado con peor pronóstico y se han implicado en las metástasis de dicho tumor.

#### *Metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs)*

Una de las características más relevantes de un tumor maligno es su capacidad de invadir tejidos sanos y su capacidad de desplazarse a otras partes del cuerpo. Este proceso se lleva a cabo mediante la degradación de los componentes de la matriz extracelular (MEC), proceso que corre a cargo de las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs). La expresión de MMPs se encuentra aumentada en tumores humanos. Las MMPs median en la degradación de la MEC durante los "estadios primarios" del origen del tumor, contribuyendo a la formación de un microambiente que promueve el crecimiento tumoral. También son activas en los "estadios tardíos" del desarrollo del cáncer donde promueven el desarrollo de metástasis. Algunos estudios llevados a

cabo con animales y con líneas celulares tumorales muestran un incremento de la expresión de MMPs en efecto mediado por las hormonas de estrés: noradrenalina y adrenalina [Thaker, P.H. et al. (2006) con un modelo murino de c. de ovario; Sood, A.K. et al. (2006) en estudio "in vitro" con líneas celulares de c. de ovario; Yang E.V. et al. (2006) con líneas celulares de cáncer nasofaríngeo; Landen, C.N. et al., (2007) con líneas celulares de c. de ovario].

#### *Genes supresores de tumores*

Un gen supresor tumoral es aquel que disminuye la probabilidad de que una célula se transforme en célula cancerígena. Estos genes se encuentran en las células normales y codifican proteínas que normalmente inhiben la proliferación celular al bloquear la actividad de oncogenes. Los genes supresores de tumores tienen funciones en la regulación del crecimiento, la diferenciación celular y la apoptosis. También participan en la reparación del DNA. El gen BRCA1 está asociado al cáncer de mama y de ovario. El BRCA1 inhibe la activación de la transcripción del gen de VEGF y la secreción de esta proteína [Kawai, H. et al., 2002]. Un estudio experimental con células de la línea celular de epitelio de mama no transformada denominada EPH4 muestra que la hidrocortisona (cortisol) regula a la baja la expresión de los genes BRCA1, efecto que depende de la presencia continua de hidrocortisona. Asimismo, la hidrocortisona anula el efecto positivo de los estrógenos en la expresión de BRCA1. Este estudio sugiere un nuevo mecanismo molecular de la participación del estrés psicológico en el desarrollo del cáncer de mama en efecto mediado por los GCs. [Antonova, L. & Mueller, C.R., 2008].

#### *Hormonas de estrés y metástasis*

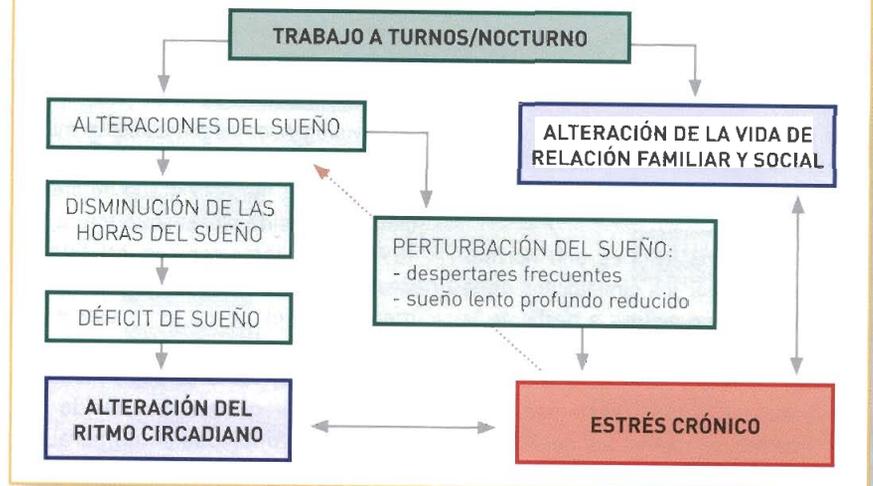
La migración activa de la célula tumoral, requisito previo para la invasión del

tumor y para las metástasis, es regulada por neurotransmisores. Diversos estudios experimentales ponen de manifiesto que las catecolaminas inducen un incremento de la actividad migratoria de las células tumorales: Masur, K. et al. (2001) con células SW 480 de c. de colon muestran que la adrenalina aumenta la actividad locomotriz espontánea de dichas células (del 25% al 65%); Lang, K. et al. (2004) ponen de manifiesto que noradrenalina, dopamina y sustancia P inducen la migración de células MDA-MB-468 (c. de mama) y células PC-3 (c. de próstata); Palm, D. et al. (2006) constatan en ratones atímicos que la noradrenalina aumenta las metástasis *in vivo* de células PC-3 de carcinoma de próstata. Por su parte, Sood, A.K. et al. (2006) que estudiaron tres líneas celulares de cáncer de ovario (EG, 222, y SKOV3), ponen de manifiesto que el mayor efecto en la capacidad invasora de dichas células se obtuvo con la NA y que este efecto fue inhibido por propanolol e inhibidores de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9.

## **Estudios que analizan la relación entre estrés laboral y cáncer**

Poca y controvertida información encontramos en la literatura médica relativa a la asociación entre estrés laboral y cáncer. No obstante, algunos estudios sugieren una relación entre estrés laboral y determinados tipos de cáncer: A) Cáncer colorrectal con tensión laboral (modelo demandas/control) [Spiegelman, D. & Wegman, D.H., 1985]; con problemas importantes en el trabajo [Kune, S. et al., 1991]; con graves problemas sufridos en el trabajo [Courtney, J.G. et al., 1993]; con tensión laboral (modelo demandas/control), si bien con una débil relación [Courtney, J.G. et al., 1996]. B) Cáncer de mama en trabajadoras con actividad estresante, causante de irritabilidad o

■ Figura 8 ■



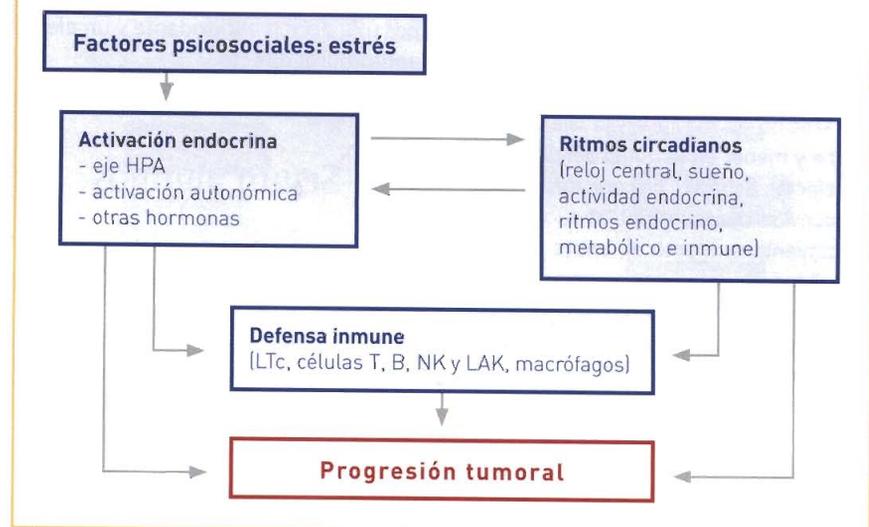
con mucha responsabilidad (Kruk, J. et al., 2004); en enfermeras con turno de noche (Franzese, E. & Nigri, G. 2007); en trabajadoras con estrés laboral pero solo en las que tenían jornada completa; no así con horario parcial (Kuper, H. et al., 2007). Otros estudios no apoyan la relación entre estrés laboral y cáncer: Achat, H. et al. (2000) y Scherflhammer, E.S. et al. (2004) no encuentran asociación entre tensión laboral (modelo demandas/control) y cáncer de mama; Jansson, C. et al. (2004) no hallan relación entre cáncer de esófago y de cardias gástrico con el modelo demandas/control, con la satisfacción en el trabajo y con estrategias de *copíng*. Sin embargo, este estudio muestra que la interacción insatisfacción laboral o *copíng encubierto* con el ambiente estresante laboral puede ser asociado con un moderado incremento de riesgo de estos tipos de cáncer.

La posible relación entre trabajo a turnos-trabajo nocturno y desarrollo de ciertos tipos de tumores ha sido objeto de especial atención en los últimos años. El trabajo a turnos-trabajo nocturno constituye una situación de estrés crónico laboral.

El estrés crónico en el trabajador con turno rotatorio reconoce tres orígenes: (a) la alteración de los ritmos circadianos; (b) la fatiga y la alteración del sueño; (c) las alteraciones de la vida de relación familiar y social. (Figura 8).

Existen actualmente evidencias que apoyan al menos indirectamente la relación entre la exposición a la luz en la franja de horario nocturno, propia de los trabajadores a turnos/trabajadores nocturnos, y un mayor riesgo de cáncer de mama y de cáncer colorrectal. Un estudio de cohorte prospectivo, realizado en Japón, informa de una significativa relación entre trabajo a turnos y au-

■ Figura 9 ■ Modificado de Septhon, S. &amp; Spiegel, D. (2003).



mento de riesgo de cáncer de próstata. El trabajo nocturno, por el contrario, relacionó con un aumento de riesgo no significativo (Kubo, T. et al., 2006).

Los posibles mecanismos implicados en la relación trabajo a turnos/cáncer incluyen: a) los efectos en el SI de las hormonas de estrés; b) la alteración de los ritmos circadianos inducidos por los trastornos del sueño y el estrés, que pueden incrementar la incidencia y la progresión de cáncer, así como incidir negativamente en el pronóstico del

mismo; y c) los diversos efectos de la melatonina.

Las posibles vías implicadas en la progresión del cáncer en efecto mediado por la desregulación circadiana inducida por estrés quedan expresadas en la figura 9.

En el estudio de la posible relación entre cáncer y trabajo a turnos-trabajo nocturno la melatonina adquiere un protagonismo fundamental. Analizaremos, pues, la implicación de la melato-

nina en el desarrollo de tumores y los efectos del estrés en la liberación de dicha hormona.

La melatonina (MT) es una hormona sintetizada por los pinealocitos de la glándula pineal o epífisis a partir de la serotonina, proceso en el que intervienen las enzimas N-acetiltransferasa (NAT) y la hidroxindol-O-metiltransferasa (HIO-MT). Fuentes extrapineales de MT son el TGI, el cerebelo y el SI (linfocitos). La síntesis de melatonina en la glándula pineal depende de las señales luminosas recibidas por el ojo: A) la oscuridad aumenta la actividad de las enzimas NAT y HIO-MT y, con ello, la concentración de N-acetil-serotonina y melatonina; B) la luz deprime la actividad de dichas enzimas. La concentración plasmática de la melatonina es mayor en la mitad de la noche y menor en la mitad del día. Entre los efectos de la MT hay que destacar: 1. La actividad antitumoral: reducción del crecimiento antitumoral, sobre todo en los cánceres de mama y ovario (la MT disminuye la secreción de estrógenos). 2. Efecto inmunoestimulador: estimulación de la liberación de péptidos opioides; activación de los monocitos, con aumento de IL-12 que llevan a la diferenciación de los linfocitos T hacia el fenotipo Th1 con producción incrementada de IL-2 e IFN $\gamma$ . 3. Efecto antioxidante: directo, por neutralización del radical hidroxilo, e indirecto, por activación de enzimas antioxidantes.

En el caso de los adenocarcinomas mamarios, estudios en animales demuestran que la MT disminuye la latencia, la incidencia y el tamaño tumoral. Asimismo, se ha informado de que inhibe el crecimiento de tumores en diversas situaciones experimentales y clínicas, en especial en tumores de mama y próstata. [Algunos estudios han analizado la incidencia de cáncer de mama en mujeres con trastornos importantes

de la visión y con ceguera total y muestran una relación inversa entre riesgo de cáncer de mama y grado de afectación de la visión [Verkasalo, P.K. et al., 1999]; en mujeres con ceguera total, el riesgo de cáncer de mama fue un 36% menor que el de mujeres con visión [Kliukiene, J. et al., 2001]]. La MT puede neutralizar tumores suprimiendo la liberación de glucocorticoides lo que potencia la inmunidad antitumoral; incrementando el *pool* del zinc lo que aumenta la producción de IL-2 y restaura la eficacia del timo; activando citocinas que inhiben el crecimiento del tumor y estimulan la actividad citotóxica de macrófagos y monolitos; y finalmente, por una acción antioxidante y un efecto antitumoral directo.

Según algunos estudios, las enfermeras que trabajan a turnos, con más de tres noches al mes, tienen más riesgo de contraer cáncer de mama

Respecto a los efectos del estrés en la secreción de melatonina, estudios con niños sometidos a distintas situaciones de estrés agudo [traumatismo intenso, intervención quirúrgica] han puesto de manifiesto que a mayor estrés menor secreción de melatonina [Hernández-Gómez, M.V. Tesis Docto-

ral. Universidad de Granada. Citado por Muñoz Hoyos, A. et al., 2004]. También hay que significar, en la relación estrés-melatonina, un estudio llevado a cabo con niños sometidos a estrés crónico, como es la que padecen los niños con el síndrome de la carencia afectiva [SCA], en que se ha constatado una menor secreción de melatonina tanto a primeras horas de la mañana como de la noche. Sin embargo, Akersstedt, T. et al. [1979] no encuentran modificaciones de la eliminación urinaria de melatonina en sujetos sanos sometidos a estrés psicológico en distintos momentos del día. Kellner, M. et al. [1997], partiendo de la base de que los pacientes con episodios de depresión mayor muestran una baja secreción de melatonina y de que el CRH se piensa que está involucrado en las anomalías del sistema HPA, analizaron si el CRH podía suprimir la secreción de melatonina en sujetos sanos. En un estudio doble-cego, les fue administrado CRH, ACTH o un placebo a diez varones sanos. Se registraron las respuestas de melatonina y cortisol plasmáticos durante el tratamiento así como el electroencefalograma del sueño después del tratamiento. La administración de CRH redujo significativamente los valores de melatonina obtenidos tras administración de ACTH y placebo. La secreción de cortisol se reforzó significativamente con la administración de ACTH pero no de placebo o CRH. Es decir, el CRH parece tener un efecto inhibitorio de la secreción de melatonina en el hombre normal, por un mecanismo distinto a la liberación de cortisol. Este estudio puede constituir una evidencia del posible nexo entre estrés y secreción de melatonina y, al menos teóricamente, podría constituir otro mecanismo a través del cual el estrés puede incidir en el desarrollo o evolución de los tumores. Otros argumentos de la relación estrés-melatonina son

■ Figura 10 ■ SINOPSIS: interrelación estrés-cáncer

sugeridos por estudios que muestran niveles elevados de melatonina con la práctica regular de Meditación, técnica de reducción de estrés: una investigación con 16 mujeres de las que ocho practicaban meditación de forma regular muestra mayores niveles de 6-sulfatoximelatonina (metabolito de la melatonina) en las mismas respecto de mujeres que no la practicaban (Masison, A. et al., 1995).

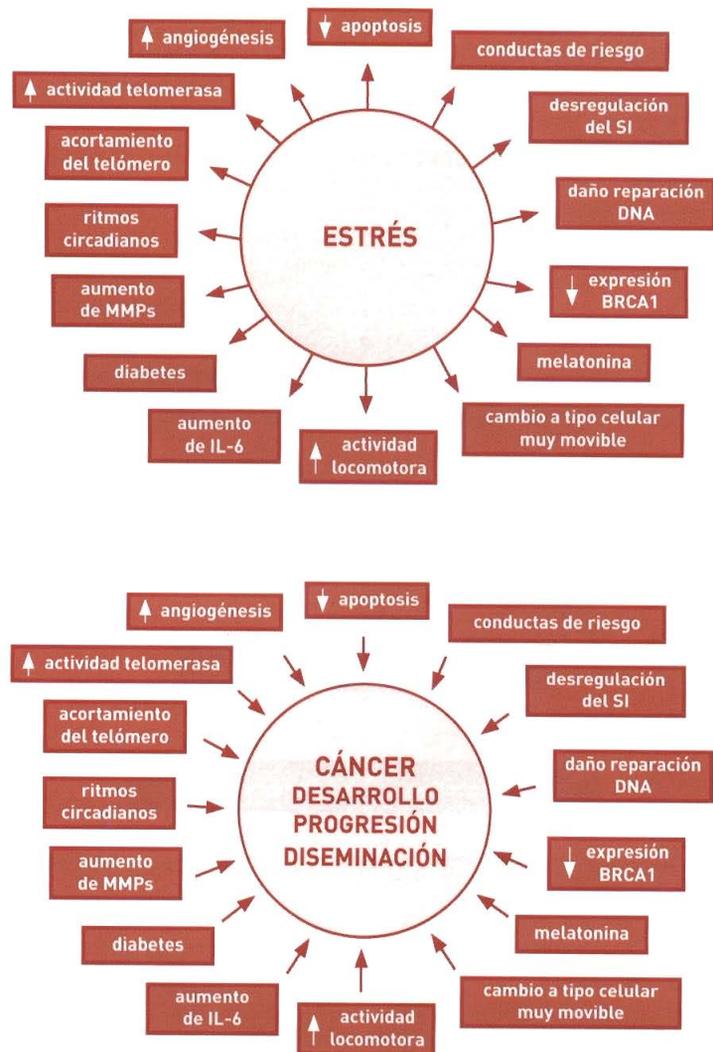
En la relación cáncer/trabajo nocturno-trabajo a turnos, el cáncer de mama es el que más atención ha merecido y, en menor proporción, el cáncer colorrectal. Estudios llevados a cabo con enfermeras muestran: a) Riesgo moderado de c. de mama en turnos rotatorios de al menos tres noches por mes con un riesgo adicional para las que mantenían estas condiciones durante un mínimo de 30 años (Schernhammer, E.S. et al. (2001). b) Un 35% de mayor riesgo de padecer c. colorrectal en trabajos nocturnos de al menos tres veces al mes durante un período igual o superior a 15 años (Schernhammer, E. et al., 2003). c) Mayor riesgo de c. de mama en trabajos nocturnos durante un período igual o superior a 30 años (Lie, J.A. et al., 2006). d) Riesgo ligeramente elevado de c. de mama tras largos períodos de trabajo a turnos (Schernhammer, E.S. et al., 2006). Otros estudios realizados con otras poblaciones trabajadoras ponen de manifiesto: a) relación entre trabajo a turnos y c. de mama en operadoras de radio y de telégrafos con una edad igual o superior a los 50 años (Tynes, T. et al., 1996); b) un 60% de mayor riesgo de c. de mama en trabajos nocturnos con tendencia a aumentar en relación con un mayor número de horas semanales y de años trabajados (Davis, S. et al., 2001); d) riesgo incrementado de c. de mama en trabajos nocturnos de al menos seis meses de duración con

mayores probabilidades para períodos mayores de trabajo nocturno (Hansen, J., 2001). Un metaanálisis sobre **13 estudios** (siete con azafatas y auxiliares de vuelo de líneas aéreas y seis con trabajadoras en turno de noche nocturno) muestra una relación entre actividad laboral y mayor riesgo de cáncer de mama (Megdal, S.P. et al., 2005).

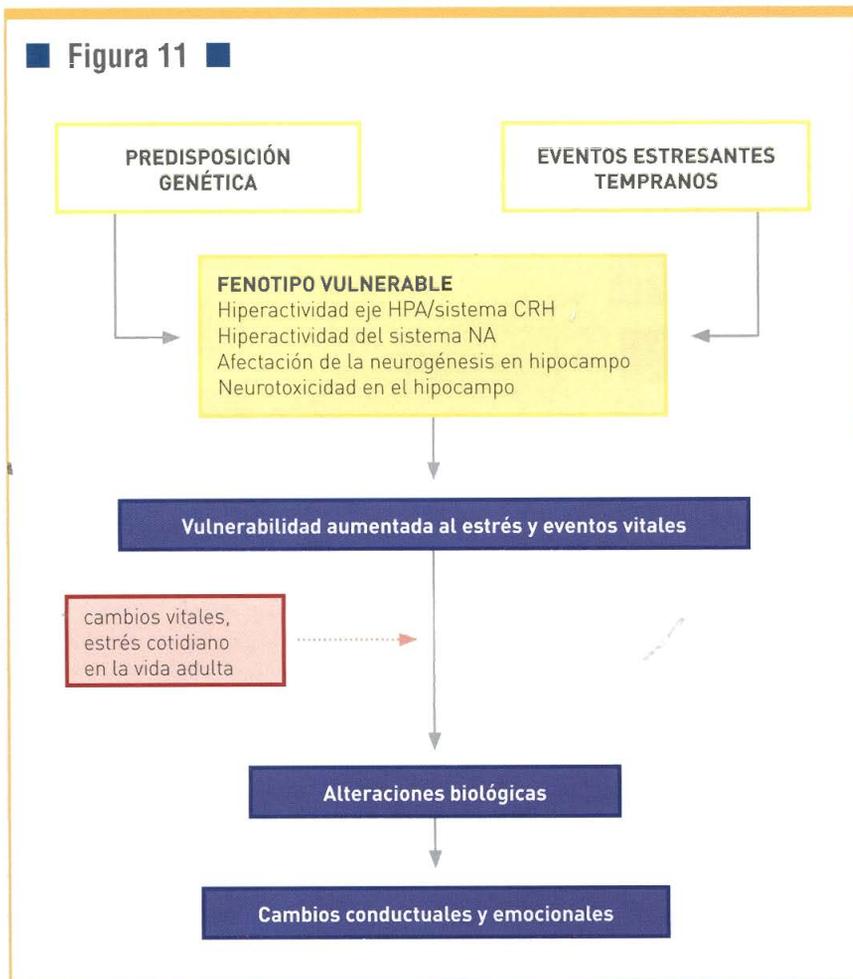
No obstante, estos estudios se centran básicamente en las alteraciones de la secreción de melatonina. Por ello, son necesarios más estudios que ana-

licen los efectos sinérgicos de la melatonina, de las alteraciones del sueño y de los trastornos del ritmo circadiano que, a través de diversos mecanismos, pueden inducir el crecimiento tumoral. Dichas alteraciones, solas o conjuntamente, pueden comprometer el sistema inmune y, de esa manera, incrementar el riesgo de cáncer y/o su crecimiento.

En conclusión: a pesar de la gran cantidad de trabajos existentes, estimulados por la atractiva posibilidad de



■ Figura 11 ■



encontrar una asociación entre factores psicosociales y enfermedad tumoral maligna, siguen sin estar claros estos vínculos, aun cuando, desde el punto de vista clínico y biológico, existen diversas pruebas que la apoyan. La cancerogénesis es un proceso enormemente complejo en el que entran en juego numerosas variables internas (genéticas, hormonales, inmunes, etc.) y externas (medioambientales). El trabajo de psiquiatras y psicólogos parece haber generado nuevas expectativas, dándole un nuevo impulso, propiciando pautas que mejoran la calidad de vida de los enfermos y, por qué no, de sus familiares, reduciendo el sufrimiento y en muchos casos facilitando la reintegración social y laboral de numerosas personas. De cualquier forma, y a pesar de los estudios de estos últimos años que han aportado nuevos mecanismos

que sugieren que el estrés puede ser un factor de riesgo de la tumorigénesis, podemos decir que la relación estrés-cáncer resulta más convincente cuando nos circunscribimos al proceso de metástasis.

Estudios de cohorte prospectivos llevados a cabo en estos tres últimos años por Nielsen, N.R. et al., (2005, 2006 y 2008) informan de un menor riesgo de cáncer de mama, de endometrio y de colon en mujeres con niveles más altos de estrés percibido, lo que pone en evidencia que existe una clara relación entre estrés y cáncer si bien en un sentido opuesto al hasta ahora mantenido por otros muchos estudios que informan de un mayor riesgo de cáncer inducido por estrés. Estos estudios plantean más que nunca la necesidad de nuevos estudios que

aclaren si efectivamente el estrés es un factor protector de carcinogénesis y, si así fuese, si tiene el mismo efecto protector de la progresión del cáncer y del desarrollo de metástasis.

## Depresión y cáncer

El estrés prenatal y los acontecimientos estresantes ocurridos precozmente en la vida son considerados como factores de riesgo que pueden incidir, de alguna manera, en la formación de una personalidad que puede contribuir a la génesis de la depresión en la vida adulta. El estrés prenatal puede aumentar el riesgo de desarrollar depresión en la etapa adulta. Un estudio con ratas preñadas llevado a cabo por Schmitz, C. et al. (2002) pone de manifiesto que el estrés prenatal induce la disminución del número de células granulares del hipocampo en la descendencia del sexo femenino (la depresión es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino) respecto de ratas no estresadas. Los autores sugieren que en humanos el estrés prenatal puede inducir una disminución de neuronas granulares en el hipocampo de mujeres, respecto de los varones, y que este factor puede predisponer al desarrollo de depresión en la etapa adulta sexo-específico. Una disposición genética acoplada con el estrés en las fases críticas del desarrollo puede originar un fenotipo vulnerable al estrés desde el punto de vista neurobiológico, haciendo descender el umbral de un individuo para desarrollar depresión y ansiedad ante situaciones de estrés.

### *Modelos de estrés laboral y depresión*

El modelo demandas/control de Karasek se ha mostrado útil, independientemente de la enfermedad cardiovascular y los trastornos

musculo-esqueléticos, con los trastornos psicológicos, aunque parece existir una cierta diferenciación según la dimensión del modelo que consideremos: así, las demandas psicológicas estarían más relacionadas con el agotamiento y el ritmo acelerado más propios de directivos y profesionales, mientras que las escasas posibilidades para la toma de decisiones estarían en mayor relación con la depresión y pérdida de autoestima. Respecto al modelo de estrés de Siegrist, para autores como Godin, I. et al. [2005] este modelo de estrés también constituye un factor de predicción del deterioro de la salud mental tanto en hombres como en mujeres, si bien parece que existen diferencias en su desarrollo de acuerdo con las características del estrés: en hombres estaría relacionada con un estrés de inicio reciente y en mujeres, con un estrés acumulativo. Los autores llevaron a cabo un estudio prospectivo con una muestra de 1.986 trabajadores de ambos sexos, pertenecientes a cuatro empresas belgas; efectuaron dos mediciones de estrés con un año de diferencia, elaboraron un índice de estrés acumulativo y analizaron su asociación con cinco indicadores de salud mental: depresión, ansiedad, somatización, fatiga crónica y consumo de psicotropos, y definieron cuatro categorías de estrés en el trabajo: a) ausencia de estrés en las dos mediciones; b) estrés en la primera medición; c) estrés reciente evidenciado en la segunda medición; y d) evidencias de estrés en las dos mediciones. Los resultados evidenciaron que el estrés de inicio reciente mostró una fuerte asociación con el deterioro de la salud mental entre los hombres mientras que el estrés acumulativo repercutió en mayor grado en la salud mental de las mujeres.

Otros autores han analizado el estrés laboral como factor de riesgo de

episodios depresivos. Wang, J. [2005] investigó la asociación entre los niveles de estrés en el trabajo y episodios de depresión en una muestra de 6.663 trabajadores canadienses de edades comprendidas entre los 18 y los 64 años. Los participantes no habían tenido episodios de depresión mayor en el momento del comienzo del estudio, según los datos obtenidos del Estudio de Salud de la Población Nacional de Canadá (*Canadian National Population Health Survey - NPHS*) y fueron divididos en cuatro grupos de acuerdo con los niveles de estrés laboral. Al cabo de dos años, la proporción de episodios de depresión mayor de cada grupo se calculó usando los datos del NPHS. Los resultados mostraron que en los tres primeros cuartiles el riesgo de depresión fue similar, pero en los integrantes del cuartil 75 el riesgo de depresión era elevado. Los resultados no se vieron afectados al valorar otros factores como nivel de educación, existencia de enfermedades crónicas o eventos traumáticos en la niñez o en la edad adulta. El autor concluye, pues, que el estrés en el trabajo constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de episodios de depresión mayor en la población trabajadora.

Sigue siendo objeto de debate la posible relación depresión-cáncer. Aunque los estudios iniciales mostraron que los individuos deprimidos tenían un riesgo mayor de incidencia de cáncer, investigaciones posteriores no han confirmado este papel etiológico principal del estado de ánimo deprimido, habiéndose sugerido para la depresión un papel de cofactor de acuerdo con estudios que han encontrado que, cuando se asociaba dicho estado de ánimo con un conocido factor cancerígeno, como el tabaco, no sólo aumentaba significativamente el riesgo de cáncer asociado con el tabaco, sino que incluso

aumentaba el riesgo de cánceres normalmente no asociados con el consumo del mismo. En un estudio reciente realizado con mejicanos americanos de edad avanzada, en que se investigó la asociación entre estrés y síntomas depresivos con la prevalencia de cáncer, Schneider, M.G. & Chiriboga, D.A. [2005] muestran que los eventos estresantes, en especial los que implicaron pérdida así como la depresión clínica estaban asociados positivamente con la enfermedad, en especial en los hombres que manifestaban, además, desesperación.

La asociación  
depresión/  
tabaco puede  
implicar un  
significativo  
aumento  
de riesgo  
de tumores  
malignos  
normalmente  
asociados al  
tabaco

No obstante, diversos estudios apoyan una relación entre depresión crónica/severa y cáncer (Penninx, B.W. et al., 1998; Kiecolt-Glaser, J.K. & Glaser, P., 1999; Gallo, J.J. et al., 2000 - cáncer de mama; Jacobs, J.R. & Bovasso, G.B., 2000 - cáncer de mama; Carney, C.P. et al., 2003 - cáncer de páncreas; Spiegel, D. & Giese-Davis, J., 2003; Reiche, E.M. et al., 2004; Irie, M. et al., 2005; Montazeri, A. et al., 2004 - cán-



cer de mama; Steel, J.L. et al., 2007 - cáncer hepatobiliar; Goldacre, M.J. et al., 2007- pulmón y cerebro). Y un estudio metaanalítico reciente sugiere una pequeña y marginal asociación entre depresión y riesgo de cáncer tras cortos períodos de seguimiento, si bien antecedentes de depresión con un mínimo de diez años previos relacionaron con un alto riesgo de cáncer de mama (Oertemans, M.E. et al., 2007).

Y aunque el impacto de la depresión sobre la mortalidad por cáncer no se ha demostrado de forma definitiva, algunos estudios sugieren que la coexistencia de cáncer y depresión se asocia con una mayor tasa de mortalidad (Watson, M. et al., 2000; Hjerl, K. et al., 2003; Prieto, J.M. et al., 2005; Onitilo, A.A. et al., 2006; Steel, J.L. et al., 2007), especialmente en tumores GI, de pulmón, de mama y cutáneos (Oni-

tilo, A.A. et al., 2006). Los factores invocados son: la demora en la consulta médica ante la existencia, por ejemplo, de un nódulo mamario y una menor motivación en el seguimiento del tratamiento (quimioterapia). Un estudio de Steel, J.L. et al. (2007), con pacientes afectados de cáncer hepatobiliar que evaluó la depresión mediante la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D), muestra que en un tercio de los pacientes que puntuaron alto en dicha escala ( $\geq$  a 16) la supervivencia fue de cinco meses en comparación con los 11 meses en los pacientes no deprimidos. Otro aspecto importante de este estudio es que muestra una correlación entre tiempo de supervivencia y número y actividad de las células NK.

*Posibles mecanismos implicados en la relación depresión-carcinogénesis*

Entre los mecanismos posiblemente involucrados en la relación depresión-carcinogénesis figuran:

1. Afectación del proceso de vigilancia inmunitaria por disminución de la actividad de las células Tc y NK (Reiche, E.M. et al., 2004) y de las citocinas que activan las células NK (Nunes, S.O. et al., 2002).
2. Variaciones diurnas del cortisol y de la melatonina (Spiegel, D. & Giese-Davis, J., 2003).
3. Deficiente reparación del daño del DNA y disminución de la apoptosis (Kiecolt-Glaser, J.K. & Glaser, R., 1999).
4. Desarrollo y acumulación de mutaciones genéticas e inestabilidad del genoma (Reiche, E.M. et al., 2004).
5. Daño oxidativo del DNA (Irie, M. et al., 2005; Gidron, Y. et al., 2006).
6. Niveles incrementados de IL-6 en la depresión mayor (Maes, M. et al., 1997; Dentino, A.N. et al., 1999).
7. Conductas de riesgo como fumar, beber y nutrición deficiente.

## Posible efecto sinérgico entre el estrés psicológico y otros factores de riesgo laboral de carcinogénesis

En el entorno laboral hay que tener presente la posibilidad de que existan diversos factores de riesgo. Ya se indicó al comienzo que el estrés resultante de los factores psicosociales en el trabajo constituye el **único factor** de riesgo laboral que puede afectar a todos los trabajadores, sin distinción de categoría profesional.

Por ello, hay que tener presente que pueden sumarse los efectos biológicos de dos o más factores de riesgo laboral, sean de carácter químico, físico o biológico con los propios de la respuesta de estrés y aumentar de esta manera la vulnerabilidad de los trabajadores. Así, existe clara evidencia de que la toxicidad puede ser modificada por la exposición simultánea o secuencial a varios agentes ambientales. Por ejemplo, se sabe que la exposición al humo del tabaco y al amianto [Erren, T.C. et al., 1999] o al radón [Morrison, H.I. et al., 1998] aumenta el riesgo de cáncer de pulmón más de lo que cabría esperar de la simple adición de los efectos de cada agente actuando por separado. Del mismo modo, la exposición a la aflatoxina y la hepatitis B crónica incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular [Kuper, H. et al., 2001] y la exposición al ruido y al tolueno incrementa el riesgo de pérdida de audición [Franks, J. & Thais, M., 1996]. Por ello, cabe la posibilidad, al menos teóricamente, de que puedan solaparse los efectos biológicos del estrés y otros contaminantes ambientales.

Analizaremos sucintamente tres factores de riesgo laboral: sustancias químicas, radiaciones y ruido.

#### I. Exposición laboral a sustancias químicas

Las sustancias químicas pueden dañar el material genético del huésped (acción genotóxica). Esta acción puede ser: a) directa, ya que no requieren la activación de la sustancia química e interactúan con moléculas del núcleo, incluyendo al ADN. Estos agentes son productos sintéticos utilizados en la industria química o en diversas aplicaciones: insecticidas, desinfectantes y anticancerosos; b) indirecta, requieren activación por enzimas que origina el

agente carcinógeno final que puede ser un intermediario reactivo o un radical libre; es el caso de sustancias como el naftaleno, el benzopireno, las nitrosaminas o compuestos inorgánicos (de uranio, radón, níquel, cromo, plomo, cadmio, berilio, arsénico...). También pueden tener una acción no genotóxica o epigenética consistente en la interacción con macromoléculas distintas al ADN; ejercen su efecto por un mecanismo indirecto: efecto promotor, desequilibrios hormonales, citotoxicidad, inmunosupresión...

Algunos agentes carcinógenos pueden tener un efecto inmunodepresor: es el caso del níquel, benceno, dioxina, tricloroetileno, benzopireno... La desregulación inmune asociada con la exposición a un inmunotóxico puede agravarse, al menos en teoría, en una persona estresada o con depresión, lo que aumenta el riesgo de resultados adversos sobre la salud (por ejemplo, cáncer); ejemplo: los efectos sinérgicos de la depresión y el tabaco sobre la actividad de las células NK.

#### II. Exposición laboral a factores físicos

##### *Radiaciones*

Hay que distinguir entre radiaciones genotóxicas ionizantes (rayos X...), que liberan radicales libres y rompen el cromosoma y el ADN, y las radiaciones genotóxicas no ionizantes (RUV), que pueden dañar el ADN. En relación con los posibles efectos sinérgicos del estrés y radiaciones no ionizantes resulta esclarecedor un estudio experimental de Saul, A.N. et al. (2005) llevado a cabo con ratones SKH1, susceptibles al desarrollo de carcinoma de células escamosas cuando son sometidos a radiación UV. En los animales a los que se aplicó radiación UV y además fueron sometidos a un es-

trés crónico (refrenamiento durante 4-5 semanas) se observó: a) mayor rapidez en la aparición del tumor; b) mayor rapidez en la progresión del tumor; y c) supresión de la regresión tumoral. Por otra parte, los efectos observados en el sistema inmune fueron: a) aumento de células Tr/s en la zona del tumor y en la circulación general; b) supresión de citocinas Th1; y c) supresión de células T en la zona tumoral. Es decir, el estrés crónico incrementa la susceptibilidad al carcinoma de células escamosas inducido por UV suprimiendo las citocinas Th1 y la inmunidad mediada por células T reguladoras/supresoras (Tr/s).

##### *Ruido*

El ruido origina estrés fisiológico, psicológico y cambios del comportamiento. Un estudio experimental de Zheng, K.C. & Anizumi, M. (2007) con ratones muestra que la aplicación de un estímulo sonoro durante tres días da lugar a un incremento de corticosterona, de adrenalina, de la linfoproliferación esplénica y de IgM; sin embargo, si el estímulo sonoro se prolongaba durante cuatro semanas los efectos observados son: aumento de corticosterona y adrenalina, disminución de la linfoproliferación esplénica, disminución de células CD4+ y de IgG, y niveles incrementados de 8-OH-dG (marcador de estrés oxidativo). Estos resultados implican que la exposición aguda al estrés del ruido puede mejorar la respuesta inmunitaria, mientras que la exposición crónica al estrés del ruido puede suprimir tanto la función inmune celular como la humoral. Por tanto es lógico pensar que se pueden sumar los efectos del estrés psicossocial y del estrés del ruido generando alteraciones del sistema inmunitario que podrían alterar su función de vigilancia antitumoral.

## ■ Bibliografía ■

- ADACHI, S. et al. Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to psychological stress. *Cancer Res.* 1993 Sep 15;53(18):4153-5.
- ANTONOVA, L. & MUELLER, C.R. Hydrocortisone down-regulates the tumor suppressor gene BRCA1 in mammary cells: A possible molecular link between stress and breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008 Jan 14;47(4):341-352.
- BIERHAUS, A. et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Feb 18; 100(4):1920-5.
- CANLI, T. et al., Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Oct 24; 103(43):16033-8.
- CASPI, A. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003 Jul 18;301(5631):386-9.
- CHANG, J.T. A reverse transcription comparative real-time PCR method for quantitative detection of angiogenic growth factors in head and neck cancer patients. *Clin Biochem.* 2002 Nov; 35(8):591-6.
- CHOI, E.H. et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol.* 2005 Mar;124(3):587-95.
- CHOI, J. et al. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain Behav Immun.* 2008 Jan 24.
- COHEN, S. et al. "Strategies for Measuring Stress in Studies of Psychiatric and Physical Disorders". En *Measuring Stress.* Cohen S./Kessler C./Gordon L.U. Oxford University Press. New York, 1995.
- DAMJANOVIC, A.K. et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J Immunol.* 2007 Sep 15;179(6):4249-54.
- Encuesta de calidad de vida en el trabajo. MINISTERIO DE TRABAJO Y ASUNTOS SOCIALES. 2006.
- EPEL, E.S. et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Dec 7;101(49):17312-5.
- EPEL, E.S. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology.* 2006 Apr;31(3):277-87.
- EVERSON, S.A. et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study. *BMJ.* 1997 Feb 22; 314(7080):553-8.
- FIDALGO VEGA, M. Síndrome de estar quemado por el trabajo o "burnout" (II): consecuencias, evaluación y prevención. NTP 705. INSHT. 2006.
- FRANCESE, E. & NIGRI, G. Night work as a possible risk factor for breast cancer in nurses. Correlation between the onset of tumors and alterations in blood melatonin levels. *Prof Inferm.* 2007 Apr-Jun;60(2):89-93.
- GALLO, L.C. et al. Occupation and subclinical carotid artery disease in women: are clerical workers at greater risk? *Health Psychol.* 2003 Jan; 22(1):19-29.
- GIDRON, Y. et al. The relation between psychological factors and DNA-damage: A critical review. *Biol Psychol.* 2006 Jan 5.
- GLASER, R. et al. Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme. *Health Psychol.* 1985;4(5):403-12.
- GOLDACRE, M.J. et al. Cancer in people with depression or anxiety: record-linkage study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007 Sep;42(9):683-9.
- HINTSANEN, M. Job strain and early atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Psychosom Med.* 2005 Sep-Oct;67(5):740-7.
- HINTSANEN, M. Neuregulin-1 genotype moderates the association between job strain and early atherosclerosis in young men. *Ann Behav Med.* 2007 Apr; 33(2):148-55.
- IRIE, M. et al. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Nov 28;311(4):1014-8.
- IRIE, M. et al. Psychological mediation of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in peripheral blood leukocytes of non-smoking and non-drinking workers. *Psychother Psychosom.* 2002 Mar-Apr;71(2):90-6.
- IRIE, M. et al. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. *Int Arch Occup Environ Health.* 2001 Mar;74(2):153-7.
- IRIE, M. et al. Classical conditioning of oxidative DNA damage in rats. *Neurosci Lett.* 2000 Jul 7;288(1):13-6.
- IRIE, M. et al. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J Psychiatr Res.* 2005 Nov;39(6):553-60.
- IRIE, M. et al. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Jpn J Cancer Res.* 2001 Mar;92(3):367-76.
- JANSSON, C. et al. Psychosocial working conditions and the risk of esophageal and gastric cardia cancers. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(7):631-41.
- KARASEK, R. El modelo demandas/control: enfoque social, emocional y fisiológico del riesgo de estrés y desarrollo de comportamientos activos. *Enciclopedia de salud y Seguridad en el Trabajo.* 3ª Edición. 1998.
- KAWAI, T. et al. Gene expression signature in peripheral blood cells from medical students exposed to chronic psychological stress. *Biol Psychol.* 2007 Jul 31
- KAWAI, H. et al. Direct interaction between BRCA1 and the estrogen receptor regulates vascular endothelial growth factor (VEGF) transcription and secretion in breast cancer cells. *Oncogene.* 2002 Oct 31;21(50):7730-9.
- KIECOLT-GLASER, J.K. et al. Distress and DNA repair in human lymphocytes. *J Behav Med.* 1985 Dec;8(4):311-20.
- KUBO, T. et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006 Sep 15;164(6):549-55. Epub 2006 Jul 7.
- KUPER, H. et al. Job strain and risk of breast cancer. *Epidemiology.* 2007 Nov;18(6):764-8.
- LANDEN, C.N. et al. Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2007 Nov 1;67(21):10389-96.
- LANG, K. et al. Induction of a metastatogenic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs. *Int J Cancer.* 2004 Nov 1;112(2):231-8.

- LEVI, L. Factores psicosociales, estrés y salud. Enciclopedia de salud y Seguridad en el Trabajo. 3ª Edición. 1998.
- LIU, J. et al. Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB J.* 1996 Nov;10(13):1532-8.
- LUTGENDORF, S.K. et al. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2002 Aug 15; 95(4):808-15.
- LUTGENDORF, S.K. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7105-13.
- LUTGENDORF, S.K. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res.* 2003 Oct 1;9(12):4514-21.
- LYNCH, J. et al. Workplace demands, economic reward, and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation.* 1997 Jul 1; 96(1):302-7.
- MARTÍNEZ PLAZA, A. & MARTÍN VAL, Mª. A. Estudio de estrés a través de los factores psicosociales en una muestra de trabajadores de la Administración Pública. Madrid. 1995. Datos no publicados.
- MARTÍNEZ PLAZA, CA. Estrés. Aspectos médicos. INSHT. 2007.
- MASUR, K. et al. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Res.* 2001 Apr 1;61(7):2866-9.
- MONCADA, S. et al. NTP 703: El método COPSOQ (ISTAS21, PSQCAT21) de evaluación de riesgos psicosociales. INSHT, 2006.
- MULTANI, A.S. et al. Telomere dynamics, aging, and cancer: study of human syndromes characteristics of premature aging. *Journal of anti-aging medicine.* Sep 2002, vol 5, nº 3: 271-281.
- MUNTANER, C. et al. Work organization and atherosclerosis: findings from the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Prev Med.* 1998 Jan, 14:1, 9-18.
- NAGABHUSHAN, M. et al. Aberrant nuclear expression of AP-1 and Nf-kappaB in lymphocytes of women stressed by the experience of breast biopsy. *Brain Behav Immun.* 2001 Mar; 15(1):78-84.
- NAKAJIMA, M. et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine in human leukocyte DNA and daily health practice factors: effects of individual alcohol sensitivity. *Environ Health Perspect.* 1996 Dec;104(12):1336-8.
- NIELSEN, N.R. et al. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. *BMJ.* 2005 Sep 10;331(7516):548.
- NIELSEN, N.R. et al. Self-reported stress and risk of endometrial cancer: a prospective cohort study. *Psychosom Med.* 2007 May;69(4):383-9.
- NIELSEN, N.R. et al. Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *J Intern Med.* 2008 Feb;263(2):192-202.
- NILSSON, M.B. Stress hormones regulate IL-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a SRC-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2007 Aug 23
- NORDSTROM, C.K. et al. Work-related stress and early atherosclerosis. *Epidemiology.* 2001 Mar; 12(2):180-5.
- OERLEMANS, M.E. et al. A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007 Dec 3;3(1):29.
- ONITILLO, A.A. et al. Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006 Sep-Oct;28(5):396-402.
- PALM, D. et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer.* 2006 Jun 1;118(11):2744-9.
- PEIRO, J.M. Desencadenantes del estrés laboral. Eudema. Madrid. 1993.
- ROSVALL, M. et al. Work-related psychosocial factors and carotid atherosclerosis. *Int J Epidemiol.* 2002 Dec; 31(6):1169-78.
- SAUL, A.N. et al. Chronic Stress and Susceptibility to Skin Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Dec 7;97(23):1760-1767.
- SASTRY, K.S. et al. Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem.* 2007 May 11;282(19):14094-100.
- SCHERNHAMMER, E.S. et al. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology.* 2006 Jan;17(1):108-11.
- SOOD, A.K. et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2006 Jan 15;12(2):369-75
- STEEL, J.L. et al. Depression, immunity, and survival in patients with hepatobiliary carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2397-405.
- THAKER, PH. et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med.* 2006 Aug;12(8):939-44.
- INSHT. V Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo. 2004.
- VON KANEL, R. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med.* 2001 Jul-Aug;63(4):531-44.
- INSHT. VI Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo. 2007.
- WANG, H.X. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate progression of coronary disease in women. *The Stockholm Female Coronary Angiography Study. J Intern Med.* 2007 Mar;261(3):245-54.
- WHEWAY, J. et al. A fundamental bimodal role for neuropeptide Y1 receptor in the immune system. *J Exp Med.* 2005 Dec 5;202(11):1527-38.
- WIDMANN, T.A. et al. Short telomeres in aggressive non-Hodgkin's lymphoma as a risk factor in lymphomagenesis. *Exp Hematol.* 2007 Jun;35(6):939-46.
- YANG, E.V. et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res.* 2006 Nov 1;66(21):10357-64.
- YANG, E.V. et al. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine. *Brain Behav Immun.* 2008 Mar;22(3):318-23.
- ZHENG, K.C. & ARIIZUMI, M. Modulations of immune functions and oxidative status induced by noise stress, *J Occup Health.* 2007 Jan;49(1):32-8.