



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER DE MAMA Y TRABAJO EN TURNO NOCTURNO EN MUJERES ADSCRITAS AL IMSS DELEGACIÓN QUERÉTARO

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Diploma de la

ESPECIALIDAD EN MEDICINA DEL TRABAJO Y AMBIENTAL

Presenta:

Erick Alexis Barrios Limón

Dirigido por:

Dra. Sofía Gabriela Perales Alonso

Co-Director:

Dra. Yaneth Díaz Torres

Querétaro, Qro. Febrero de 2020



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad de Medicina Familiar

“ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER DE MAMA Y TRABAJO EN TURNO
NOCTURNO EN MUJERES ADSCRITAS AL IMSS DELEGACIÓN QUERÉTARO”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la

Especialidad en Medicina del Trabajo y Ambiental

Presenta:

Médico General Dr. Erick Alexis Barrios Limón

Dirigido por:

Dra. Sofía Gabriela Perales Alonso.

Co-dirigido por:

Dra. Yaneth Díaz Torres

Dra. Sofía Gabriela Perales Alonso.

Presidente

Med Esp Yaneth Díaz Torres

Secretario

Dr. En C.S. Nicolás Camacho Calderón

Vocal

Med. Esp. Luis Eduardo Pérez Peña

Suplente

M. en I.M. Lilia Susana Gallardo Vidal

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro

Fecha de aprobación: viernes 3 de Julio de 2020.

Comité Local de investigación en Salud **2201**

Número de registro COFEPRIS **17 CI 22 014 021**

Número de registro CONBIOÉTICA **22 CEI 001 2018073**

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es actualmente la neoplasia más frecuente afectando aproximadamente a 1 de cada 8 mujeres. En 2007 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), considero al trabajo nocturno como un agente cancerígeno en la categoría 2A, esto se explica debido a que el trabajo nocturno y la exposición a la luz artificial ocasiona alteraciones en el ciclo circadiano con una disminución de la hormona melatonina, la cual juega un papel importante en la carcinogénesis. **Objetivo:** Determinar si existe asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro. **Metodología:** Se realizó un estudio de tipo casos y controles a una muestra de 302 mujeres adscritas a la delegación Querétaro pareadas por edad, se aplicó un cuestionario confidencial e identificó las variables *cáncer de mama* y *trabajo en turno nocturno*, además de edad de inicio laboral, estado civil y total de horas de trabajo nocturnas. Se realizó un análisis descriptivo a través de la prueba *t* de Student y la prueba de Levene de igualdad de varianzas, además de un análisis inferencial determinando la fuerza de asociación por medio de la Razón de Momios, contrastada con un Odds Ratio esperado de 8.58. **Resultados:** Se realizaron un total de 302 cuestionarios con grupos de análisis pareados por edad (+3 años) obteniendo un control por cada caso, para un total de 108 casos y 108 controles. Como determinación de exposición se determinaron 8000 horas de trabajo nocturno obteniendo que, el 21% de los casos (23 individuos) presentaron el factor de riesgo en contraste con el 11% de los controles (12 individuos); encontrando una fuerza de asociación de OR: 2.16. **Conclusiones:** La etiología laboral del cáncer de mama, sigue siendo un tema controversial a nivel mundial provocando que en algunos países se reconozca como enfermedad profesional y en otros no. Este estudio es un apoyo más hacia la corriente que indica que sí existe una relación entre ambas y promueve que se tomen medidas para evitar que las mujeres se expongan de manera crónica a trabajos en turnos nocturnos.

Summary

Introduction: Breast cancer is currently the most frequent neoplasm affecting approximately 1 in 8 women. In 2007 the International Agency for Research on Cancer (IARC), considered night work as a carcinogen in category 2A, this is explained because night work and exposure to artificial light causes changes in the circadian cycle with a decrease in the hormone melatonin, which plays an important role in carcinogenesis. **Objective:** To determine if there is an association between breast cancer and night shift work in women attached to the IMSS delegation Querétaro. **Material and methods:** A case-control study was carried out on a sample of 302 women assigned to the Queretaro delegation paired by age, a confidential questionnaire was applied and the variables of breast cancer and work at night shift were identified, in addition to the age of labor onset, marital status and total hours of night work. A descriptive analysis was carried out through the Student's t-test and the Levene test of equality of variances, in addition to an inferential analysis determining the strength of association through the Odds Ratio, contrasted with an expected OR of 8.58. **Results:** A total of 302 questionnaires were carried out with age-matched analysis groups (+ -3 years) obtaining one control per case, for a total of 108 cases and 108 controls. As exposure determination, 8000 hours of night work were determined, obtaining that 21% of the cases (23 individuals) presented the risk factor in contrast to 11% of the controls (12 individuals); finding an association strength of OR: 2.16. **Conclusions:** The occupational etiology of breast cancer remains a controversial issue worldwide causing it to be recognized as a professional disease in some countries but not in others. This study is a support towards the current that indicates that there is a relationship between the two and promotes that measures be taken to prevent women from being chronically exposed to work in night shifts.

Dedicatoria:

A mis padres, abuelos y a toda mi familia.

Agradecimientos

A mi mamá Chiquis, a mi papá Francisco, que con su esfuerzo me dieron todo lo que tengo ahora; me guiaron, educaron y me mostraron el verdadero valor de las personas.

A mis hermanos Kevin y Marely, que siempre están disponibles para mí cuando lo necesito y que me apoyan incondicionalmente.

A mis abuelos Antonia y José, dos pilares a quienes les debo no menos que mi vida y a quienes amo por sobre todas las cosas.

A mi familia que en ningún momento me han abandonado y que están conmigo en las buenas y en las malas.

A mis compañeras de especialidad de quienes aprendí en demasía y con quienes compartí anécdotas y conocimiento.

A la Dra. Sofía, que siempre me apoyó y me permitió desarrollarme académica y profesionalmente de acuerdo a mis capacidades.

A la Dra. Yaneth Díaz por apoyarme desde el inicio en llevar a cabo mi protocolo de investigación.

Al Dr. José Juan, por su invaluable apoyo en la realización de mi tesis.

Al Dr. Eduardo Pérez Peña por su apoyo incondicional, motivación y orientación durante especialidad.

Al Dr. Francisco Arredondo por motivarme a mejorar mi conocimiento en investigación.

A mis maestros en cada una de las rotaciones, clases y cursos a los que asistí y que compartieron su saber conmigo.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por permitirme realizar mi especialización.
Al área de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.

Índice

i.- Resumen	i
ii.- Summary	iii
iii.- Dedicatoria:.....	iv
iv.- Agradecimientos	v
v.- Índice.....	vi
vi.- Índice de cuadros	viii
vii.- Abreviaturas y siglas.....	ix
I.- Introducción.....	1
II.- Antecedentes	3
III.- Fundamentación teórica.....	5
III. 1.- Definición y clasificación del cáncer.....	5
III. 2.- Epidemiología	6
III. 3.- Historia natural del cáncer de mama.....	7
III. 4.- Factores de riesgo generales	8
III. 5.- Factores de riesgo ocupacionales.....	9
III. 6.- Importancia de la melatonina	10
III. 7.- Legislación mexicana y enfermedad laboral	12
III. 8.- Cáncer de mama y turnos nocturnos en el panorama mundial y nacional	13
IV.- Hipótesis	14
IV. 1.- Hipótesis general	14
IV. 1.- Hipótesis estadísticas	14
V.- Objetivos.....	15
V.1.- General	15
V.2.- Específicos.	15
VI.- Material y métodos	16
VI. 1.- Tipo de Investigación y variables.....	16
VI. 2.- Población o unidad de análisis	16
VI. 3.- Muestra y tipo de muestra	16
VI. 4.- Técnicas e instrumentos	17
VI. 5.- Procedimiento.....	18
VI. 6.- Análisis estadístico	19
VI. 7.- Consideraciones Éticas	19

VII.- Resultados.....	21
VIII.- Discusión	26
IX.- Conclusiones	30
X.- Propuestas.....	31
XI.- Bibliografía.....	32
XII.- Anexos.....	35
Anexo I.- Consentimiento Informado.....	35
Anexo II.- Instrumento.....	36

Índice de cuadros

Cuadro VII. 1.- Medias y desviación estándar de las variables edad de inicio laboral, horas laborales nocturnas y edad de las participantes.....	22
Cuadro VII. 2.- Análisis de asociación entre escolaridad y grupos de casos y controles.....	23
Cuadro VII. 3.- Análisis de asociación entre escolaridad y grupos de expuestos y no expuestos a trabajo en turno nocturno.....	23
Cuadro VII. 4.- Análisis de las variables: edad de inicio laboral, horas de trabajo nocturno y edad.....	24
Cuadro VII. 5.- Tabla de contingencia de casos y controles expuestos y no expuestos.....	25
Cuadro VII. 6.- Estimación de la fuerza de asociación, intervalo de confianza y límites inferior y superior.....	25

Abreviaturas y siglas

Akt	Proteína Akt
BI-RADS	Informe de imágenes mamarias y sistema de base de datos
BRCA 1	Gen “breast cáncer 1”
BRCA 2	Gen “breast cáncer 2”
COX 2	Ciclooxigenasa 2
Era	gen receptor de estrógeno alfa
HR	Hazard Ratio
IARC	Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer
MMP-2/9	Matrix Metaloproteinasa 2/9
NF-kB	Factor Nuclear kappa-B
NK	Natural Killer
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
p300	Unidad Proteica p300
P38	Vía apoptótica por excitotoxicidad.
PGE2	Prostaglandina E2
PI3K/Akt	Fosfatidil Inositol I-3 Kinasa
RR	Riesgo Relativo

I.- Introducción

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama los podemos englobar en 4 rubros principales: A) Biológicos. B) Iatrogenos, ambientales y en donde incluimos los riesgos laborales, C) Asociados a factores reproductivos. D) Factores relacionados con el estilo de vida.¹

Si bien estos factores antes mencionados, se han relacionado con el cáncer de mama, la gran mayoría no son causantes directos de la entidad nosológica. Así vemos que personas que presentan varios de estos factores no desarrollan la enfermedad mientras que personas sin factores de riesgo conocidos si lo hacen. Los principales agentes identificados hasta el momento explicarían solamente el 40% de los casos observados de cáncer de mama.²

En el 2007, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), considero al trabajo nocturno como un agente cancerígeno en la categoría 2A. Dicha relación se puede explicar bajo la teoría de que durante el turno nocturno y la constante exposición a la luz artificial nocturna ocasiona alteraciones en el ciclo circadiano y una disminución de la hormona melatonina, la cual juega un papel importante en la carcinogénesis.³

A raíz de esto, países como Finlandia, algunos estados como Manitoba en Canadá, Nevada en EEUU y Shangai en China comenzaron a determinar la profesionalidad de dicha enfermedad, mereciendo Dinamarca una mención especial entre ellos ya que ocupa el primer puesto en cuanto a antigüedad ya que, en el 2008, una población de 38 azafatas y enfermeras que habían desarrollado cáncer de mama y no presentaban ningún otro factor de riesgo más que el haber laborado en jornadas nocturnas por lo menos una vez a la semana durante los últimos 20 años, por lo que fueron consideradas como enfermedad de trabajo.²

Basados en la relevancia de lo estipulado por la IARC, numerosos estudios con diseños variados han sido desarrollados con el fin de ratificar o rectificar la información prevista. Se han publicado investigaciones en Francia, Benabu et al (2015); Polonia, Szkiela et al (2020) y México, Bustamante et al (2019),| con resultados consistentes que favorecen la teoría del cáncer de mama como enfermedad profesional, estimando un riesgo de hasta 8 veces mayor en mujeres expuestas, en éste último trabajo.

Justificación.

El cáncer de mama representa un desafío en materia de salud pública puesto que se encuentra como la principal neoplasia maligna en mujeres. En el panorama nacional y de acuerdo a las últimas cifras reportadas el cáncer de mama tiene una mortalidad del 12% con un total de 605,000 muertes, como el de mayor incidencia en mujeres con un total de 22 444 muertes en el 2014, tendencia que se mantiene en aumento.

Los turnos nocturnos de manera general tienen ciertas variaciones de acuerdo la ley laboral presente en cada país sin embargo en el nuestro se determina que el turno nocturno abarca desde las 20 hasta las 6 horas, y aquella jornada mixta que se exceda de 3.5 hrs del horario nocturno.

Dicha jornada nocturna trae consigo implicaciones relacionadas con la exposición a la luz artificial nocturna y su consecuente alteración del ciclo sueño-vigilia y sus afecciones endocrinas, en especial de la melatonina; hormona que ha sido estudiada y que se ha demostrado su efecto protector contra el cáncer.

Con base en lo previamente mencionado, la importancia de llevar a cabo esta investigación consiste en identificar la existencia de la asociación entre la jornada laboral nocturna y cáncer de mama, con el fin de desarrollar medidas preventivas y terapéuticas más eficientes, expandiendo el panorama causal y evitando su exposición.

II.- Antecedentes

Los diseños de estudios epidemiológico que, con mayor frecuencia estudian la relación entre el cáncer de mama y turnos nocturnos, son de tipo casos y controles y cohortes; asimismo, algunos de ellos reportan que si existe una asociación mientras que otros concluyen lo contrario, P Wang et al (2015).⁴

Una de las explicaciones a esta diversidad de resultados, puede deberse a la evaluación de la exposición a la jornada nocturna, es decir, que los parámetros de exposición y no exposición no sean homólogos, la intervención no controlada de otros factores de riesgo de la enfermedad, la ausencia en la estimación sobre causas no laborales que condicionen que las mujeres se mantengan despiertas y expuestas a luz artificial durante la noche, entre otras. Dentro de las ocupaciones que han sido, con mayor frecuencia, objeto de estudio han sido enfermeras y sobrecargos.⁵

Algunos investigadores han encontrado relación entre el cáncer de mama y turnos nocturnos, asociados a otros agentes, tal es el caso de Schernhammer (2001) el cual, mediante dos estudios de cohorte, evaluando el riesgo en enfermeras de acuerdo a su rotación de turnos que incluían jornada nocturna, encontró una asociación estadísticamente significativa en mujeres posmenopáusicas que trabajaron durante más de 30 años en turnos rotativos que incluían el horario nocturno.⁶

A medida que aumentaron los estudios de asociación, se fueron incluyendo otros diseños que buscaran una relación causal, condicionando así, la génesis de diversas hipótesis que dieran respuesta al fenómeno presentado; dando lugar a lo que actualmente es reconocida como el principal mecanismo de carcinogénesis, la interrupción de melatonina provocada por la exposición a la luz artificial, que ocasionaría una proliferación asincrónica de las células del tejido mamario.⁷

La primera sugerencia sobre la exposición a luz artificial con alteración de la homeostasis de melatonina y su relación con la aparición del cáncer de mama, fue realizada por primera vez en 1987 por Stevens.⁸ y se mantiene hasta la actualidad como la respuesta más acorde a la interrogante.

Actualmente numerosos estudios con diseños variados han sido con el fin de ratificar o rectificar la información. Se han publicado investigaciones en Francia (J-C Benabu et al, 2015), Polonia (Szkiela M et al, 2020) y México (Bustamante-Montes et al, 2019) con resultados consistentes que favorecen la teoría del cáncer de mama como enfermedad profesional, estimando un riesgo de hasta 8 veces mayor en mujeres expuestas, en éste último trabajo.⁹

Por otra parte, existen publicaciones que contrastan con los resultados propuestos en los estudios previos, uno de ellos es el realizado en Reino Unido (Travis Ruth et al. 2016); en el cual refiere que no existe asociación entre la exposición a jornada laboral nocturna y cáncer de mama.¹⁰

III.- Fundamentación teórica

III. 1.- Definición y clasificación del cáncer.

El cáncer es una enfermedad de afectación a nivel celular en la cual existen un crecimiento y diseminación incontrolados de éstas. Su localización anatómica puede ser prácticamente en cualquier parte del cuerpo. Suele afectar inicialmente el tejido circundante y eventualmente diseminarse a otras partes del organismo.¹¹

El cáncer puede ser clasificado de manera general en 2 tipos, por su localización anatómica (Cáncer de mama, cáncer cervicouterino) o por el tipo de tejido en el cual se desarrolla (Clasificación histológica). Dentro de ésta última, encontramos una su clasificación en 6 tipos principales, los cuales son: Carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma y mixtos.

Carcinoma. Neoplasia maligna de origen epitelial cuya presentación se encuentra en el 80 al 90% de todos los casos de cáncer y se dividen principalmente en dos tipos: Adenocarcinoma y carcinoma epidermoide. Sarcoma. Se refiere al tipo de cáncer originado en el tejido conectivo o de soporte como huesos, tendones, cartílago y musculo. Mieloma. Es aquel que se origina en las células plasmáticas de la medula ósea. Leucemia. También conocidas como el "cáncer liquido" o "cáncer en la sangre", es la neoplasia maligna que tiene su origen en la medula ósea, con afectación leucocitaria y en menor proporción, eritrocitaria. Linfoma. Tipo de cáncer que se desarrolla en las glándulas o nódulos del sistema linfático. Mixtos. Cuyo origen proviene de varios tejidos (Carcinoma adenoescamoso, carcinosarcoma).¹²

III. 2.- Epidemiología

El cáncer se encuentra como la segunda causa de muerte en el mundo, casi una de cada seis defunciones en el planeta se debe a esta enfermedad (OMS, 2017). Siendo en regiones de África, Asia, América Central y Sudamérica en donde se encuentran la mayor cantidad de nuevos casos (60%), y defunciones (70%).

Se calcula que, en los próximos 20 años, se registre un aumento de nuevos casos de cáncer en un 70%, por lo cual se debe mejorar las estrategias para mejorar desde su prevención, su detección temprana y su tratamiento, situación que atañe tanto a instituciones de salud como a la población en general.¹³

El cáncer de mama es actualmente la más frecuente afectando aproximadamente a 1 de cada 8 mujeres, con una proporción de 100:1 en cuanto a los hombres. Su incidencia va de la mano con el desarrollo industrial, encontrando que a medida que el país se encuentra más industrializado la aparición del cáncer de mama aumenta. Si bien no se han asociado factores concretos que definan la relación entre los países de primer mundo y la aparición de cáncer de mama, ésta coincide con la integración cada vez mayor de las mujeres al ámbito laboral, cuestión que pasa a formar motivo de estudio.²

En Latinoamérica, la neoplasia maligna más frecuente es el cáncer de mama, ocupando un 25% de todos los diagnósticos de cáncer con afección principal en los países sudamericanos de Argentina y Uruguay en donde existe una tasa de mortalidad de 71.2 y 69.7 defunciones por 100 mil habitantes.¹⁴ En 2007, el cáncer continuaba ocupando el segundo lugar como causa de muerte en el país (algunos reportes lo refieren como la tercera causa), por debajo de la diabetes mellitus y por encima de las enfermedades isquémicas del corazón.¹⁵

De acuerdo a los reportes de la OMS, en México se registraron 121,000,000 de habitantes, con un total de 605,000 muertes, de las cuales 71,900 fueron debidas

al cáncer, lo que corresponde a casi un 12 % aproximadamente. De las cifras anteriores se encuentra que las mujeres mexicanas tienen mayor afectación con un total de 38,000 vs 33,900 defunciones en los hombres, para lo cual el cáncer de mama se localiza en primer lugar para ellas y el cáncer de próstata en los varones.¹⁶

Además de las implicaciones en materia de salud que trae consigo, hay otros factores que también motivan a las instituciones de salud a poner mayor énfasis en el combate contra el cáncer, nos referimos a la parte económica. Del total de defunciones a causa del cáncer, encontramos que un promedio del 43% de estas son en población en edad de trabajar o económicamente activas menores de 65 años, lo cual genera un impacto considerable en las familias dependientes del individuo con la enfermedad, en el sistema nacional de salud por el financiamiento de la atención integral y a nivel macroeconómico debido a que afecta en la productividad.¹⁷

III. 3.- Historia natural del cáncer de mama.

La neoplasia maligna mamaria, es una afección a nivel celular que tiene como consecuencia un crecimiento descontrolado de las mismas. Una célula cancerosa se duplica aproximadamente cada 100 a 300 días, por lo cual para que una tumoración sea palpable se necesitan aproximadamente un periodo de duplicación de aproximadamente entre 8 y 10 años.¹⁸

El cáncer de mama inicia su desarrollo habitualmente dentro de los conductos mamarios, denominándose así, carcinoma ductal y de manera menos frecuente en los lóbulos, por lo que hablamos entonces de carcinoma lobulillar. El carcinoma de localización ductal (carcinoma intraductal) es una afectación que no tiende a extenderse a través de las paredes de los conductos y por lo tanto no causa afección metastásica, sin embargo, de no ser atendido a tiempo, el carcinoma intraductal puede evolucionar a una neoplasia maligna de tipo infiltrante y así situarse en tejidos ajenos a la glándula mamaria como lo son piel, músculos, conductos y ganglios linfáticos de localización contigua a la mama; y hueso, pleura,

pulmón e hígado como metástasis a distancia, provocando por consiguiente una mayor letalidad de la enfermedad.¹⁹

III. 4.- Factores de riesgo generales

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama los podemos englobar en 4 rubros principales: A) Biológicos. B) Iatrógenos, ambientales y en donde incluimos los riesgos laborales, C) Asociados a factores reproductivos. D) Factores relacionados con el estilo de vida.

Dentro de los factores de riesgo biológicos encontramos: Sexo femenino, envejecimiento, antecedentes personales de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas, antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia; vida menstrual mayor de 40 años, densidad mamaria, ser portador de los genes BRCA1 y BRCA2. Iatrógenos, ambientales y de trabajo: Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente al tórax, riesgos físicos, químicos y de la organización del trabajo. Factores asociados a factores reproductivos: Nuligesta, primer embarazo a término después de los 30 años, terapia hormonal pre o posmenopáusica por más de 5 años. Factores relacionados con el estilo de vida: Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra, dieta rica en grasas tanto de animales como grasas trans, obesidad, principalmente en la posmenopausia, sedentarismo, consumo de alcohol mayor de 15g/día, tabaquismo.¹

III. 5.- Factores de riesgo ocupacionales

Los principales factores de riesgo identificados hasta el momento explicarían solamente el 40% de los casos observados de cáncer de mama.² Esto da lugar a hipótesis que tratan de esclarecer la situación, entre las que encontramos la posibilidad de que la aparición, o promoción de la patología maligna de mama, y de muchas otras, sea consecuencia de la acumulación de agentes medioambientales distorsionadores del ciclo celular, en gran medida de origen industrial. Pese a lo anterior, los factores de riesgo laborales para desarrollar cáncer de mama no han sido tomados en cuenta debido al gran paradigma etiológico de esta enfermedad basado en que las condiciones hormonales no tenían relación con el ambiente de trabajo y al medioambiente en general.

Adentrándonos en el ámbito de los riesgos ocupacionales, vemos que uno de los ejemplos más llamativos es la acumulación en el medio ambiente de los denominados disruptores endocrinos, los cuales son moléculas sintéticas capaces de activar receptores celulares, provocando alteraciones en la reproducción de las mismas. La gran mayoría de los investigadores consensan que un total del 5% de todos los cánceres son atribuibles directamente a exposiciones laborales, mientras que otros consideran que la cifra es más alta. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), ha evaluado unos 900 agentes capaces de actuar como factor de riesgo, de los cuales 91 se han clasificado como cancerígenos en el humano (Grupo I), 66 como probables (Grupo IIA) y 241 como posibles (Grupo IIB).

Dentro de los factores de riesgo laborales que encontramos asociados al cáncer de mama podemos clasificarlos en 3 grupos principalmente: Riesgos químicos, físicos y de la organización del trabajo. En los agentes químicos están incluidas, entre otras sustancias, los hidrocarburos aromáticos, tintes, colorantes, disolventes, alcoholes y medicamentos. Hablando de agentes físicos relacionados vemos que las radiaciones ionizantes, las radiaciones electromagnéticas y las altas

temperaturas pueden estar asociados. Por último, los asociados a la organización del trabajo, primordialmente trabajadores que laboran en el turno nocturno.²

En el 2007 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), considero al trabajo nocturno como un agente cancerígeno en la categoría 2A. Dicha relación se puede explicar bajo la teoría de que durante el turno nocturno y la constante exposición a la luz artificial nocturna ocasiona alteraciones en el ciclo circadiano y una disminución de la hormona melatonina, la cual juega un papel importante en la carcinogénesis. Muchas funciones fisiológicas como la temperatura, la secreción hormonal, la alternancia sueño-vigilia y el estado de alerta sufren oscilaciones al largo de un periodo de 24 horas, proceso conocido como ciclo circadiano, de las cuales la exposición a la luz es el mayor sincronizador del proceso. En dicho proceso la hormona melatonina es de vital importancia la cual es secretada durante las noches por la glándula pineal. Ésta, está regulada a su vez por dos factores principalmente, uno es el factor ambiental como (fotoperiodo, temperatura, estación del año) y factores endógenos (después de los 30 ya no se produce la misma cantidad de hormona y el estrés).³

III. 6.- Importancia de la melatonina

La melatonina es capaz de aumentar las células T efectoras y disminuir las células T reguladoras que se infiltran en los tumores. Éstas últimas tienen un efecto inhibitorio en la inmunidad contra el cáncer, por lo cual se observa que muchas células tumorales son capaces de reclutar este tipo de células para bloquear el efecto antitumoral del sistema inmune celular. De manera general, la mayoría de los estudios concluyen que la melatonina juega un papel importante en la inhibición de la proliferación de células neoplásicas e induce el proceso de apoptosis en las mismas, mediante los siguientes mecanismos. Efecto antioxidante, la melatonina tiene la capacidad de barrer radicales libres y sus reactantes relacionados induciendo enzimas como la glutatión peroxidasa y reductasa, superóxido dismutasa y catalasa, esto reduce el daño al ADN relacionado con especies reactivas de oxígeno, lo cual se consideran carcinogénicos en las tres etapas de

desarrollo del cáncer (inicio, progresión y metástasis). Modulación de la expresión de receptores de estrógenos, el efecto antiestrogénico esta mediado por la disminución de la expresión del gen receptor de estrógeno alfa (E α) por lo que regula las enzimas involucradas en la transformación de estrógeno biológicamente activo. Modulación del ciclo y diferenciación celular, incrementando la duración de la fase G1 del ciclo celular y retrasando el paso hacia la fase S, o deteniendo las células en la fase G2/M lo cual reduce la proliferación celular extendiendo la fase 0 y así promover la mejor diferenciación celular. Efecto inhibitorio de la actividad de la telomerasa y metástasis mediante la expresión de microfilamentos y placas de adhesión. Efecto antiangiogénico mediante la regulación del factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento similar a la insulina y endotelinas. Activación del sistema inmunológico mediante la estimulación de células NK, monocitos, leucocitos y como se había mencionado previamente, la disminución de células T reguladoras. Sinergia con la quimioterapia mejorando la sensibilidad de las células tumorales a los agentes antineoplásicos.²⁰

Además, la melatonina inhibe la proliferación celular e induce la apoptosis de las células a través de la supresión de COX2/PGE2, p300/NF-kB y señalizadores de PI3K/Akt, activando la vía apoptótica dependiente de caspasa Apaf-1; inhibe la invasión celular por medio de la supresión de las vías p38 y MMP-2/9 y mejora la sensibilidad del cáncer a doxorubicina e induce la regresión tumoral.²¹

Debido a la regulación por exposición a la luz de la melatonina, se han realizado estudios que demuestran que, a medida en que exista una mayor frecuencia de trabajo en jornada nocturna, los niveles séricos de melatonina tienden a disminuir, condicionando así la reducción de la protección contra el cáncer referida en el párrafo anterior.²²

También se ha demostrado que el principal metabolito urinario de la melatonina, 6-sulfatoximelatonina, se encuentra disminuido a medida que existe

una mayor exposición a horas de trabajo en turno nocturno, identificando esta asociación en el puesto de enfermeras.²³

III. 7.- Legislación mexicana y enfermedad laboral

En México existe una clasificación para las jornadas laborales establecida en la Ley Federal del Trabajo, capítulo I. Donde establece que la jornada diurna es la comprendida entre las seis y las veinte horas, la jornada nocturna es aquella de las veinte a las seis horas en tanto que la mixta es la que comprende periodos de tiempo de las jornadas diurna y nocturna, siempre que el periodo nocturno sea menor de tres horas y media, pues si comprende tres y media o más, se reputará la jornada nocturna. La duración máxima de la jornada será de ocho horas la diurna, siete la nocturna y siete horas y media la mixta.²⁴

Los riesgos de trabajo son los accidentes y enfermedades a las cuales están expuestos los trabajadores con ejercicio o motivo de su trabajo. Enfermedad de trabajo es todo estado patológico derivado de la acción continua de una causa que tenga su origen o motivo en el trabajo o en el medio en el que el trabajador se vea obligado a prestar sus servicios.²⁵

Actualmente en la Ley Federal del Trabajo se tienen contempladas un total de 161 enfermedades laborales distribuidas de acuerdo al sitio anatómico o función afectada, de entre las cuales cabe mencionar que en el rubro del cáncer están incluidos solamente el cáncer de piel, cáncer broncopulmonar, cáncer de etmoides o de cavidades nasales y cánceres diversos como el de vejiga, leucemias y osteosarcomas²⁵ evidenciando con ello el rezago que se tiene en cuanto a la relación laboral del cáncer.

III. 8.- Cáncer de mama y turnos nocturnos en el panorama mundial y nacional

Actualmente numerosos estudios con diseños variados han sido con el fin de ratificar o rectificar la información. Se han publicado investigaciones en Francia, Benabu et al (2015); Polonia, Szkiela et al (2020) y México, Bustamante et al (2019) con resultados consistentes que favorecen la teoría del cáncer de mama como enfermedad profesional, estimando un riesgo de hasta 8 veces mayor en mujeres expuestas, en este último trabajo.²⁶

Por otra parte, existen publicaciones que contrastan con los resultados propuestos en los estudios previos, uno de ellos es el realizado en Reino Unido Travis et al (2016), en el cual refiere que no existe asociación entre la exposición a jornada laboral nocturna y cáncer de mama.²⁷

IV.- Hipótesis

IV. 1.- Hipótesis general

Existe asociación entre cáncer de mama y trabajo en turno nocturno en mujeres adscritas a la delegación Querétaro.

IV. 1.- Hipótesis estadísticas

Hipótesis nula

La fuerza de asociación entre cáncer de mama y turno nocturno en trabajadoras adscritas a la delegación Querétaro tiene una razón de momios menor a 8.58

Hipótesis alterna

La fuerza de asociación entre cáncer de mama y turno nocturno en trabajadoras adscritas a la delegación tiene una razón de momios igual o mayor a 8.58.

V.- Objetivos

V.1.- General

Determinar si existe asociación entre el cáncer de mama y el trabajo en turno nocturno en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro.

V.2.- Específicos.

Identificar la fuerza de asociación entre el cáncer de mama y el trabajo en turno nocturno en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro.

Determinar si existe relación entre la edad de inicio laboral y la presencia de cáncer de mama en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro.

Precisar si existe relación entre la escolaridad y la presencia de cáncer de mama en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro.

Determinar si existe relación entre la escolaridad y la exposición a turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro.

VI.- Material y métodos

VI. 1.- Tipo de Investigación y variables.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico de tipo casos y controles pareados; tomando como variable independiente el cáncer de mama y como variable dependiente, el trabajo en turno nocturno.

La variable cáncer de mama se definió operacionalmente como la presencia confirmada histopatológicamente de la enfermedad para los casos; y la ausencia, corroborada a través de estudios mastográficos con resultados BI-RADS 1 o 2, para los controles.

Para los turnos nocturnos, se identificó el total de horas trabajadas en cada participante en su vida laboral, obtenidas a partir del cuestionario laboral y, para determinar exposición o no exposición se estableció un mínimo de 8 000 horas totales de trabajo en jornada nocturna.

VI. 2.- Población o unidad de análisis

La población en la que se llevó a cabo el estudio corresponde a mujeres adscritas a la delegación Querétaro que presentaban cáncer de mama en el grupo de casos y mujeres sanas en el grupo de controles.

VI. 3.- Muestra y tipo de muestra

Se recurrió a un muestreo no probabilístico, utilizando la fórmula para cálculo de tamaño de muestra para estudios de casos y controles pareados, requiriendo un mínimo de 44 pares de casos. La muestra fue obtenida a partir de los registros del censo de la Coordinación de Epidemiología de la Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas.

Los criterios de inclusión en el grupo de casos fueron: mujeres de entre 35 y 75 años adscritas a la delegación Querétaro, con diagnóstico de cáncer de mama comprobado histopatológicamente y que acepten participar en la investigación por medio de un consentimiento informado.

Para el grupo de controles, se incluyeron aquellas mujeres entre 35 y 75 años adscritas a la delegación Querétaro, sin diagnóstico de cáncer de mama corroborado por medio de estudios mastográficos con resultados correspondientes a BI-RADS 1 o 2 y que acepten participar en la investigación por medio de un consentimiento informado.

La muestra principal consistió en 302 participantes, 152 incluidas en el grupo de casos y 150 en el grupo de controles. De éstas, se excluyeron a aquellas con antecedentes de cáncer cervicouterino o de ovario, tumores hipofisarios, terapia de sustitución hormonal mayor a 5 años, nuliparidad y antecedentes de cáncer de mama por parte materna. Posteriormente se llevó a cabo un pareado con base en la edad, \pm 3 años, obteniendo un control por cada caso; la muestra final, una vez que se aplicaron los criterios descritos, fue de 216 mujeres distribuidas equitativamente, 108 de ellas en el grupo de casos y 108 en el grupo de controles.

VI. 4.- Técnicas e instrumentos

Para la recolección de la información se utilizó un cuestionario laboral que, para proceder a su llenado, se entregó a la participante el consentimiento informado que contenía todos los datos referentes al estudio y, de estar conforme con ello, se procedió a firmar.

Dicho cuestionario constaba de 28 reactivos totales, divididos en 3 secciones. 1.- Ficha de identificación, 2.- Antecedentes Patológicos y 3.- Antecedentes Laborales.

Dentro de la primera sección se encuentran el nombre, edad, sexo, estado civil, escolaridad y ocupación. En la segunda, la fecha de diagnóstico del cáncer de mama, y antecedentes de cáncer cervicouterino o de ovario, cáncer de mama por parte materna, tumores hipofisarios, terapia hormonal durante al menos 5 años y nuliparidad. Dentro de la tercera sección se encuentra la edad de inicio laboral (formal o informal) y los reactivos de identificación para el trabajo en turnos nocturnos, en donde el cuestionamiento principal fue: Exposición a horas de trabajo en turnos nocturnos, con una respuesta dicotómica (Si o No). En el caso de una respuesta positiva, se identifican los años laborados en dicha jornada, el horario en el que prestaba sus servicios, la frecuencia semanal, y la cantidad de meses por año.

VI. 5.- Procedimiento

Una vez proporcionado por la Coordinación Epidemiológica de la Jefatura de Servicios y Prestaciones Médicas el censo de pacientes con cáncer de mama y, con estudios mastográficos cuyo resultado haya sido clasificado como BI-RADS 1 y 2, se procedió a contactar vía telefónica a las pacientes para invitarlas a participar en el estudio citándolas en la Jefatura de servicios de prestaciones médicas para la firma del consentimiento informado y aplicación del cuestionario, durante el periodo de diciembre de 2018 a diciembre de 2019. Una vez llenados los cuestionarios, se realizó un vaciado de los datos en *Microsoft Excel 2016* para contar con una base de datos preliminar. Posteriormente, se ingresó la información recabada en el programa de análisis estadístico IBM SPSS Statics, versión 25.

VI. 6.- Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software IBM SPSS Statics versión 25.

Para identificar la asociación entre el cáncer de mama y turnos nocturnos se realizó el análisis de promedios a través de la prueba *t* de Student para muestras independientes y la prueba de Levene de igualdad de varianzas.

Para variables categóricas, como la escolaridad y su relación con los casos y controles, además de los grupos de exposición, se hizo uso de la prueba chi cuadrado.

La fuerza de asociación se estudió mediante la prueba estadística de Razón de momios, describiendo su límite superior e inferior, aplicando un intervalo de confianza de 95% y estableciendo la unidad como “no asociación”.

VI. 7.- Consideraciones Éticas

Este estudio consideró la Declaración de Helsinki de junio de 1964, conteniendo sus recomendaciones para la investigación Biomédica en seres humano, la cual se adaptó en la 18a Asamblea Médica Mundial. Revisada por la Asamblea Médica Mundial en Tokio en 1975.

Este estudio se encuentra conforme con la Norma Oficial de Investigación, sin irrumpir en la ética, garantiza la confiabilidad de los resultados, cumplimiento de los objetivos, conserva la metodología de la investigación, no presenta alteración en la salud o bienestar de los participantes sin verse afectados alguno de los entrevistados, requirió consentimiento informado de los sujetos encuestados para realizar el estudio

Durante el desarrollo de este trabajo se tomaron en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. Octubre 2008. En la cual se establece que, en la investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa debe tener primacía sobre todos los demás intereses.

Ley de Salud sobre la Investigación está acorde con los siguientes puntos: Conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos, así como el vínculo que causa la enfermedad, prevención de los problemas de salud, principalmente a los efectos nocivos del ambiente de salud, y al estudio de técnicas y métodos para la prestación de servicio de salud y a los insumos para la salud. Tiene como finalidad mejorar la calidad de atención y el ambiente de salud.

Los cuestionarios laborales, además de sus respectivos consentimientos informados, fueron aplicados y supervisados por el investigador, y se aplicaron de manera personal a las pacientes que decidieron participar en el estudio, y posteriormente se resguardaron de manera física, en donde permanecerán por 3 años, por parte del investigador responsable Dra. Sofía Gabriela Perales Alonso para mantener la confidencialidad de la información.

VII.- Resultados

Se realizó un total de 302 cuestionarios en mujeres adscritas a la delegación Querétaro, en el periodo de enero a octubre de 2019, de las cuales se excluyó aquellas con antecedentes de cáncer cervicouterino o de ovario, tumores hipofisarios, terapia de sustitución hormonal por más de 5 años, mujeres nulíparas y con antecedentes de cáncer de mama por parte materna; se llevó a cabo un proceso de pareado por edad con un rango de ± 3 años para obtener un control por cada caso, resultando como muestra de trabajo un grupo de 108 casos y 108 controles para un total de 216 participantes. Los datos fueron ingresados y analizados a través del programa IBM SPSS Statics versión 25.0 mediante estadísticos descriptivos, utilizando tablas cruzadas de contingencia, test de chi cuadrado para variables categóricas y comparando medias por medio de la prueba *t* de Student para variables continuas e independientes.

Las variables analizadas en este estudio corresponden a la edad (edad de las pacientes al momento del estudio), edad de inicio laboral (edad a la que, de manera formal o informal iniciaron su vida laboral), escolaridad (ninguna, primaria, secundaria, bachillerato, carrera comercial, licenciatura y maestría) y horas de trabajo nocturno (cantidad de horas totales trabajadas en el turno nocturno).

El promedio de edad en cada grupo fue de 54 años, en donde los límites fluctuaron desde 39 a 74 años en el grupo de casos y 41 a 74 en el grupo de controles mientras que el promedio de edad de inicio laboral fue de 17 años en las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y de 16 años en las mujeres sanas. Referente a las horas totales de trabajo nocturno se obtuvo un total de 495 734 horas en el grupo de casos, con un promedio de 4 590, y 287 344 horas en los controles, con un promedio de 2 660, con una desviación estándar de 10 022 y 7 734 hrs respectivamente. Véase Cuadro VII. 1.

Cuadro VII. 1.- Medias y desviación estándar de las variables edad de inicio laboral, horas laborales nocturnas y edad de las participantes.

	Casos y controles	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Edad de inicio laboral (años)	Casos	108	17.00	7.132	.686
	Controles	108	16.18	5.779	.556
Horas laborales nocturnas	Casos	108	4590.13	10022.575	964.423
	Controles	108	2660.60	7734.236	744.227
Edad (años)	Casos	108	54.06	7.677	.739
	Controles	108	54.36	7.531	.725

Fuente: Cuestionario del estudio "Asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro", 2019.

La participante con mayor cantidad de horas trabajadas en turno nocturno en el grupo de casos corresponde a 63 017 horas totales, mientras que en el grupo control fue de 58 330; sin embargo, la primera de ellas tiene una edad de 45 y la segunda, de 54 años, lo cual nos dice que existe una diferencia de casi 5 000 horas más en una mujer que es 9 años más joven que la otra.

Un total de 63% de las mujeres con cáncer de mama no trabajaron en ningún momento en el turno nocturno (68 individuos), por un 75% de ellas, en el grupo de las mujeres sanas (85 individuos). El 68% del total de mujeres que respondieron el cuestionario eran casadas, el 21% solteras y el 11% restante permanecían en unión libre o eran viudas.

Referente a la escolaridad, cerca del 60% de las encuestadas tenían como escolaridad máxima la secundaria, y el 19% correspondían a licenciatura. Se llevó a cabo un análisis de chi cuadrado para identificar asociación entre la escolaridad con los grupos de casos y controles, y la exposición a trabajo en turno nocturno, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las dos. Cuadro VII. 2 y VII. 3.

La variable “trabajo en turno nocturno” fue evaluada mediante el cuestionamiento: ¿Ha estado expuesta a horas de trabajo en jornada nocturna?, si la respuesta fue afirmativa, entonces se cuestionó sobre los años totales de exposición; posteriormente se solicitó información más específica como el horario de trabajo que incluía las horas nocturnas, la frecuencia semanal y mensual. Finalmente se realizó una relación de cifras para obtener la cantidad de horas trabajadas por semana, mes y años; resultando, en conclusión, las horas totales de trabajo en turno nocturno en su vida laboral.

Cuadro VII. 2.- Análisis de asociación entre escolaridad y grupos de casos y controles.

Prueba de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.943 ^a	6	0.326
Razón de verosimilitud	7.141	6	0.308
Asociación lineal por lineal	.354	1	0.552
N de casos válidos	216		

Fuente: Cuestionario del estudio “Asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro”, 2019.

Cuadro VII. 3.- Análisis de asociación entre escolaridad y grupos de expuestos y no expuestos a trabajo en turno nocturno.

Prueba de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.149 ^a	6	.165
Razón de verosimilitud	9.513	6	.147
Asociación lineal por lineal	1.678	1	.195
N de casos válidos	216		

Fuente: Cuestionario del estudio “Asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro”, 2019.

Para el análisis inferencial de los grupos se tomó en cuenta las variables edad de las participantes, edad de inicio laboral y promedio de horas de trabajo nocturno; se aplicó un estudio con base en muestras independientes para promedios, correspondiente al test *t* de Student para la igualdad de medias y la prueba de Levene de igualdad de varianzas.

Cuadro VII. 4.- Análisis de las variables: edad de inicio laboral, horas de trabajo nocturno y edad.

Categorías	Casos (n=108)	Controles (n=108)	Valor de <i>p</i>
Edad	74 años	74 años	0.912
Edad de inicio Laboral	17 años	16 años	0.236
Horas de trabajo nocturnas	4 590 horas	2 660 horas	0.018

Prueba t de Student para variables continuas y muestras independientes. Fuente: Cuestionario del estudio "Asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro", 2019.

De acuerdo con lo referido en el párrafo anterior se encontró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados para las variables edad de las participantes ($p= 0.912$) y edad de inicio laboral ($p= 0.236$), sin embargo, si se obtuvo para el promedio de horas de trabajo nocturno ($p= 0.018$). Cuadro VII. 4.

Para calcular la fuerza de asociación se utilizó como variable independiente la presencia de cáncer de mama en el grupo de los casos y ausente en los controles; mientras que como variable dependiente se tomó en cuenta una cantidad de horas de trabajo nocturno superior a 8 000 como exposición e inferior a éste para determinar la no exposición.

Los datos obtenidos del cuestionario fueron: mujeres con diagnóstico confirmado histopatológicamente de cáncer de mama ($n=108$), de las cuales el 21% presentaban la exposición a turnos nocturnos (23 individuos), mientras que el 79%

no cumplieron con el parámetro mencionado (85 individuos). Mujeres sin diagnóstico de cáncer de mama (n= 108), entre las cuales el 11% tuvieron exposición (12 individuos), por 89% sin exposición (96 individuos).

Cuadro VII. 5.- Tabla de contingencia de casos y controles expuestos y no expuestos.

Cáncer de mama	Turnos Nocturnos		Total
	Expuestos	No Expuestos	
Casos	23 (65%)	85 (46%)	108
Controles	12 (35%)	96 (54%)	108
Total	35 (100%)	181 (100%)	216

Fuente: Cuestionario del estudio "Asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro", 2019.

Se realizó el cálculo de la fuerza de asociación mediante la Razón de Momios tomando en cuenta los resultados presentados en el Cuadro VII. 5 obteniendo un Odds Ratio de 2.165 (IC 95%, 1.016 – 4.613) Cuadro VII. 6.. Lo cual establece que, en el caso de este estudio, las mujeres que trabajaron más de 8 000 horas totales en turno nocturno tienen 2 veces mayor riesgo de presentar cáncer de mama en comparación con las mujeres no expuestas.

Cuadro VII. 6.- Estimación de la fuerza de asociación, intervalo de confianza y límites inferior y superior.

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds Ratio	2.165	1.016	4.613
N de casos válidos	216		

Fuente: Cuestionario del estudio "Asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro", 2019.

VIII.- Discusión

El cáncer de mama, dada a su naturaleza hasta cierto punto incomprendida, es una entidad nosológica de gran importancia en cuestión de su impacto socioeconómico y por consecuencia, se deben emplear todas las medidas posibles para su prevención, tomando en cuenta sus causas.

Situados en el ámbito de que, los factores de riesgo históricamente más estudiados para esta patología, explican aproximadamente 4 de cada 10 casos, podemos esperar que la identificación de una asociación entre el cáncer de mama y el trabajo en turnos nocturnos es, por demás, uno proceso intrincado.

La exposición crónica a horas laborales nocturnas con su respectiva disrupción del ciclo circadiano y depleción de melatonina como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, es sin duda alguna un tema controversial en el cual se han llevado a cabo estudios, metodológicamente bien diseñados, que defienden la postura que ratifica el riesgo, mientras otros que rectifican el mismo.

Uno de los estudios cuyos resultados se apegan a la no existencia de asociación, es el realizado en el Reino Unido (Travis Ruth et al. 2016); en el cual se analizan 3 estudios de cohorte (Million Women Study, Epic Oxford y UK Biobank) con fecha de recolección de datos entre 2008 y 2011 en donde participaron más de 800 000 mujeres británicas a través de un cuestionario, identificando la exposición crónica a trabajo nocturno menor a 10, entre 10 y 20, y mayor a 20 años, sin resultados estadísticamente significativos, presentando un RR desde 0.78 hasta 1.09, Cuadro VIII. 1. Además, se añadieron otros 6 estudios de tipo cohorte con una muestra de 600 000 participantes, para constituir un gran total de 1.4 millones de individuos encuestados y llevar cabo un meta análisis cuyo resultado fue de RR: 0.99 (95% CI= 0.95 – 1.03).²⁷

No obstante, un año previo a éste, J-C Benabu et al en 2015, realizaron un estudio de revisión bibliográfica en el que encontró 5 de 6 estudios meta analíticos con fuerza de asociación positiva que van desde RR: 1.09 a 1.48, evaluando entre ellos casi 4 millones de participantes en periodos desde 1960 hasta 2014. En adición a lo referido, Benabu apoyó sus hallazgos con 3 estudios de cohorte y 5 de tipo casos y controles que ratifican los resultados previos encontrando resultados estadísticamente significativos incluyendo Odds Ratio que van desde 1.22 hasta 2.21.²⁸

Al analizar sendos resultados, se observó que existe una diferencia de muestra de más del 70% en la investigación de J-C Benabu respecto al estudio británico mencionado anteriormente, situación que pudiera condicionar la diferencia en conclusiones; además, el estudio realizado por Travis Ruth fue llevado a cabo en población exclusivamente del Reino Unido, mientras que en el segundo incluye estudios hechos en Estados Unidos, Noruega, Dinamarca, Australia, Suecia y Canadá, e incluyen periodos muestrales que van desde 1960 hasta 2005; lo cual, al ampliar la cantidad de años estudiados, otorga mayor consistencia en los datos presentados.

Otro estudio, con diseño similar al que se muestra en esta investigación, pero en Polonia, fue el realizado por (Szkiela M et al, 2020), en el cual presenta un estudio de casos y controles, incluyendo 495 casos (mujeres con diagnóstico de cáncer de mama) y 478 controles (mujeres sanas); durante un periodo de 4 años (2015-2019) obteniendo los datos mediante un cuestionario confidencial y en el cual se encontró que el 35.1% de los casos presentaban exposición a trabajo nocturno en comparación con el 17% de los controles, demostrando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p = <0.001$.²⁹

Se comparó el resultado de ambos estudios y se encontró que en ambos existe una diferencia estadísticamente significativa entre el trabajo nocturno y el cáncer de mama con un valor de $p = <0.001$ y $p = 0.018$, respectivamente.

Mediante el análisis de fuerza de asociación por medio de la Razón de Momios en ambos casos, se obtuvieron resultados similares con un OR: 2.20 (95% CI: 1.57-3.08) en el estudio europeo, y un OR: 2.16 (95% CI: 1.016-4.613) en esta investigación.

Se contrastaron los resultados de este análisis con bibliografía nacional y contemporánea, y se comparó con los obtenidos por Bustamante LP et al, 2019. Un estudio de tipo casos y controles realizado en la Ciudad de México, con una muestra de 101 casos (mujeres con diagnóstico de cáncer de mama) y 101 controles (mujeres sanas), pareados por edad en un rango de +-5 años, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa en la variable “trabajo en turnos nocturnos” en los casos, respecto a los controles, con un valor de $p = <0.001$ mediante el análisis de la prueba *t* de Student para variables continuas. Consecuentemente se analiza la fuerza de asociación por medio de la Razón de Momios resultando un OR: 8.58 (95% CI: 2.19-33.78).²⁶ La cual fue utilizada como parámetro de contraste esperado en la investigación realizada en este documento.

La variabilidad importante en comparación con ambas medidas de la fuerza de asociación (OR: 8.58 vs OR: 2.16), puede deberse a que en el primer estudio la variable: trabajo en turnos nocturnos fue definida como “trabajo entre las 9pm y 7am, durante al menos 1 año”, lo cual se traduce, en términos de horas, a 2 600 horas mínimo de exposición, mientras que en esta investigación se estableció un mínimo de 8 000 horas totales, haciendo referencia al parámetro utilizado por los Daneses como exposición relevante para determinar el cáncer de mama como enfermedad profesional.

Dentro de este estudio, existen factores de riesgo que no fueron contemplados y que pueden representar un sesgo a los resultados. Tal es el caso de los disruptores endócrinos, exposición a radiación ionizante, agentes químicos como disolventes orgánicos, por mencionar algunos. Por lo cual, se sugiere que

para apoyar la veracidad de los resultados que se han tenido hasta ahora, se controlen la mayor cantidad de variables confusoras.

IX.- Conclusiones

La edad de inicio laboral, así como la escolaridad de las mujeres que participaron en este estudio no tuvieron diferencias estadísticamente significativas, por lo cual no pueden considerarse como factores de riesgo.

Existe una gran evidencia que prueba la relación entre el cáncer de mama y trabajo nocturno; asimismo, se cuenta con un bagaje importante que nos muestra lo contrario. Sin embargo, ante la incertidumbre de la aceptación homologada de dicho factor de riesgo, no podemos hacer caso omiso de la evidencia positiva, por lo tanto, lo más recomendable sería evitar en medida de lo posible la exposición crónica a jornadas laborales nocturnas en mujeres y así contar con una protección agregada a los riesgos que históricamente han sido mayormente estudiados.

La cantidad de horas de exposición que pueden considerarse como factor de riesgo deberían fluctuar entre 2 500 y 3 000 horas, observando que, desde un promedio de 2 600, ya se encuentran diferencias estadísticamente significativas en comparación con aquellas mujeres que no trabajan por la noche.

Por lo tanto, y con base en los estudios citados y el presentado en este documento; el trabajo en turno nocturno en mujeres debería ser considerado como un factor de riesgo a evitar para el desarrollo de cáncer de mama.

X.- Propuestas

Como se comentó desde el inicio del documento, la asociación entre cáncer de mama y turnos nocturnos es un tema bastante debatible; esto nos dice que, a pesar de que se realicen estudios bien diseñados, es complicado esclarecer los pormenores de esta relación.

Con base en lo anterior y ante el panorama epidemiológico que representa la neoplasia maligna de mama, se propone lo siguiente:

Fomentar la investigación para estudiar más factores de riesgo que formen parte de la causalidad del cáncer de mama.

Concientizar a los dueños y gerentes de empresas para que tomen partido en las acciones de promoción y prevención de la salud mediante el conocimiento de los factores de riesgo laborales que influyen en el desarrollo del cáncer de mama.

Comunicar a las empresas para que, a medida de lo posible, favorezcan que las mujeres no se expongan por tiempos prolongados a trabajo en turno nocturno.

Apoyar iniciativas ante las autoridades competentes para que ésta y más enfermedades, logren reconocerse como enfermedades de trabajo y las trabajadoras obtengan las prestaciones que por derecho les corresponden.

Finalmente, para ratificar la teoría de la Alostasis de melatonina con la verosimilitud patogénica, es sugerible realizar mediciones de los niveles de esta hormona en estudios prospectivos a largo plazo donde se encuentre la exposición.

XI.- Bibliografía

1. Cárdenas J, Bargalló E, Erazo A et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gac. Mex. de Oncol.* 2015; 14(2): 4.
2. Vicente MT, Capdevila LM, Ramírez MV, Terradillos MJ, Aguilar E, López AA. Cáncer de mama en España: factores de riesgo y determinación de contingencia laboral. *Rev. Mex. Sal. Trab.* 2013; 5(13); 85-95.
3. Fresneda FJ, Gómez JC, Bascopé H. et al. Riesgo de cáncer de mama en trabajadoras de turno nocturno. *Med. Segur. Trab.* [Internet]. 2013 [citado 9 Nov. 2017]; 59 (230): 146-158.
4. Wang P, Ren FM, Lin Y, Su FX, Jia WH, Su XF, Tang LY, Ren ZF. Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. *Sleep Med.* 2015 Apr;16(4):462-8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.11.017. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25794454.
5. Costa G, Accattoli MP, Garbarino S, et al: Sleep disorders and work: Guidelines for health surveillance, risk management and prevention. *Med Lav* 104: 251-266, 2013.
6. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al: Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 93: 1563-1568, 2001
7. Truong T, Liquet B, Menegaux F, et al: Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr Relat Cancer* 21: 629-638, 2014.
8. Truong T, Liquet B, Menegaux F, et al: Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr Relat Cancer* 21: 629-638, 2014.
9. Peng L, Xinhua X, Anli Y, et al. 2019. RRH: Melatonin in breast cancer progression. *Molecular Therapy: Nucleic Acid.* OMTN 755 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.12.019>

10. Pinar C, Sedat Y. Effects of half- or whole-night shifts on physiological and cognitive parameters in women, *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.12.002>
11. Who.int. [Internet] Organización Mundial de la Salud. OMS 2017.[citado 2 Nov 2017] Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>.
12. SEER Training Modules, Cancer classification. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute [citado 30 Nov 2017]. Disponible en: <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>
13. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. [Internet] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Aguascalientes. [Publicado 1 Feb 2017, citado 7 Dic 2017] Disponible en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf
14. Gob.mx[Internet]. México: Secretaría de Salud. 2015. [citado 7 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-yprogramas/informacion-estadistica>
15. Rios P, González A, Sánchez F, Murguía P. Tendencia de la mortalidad por cáncer en México:1990-2012. *Evid. Med e Investig. en Salud*. 2015; 8(1); 5-15
16. OMS. Perfiles oncológicos de los países 2014. [Internet] Organización Mundial de la Salud. [actualizado 2014, citado 14 Dic 2017]. Disponible en: http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex_es.pdf?ua=1
17. Cefp.gob.mx. [Internet] México: Secretaría de Salud. 2015. [citado 14 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.cefp.gob.mx/difusion/evento/2015/>
18. Villarreal E, Escorcía V, Martínez L, Vargas ER, García L, Cervantes R, et al. Historia natural del proceso diagnóstico del cáncer de mama. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2014; 35(3): 172-8.
19. Martín M.; Herrero A.; Echavarría I. (2015). "El cáncer de mama". *Arbor*, 191 (773): a234. doi: <http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3004>
20. Vinther AG, Claesson MH. The Influence of Melatonin on Immune System and Cancer. *Int J Cancer Clin Res*. 2015; 2:024

21. Peng L, Xinhua X, Anli Y, et al. 2019. RRH: Melatonin in breast cancer progression. *Molecular Therapy: Nucleic Acid*. OMTN 755 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.12.019>
22. Pınar C, Sedat Y. Effects of half- or whole-night shifts on physiological and cognitive parameters in women, *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.12.002>
23. Razavi P, Devore E, Bajaj A, et al. Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses. 2019. *American Association for Cancer Research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28:1177–86
24. Ley Federal del Trabajo. Título tercero. Capítulo II. Condiciones de trabajo. Art 60, 61.
25. Ley Federal del Trabajo. Título Noveno. Riesgos de trabajo. Art. 473, 475, 513.
26. Bustamante LP, Flores B, Hernández MA et al. Night shift work and risk of breast cancer in woman. *Archives of Medical Research* 50 (2019) 393-399.
27. Travis R, Balkwill A, Fensom G. et al. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2016) 108(12): djw169
28. J.-C. Benabu, Stoll F, González M et al. Night work, shift work: Breast cancer risk factor?. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´* 43 (2015) 791–799.
29. Szkiela M, Kusidel E, Makowiec-Dabrowska T et al. Night Shift Work—A Risk Factor for Breast Cancer. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 659.

XII.- Anexos

Anexo I.- Consentimiento Informado.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>						
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN							
Nombre del estudio:	Asociación entre cáncer de mama y trabajo en turnos nocturnos en mujeres adscritas al IMSS delegación Querétaro.						
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno.						
Lugar y fecha:	Querétaro, Querétaro. 2019.						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	El cáncer es una enfermedad de impacto a nivel mundial la cual ocupa uno de los principales lugares a nivel de morbimortalidad por lo cual se han analizado aquellos factores de riesgo que propician la aparición de dicha enfermedad, sin embargo, los agentes más estudiados representan tan solo el 40-50% de las causas de tal patología. Por lo tanto, el nicho etiológico desconocido nos motiva a investigar aquellos otros factores que representan un peligro entre los cuales encontramos los agentes laborales, entre ellos horas de trabajo en jornada nocturna , el cual se ha asociado con la neoplasia maligna de mama y aceptado la misma como enfermedad profesional en países de primer mundo. Esta investigación tiene como objetivo asociar los turnos de trabajo nocturnos como causa de cáncer de mama para así promover medidas de prevención en la aparición de la enfermedad y reconocer la misma como una entidad de origen laboral.						
Procedimientos:	Se realizará revisión de encuesta telefónica						
Posibles riesgos y molestias:	El tiempo y el costo monetario que implique acudir a la realización de la historia clínica el día planeado.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mayor conocimiento en cuanto a causas que pueden originar la enfermedad que se padece y satisfacción al formar cimiento importante en la prevención del cáncer de mama.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Será notificado sobre los resultados del presente estudio.						
Participación o retiro:	Se podrá retirar del estudio en cualquier momento que lo desee, sin repercusiones en su manejo por parte de la Institución.						
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá el anonimato de su nombre,						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;"><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:	Al finalizar el estudio, se logrará obtener un mejor panorama en cuanto a factores de riesgo inherentes al trabajo que representan un peligro para desarrollar cáncer de mama y así establecer medidas preventivas que nos ayuden a disminuir la incidencia de la misma, además de reconocer que la aparición de la patología en cuestión como una enfermedad de origen laboral.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dra. Sofia Gabriela Perales Alonso, Mat. 99362393, Titular de la especialidad Medicina del Trabajo y Ambiental sede Querétaro, adscrita a la Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas. Tel 2209802. Correo: sofia.perales@imss.gob.mx.						
Colaboradores:	Dr. Erick Alexis Barrios Limón, Mat. 99237563, Residente de tercer año de la especialidad Medicina del Trabajo y Ambiental, Hospital General Regional No. 1 Querétaro, Delegación 23. Tel: 8331069299. Correo: alexisbarrios0390@gmail.com. Curp. BALE900303HTSRMR08						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:	Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx						
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento						
Testigo 1	Testigo 2						
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma						
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.							
Clave: 2810-009-013							

Anexo II.- Instrumento.

CUESTIONARIO LABORAL

1.FICHA DE IDENTIFICACION

1. NOMBRE: _____
2. EDAD: _____ 3. SEXO _____ 4. EDO CIVIL _____
5. ESCOLARIDAD: _____
6. OCUPACION: _____

2. ANTECEDENTES PATOLOGICOS

7. FECHA DE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER MAMARIO: _____
8. ANTECEDENTES DE CÁNCER DE MAMA POR PARTE MATERNA: SI ___ NO ___
9. ANTECEDENTES DE CÁNCER CERVICOUTERINO O DE OVARIO: SI ___ NO ___
10. ANTECEDENTES DE TUMO HIPOFISARIO: SI ___ NO ___
11. ANTECEDENTES DE TERAPIA HORMONAL POR MÁS DE 5 AÑOS: SI ___ NO ___
12. ANTECEDENTES DE NULIPARIDAD: SI ___ NO ___

3. ANTECEDENTES LABORALES:

13. FECHA DE INICIO DE LAS ACTIVIDADES LABORALES: _____

14. NOMBRE Y DURACIÓN DE LOS LUGARES DONDE EL PACIENTE HA TRABAJADO:

15. TOTAL DE AÑOS TRABAJADOS: _____

16. EXPOSICIÓN A HORAS DE TRABAJO EN JORNADA NOCTURNA SI ___ NO ___

17. ESPECIFIQUE AÑOS: _____

18. HORARIO DEL TURNO NOCTURNO POR LUGAR DE TRABAJO: (especifique cantidad en horas)

19. FRECUENCIA SEMANAL POR LUGAR DE TRABAJO:

20. MESES POR AÑO CON EXPOSICIÓN A HORAS DE TRABAJO EN JORNADA NOCTURNA:

1er AÑO: _____ MESES.	11vo AÑO: _____ MESES.	21ro AÑO: _____ MESES.
2do AÑO: _____ MESES.	12vo AÑO: _____ MESES.	22do AÑO: _____ MESES.
3ro AÑO: _____ MESES.	13vo AÑO: _____ MESES.	23ro AÑO: _____ MESES.
4to AÑO: _____ MESES.	14vo AÑO: _____ MESES.	24to AÑO: _____ MESES.
5to AÑO: _____ MESES.	15vo AÑO: _____ MESES.	25to AÑO: _____ MESES.
6to AÑO: _____ MESES.	16vo AÑO: _____ MESES.	26to AÑO: _____ MESES.
7mo AÑO: _____ MESES.	17vo AÑO: _____ MESES.	27mo AÑO: _____ MESES.
8vo AÑO: _____ MESES.	18vo AÑO: _____ MESES.	28vo AÑO: _____ MESES.
9no AÑO: _____ MESES.	19no AÑO: _____ MESES.	29vo AÑO: _____ MESES.
10mo AÑO: _____ MESES.	20mo AÑO: _____ MESES.	30mo AÑO: _____ MESES.

20. HORAS DE TRABAJO EN JORNADA NOCTURNA _____

21. HORAS DE SUEÑO POR CADA JORNADA NOCTURNA: _____

22. EXPOSICIÓN A LUZ ARTIFICIAL DURANTE LA JORNADA NOCTURNA:
SI ___ NO ___

23. TIEMPO DE EXPOSICIÓN A LA LUZ ARTIFICIAL: _____

24. TIPO DE LUZ A LA QUE SE EXPONIA:
BLANCA: ___ AMARILLA: ___ OTRA: _____

25. HORAS DE SUEÑO PROMEDIO ACTUALES: _____

26. HORARIO DEL SUEÑO: _____

27. REALIZA SIESTA DURANTE EL DIA: SI ___ NO ___

28. HORARIO DE LA SIESTA: _____

FECHA:
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN ELABORO LA ENCUESTA: