



**Escuela de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la
Universidad de Salamanca**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS TURNOS DE NOCHE Y EL
CÁNCER DE OVARIO**

Titulación: Grado en Enfermería

Estudiante: Elena Martín González

Tutora: D^a Gemma Prieto de Lamo

Fecha: 12 de Mayo del 2014

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	10
MATERIAL Y MÉTODO	11
DISEÑO	11
ÁMBITO DE ESTUDIO.....	11
POBLACIÓN DE ESTUDIO	11
VARIABLES DE ESTUDIO	12
FASES DE ESTUDIO	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
ASPECTOS ÉTICOS	16
LIMITACIONES	16
PLAN DE TRABAJO	18
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS	24
Anexo 1. CUESTIONARIO DE TIPOLOGÍA CIRCADIANA.....	24
Anexo 2. HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO TURNO DE NOCHE Y CÁNCER DE OVARIO.....	27
Anexo 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO TURNO DE NOCHE Y CÁNCER DE OVARIO.....	29
Anexo 4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	30
Anexo 5. PLAN DE TRABAJO	33

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre trabajar en turno de noche y la aparición de cáncer de ovario en las mujeres de España.

DISEÑO: estudio de casos y controles.

SUJETOS DE ESTUDIO: Casos: 658 mujeres de 35-74 años con diagnóstico de cáncer de ovario incidente entre los años 2008-2013 en España. Controles: 658 mujeres de 35-74 años con al menos un ovario y sin diagnóstico de cáncer de ovario incidente, ni trastornos nerviosos, del sueño o gastrointestinales entre los años 2008-2013 en España. Proporción casos-controles: 1:1. Muestreo aleatorio estratificado por edad y municipio.

VARIABLES DE ESTUDIO: DEPENDIENTES: Cáncer de ovario; INDEPENDIENTES: turno de noche; COVARIABLES: sociodemográficas, IMC y relacionadas con el cáncer de ovario.

DESARROLLO: 1. Programa de formación de los investigadores, 2. Prueba piloto, 3. Reclutamiento de los casos y controles, 4. Selección de los sujetos de estudio, 5. Inclusión de los sujetos de estudio y recogida de datos, 6. Análisis de los datos y difusión de los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los datos serán analizados de acuerdo con la herramienta del Strobe Case-Control Studies. Se realizará análisis de la comparabilidad basal de los grupos, estadística univariante, bivariante y multivariante (regresión logística).

ASPECTOS ÉTICOS: se respetarán las normas de Buena Práctica Clínica vigentes.

PALABRAS CLAVE: cáncer de ovario, turno de noche, casos y controles.

INTRODUCCIÓN

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) en 2007 ha clasificado el trabajo por turnos que implica la interrupción circadiana como probablemente cancerígeno para los humanos (Grupo 2A), basándose en pruebas limitadas en humanos para la carcinogenicidad de los turnos de trabajo nocturno. Sin embargo, existe suficiente evidencia experimental en animales que demuestra la carcinogenicidad de la luz durante el período de oscuridad diario (noche biológica)¹.

Cuando se alteran los mecanismos que indican a las células cuando comenzar a dividirse de forma regular con el fin de reemplazar a las envejecidas o muertas para así mantener la integridad y el correcto funcionamiento de los distintos órganos, éstas inician una división incontrolada que con el tiempo dará lugar a un tumor, y si estas células tienen la capacidad de infiltración y de metástasis se le denomina tumor maligno o lo que se conoce como cáncer. Cuando estas células están ubicadas en el ovario tendremos que hablar por tanto de cáncer de ovario.

Según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer, el cáncer de ovario es el sexto más frecuente entre las mujeres con aproximadamente 205.000 nuevos casos al año en todo el mundo, representando entre el 4 y 5% de los tumores femeninos. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y 75 años, aunque hay un número significativo desde los 30 años².

Alrededor del 50% de los casos se concentran en los países desarrollados, siendo la primera causa de muerte en cánceres ginecológicos. Las tasas de incidencia más altas se registran en Europa entre los que están los Países Nórdicos, Reino Unido, Austria y Alemania y Norteamérica, aunque recientemente comienzan a disminuir. En el sur, centro y este de Europa las tasas siguen aumentando lentamente. En África y el Sur de Asia es un tumor raro².

En España se diagnostican unos 3.300 casos anuales lo que representa el 5.1% de los cánceres entre las mujeres. La incidencia en nuestro país se puede considerar alta, de 9,9/10.000 nuevos casos habitantes/año; falleciendo al año unas 1.900 mujeres, con una tasa 4.3 muertes/100.000 habitantes año, siendo 67.7 años la edad media de fallecimiento. En España el cáncer de ovario se sitúa como la octava causa de muerte por cáncer en las mujeres².

La OMS distingue tres tipos histológicos de cáncer de ovario. Los más frecuentes son los tumores epiteliales que representan el 90%, seguidos de los tumores de células germinales con el 5%, y los tumores de los cordones sexuales o del estroma con el otro 5%. Dentro de los epiteliales tenemos que hablar a su vez de tumores serosos que representan el 32%, tumores mucinosos el 15%, tumores endometrioides entre el 15-25% y tumores de células claras y de transición con un 5%. Cuando los tumores de cáncer de ovario presentan una baja malignidad se habla de tumores borderline o limítrofe que se caracterizan porque no invaden la profundidad del ovario^{2,3}. No existe actualmente ningún método eficaz que facilite el diagnóstico precoz, por lo que hasta en el 70% de los casos se presentan inicialmente en fases avanzadas⁴.

La American Cancer Society establece factores de riesgo específicos que cambian la probabilidad de que una mujer pueda padecer cáncer de ovario. Entre estos factores se encuentran: la edad ya que el riesgo de padecer cáncer de ovario aumenta con la edad, originándose la mayoría de los cánceres de ovario después de la menopausia y a partir de los 63 años⁵; la obesidad^{5,6}; la nuliparidad; la terapia hormonal sustitutiva administrada después de la menopausia y la historia familiar (teniendo mayor riesgo aquellas mujeres cuyos familiares de primer grado hayan padecido cáncer de ovario); antecedentes personales de cáncer de mama o de colon. Y el uso de polvos de talco que contenían asbesto, mineral reconocido como carcinogénico que se utilizaba hace más de 20 años, aplicado directamente al área genital o con compresas^{5,7}.

Según la IARC los turnos de noche implican alteración del **ritmo circadiano** siendo probablemente carcinógeno según reflejan estudios realizados, ya que la exposición a la luz durante la noche altera el ritmo circadiano con la supresión de la producción de melatonina y la desregulación de los genes circadianos¹. Una amplia gama de procesos biológicos están regulados por el ritmo circadiano entre los que incluimos los ciclos de sueño-vigilia, la temperatura corporal, el metabolismo energético, el ciclo celular y la secreción de hormonas⁸. El ritmo circadiano, y en consecuencia sus funciones como la secreción de melatonina son controladas por el reloj biológico localizado en el cerebro (núcleo supraquiasmático), y el regulador del hipotálamo que controla el funcionamiento secretor esencial de las hormonas endocrinas^{9,10}. Keit et Al. proponen que los ritmos circadianos podrían ser más

importantes que la historia de la familia en la determinación del riesgo de cáncer de mama¹¹. La interrupción genética o funcional del ritmo circadiano molecular ha sido encontrada en varios tipos de cáncer, en los que tenemos que incluir el cáncer de mama, de ovario, de endometrio, de próstata y hematológicos⁸. El estilo de vida es otro de los mecanismos que se asocia al turno de noche puesto que los trabajadores por turnos tienen más probabilidad de participar en el estilo de vida que se sabe que está asociado como mayor riesgo de cáncer como el consumo de tabaco, la inactividad física, la mala alimentación y tener un IMC más alto. Las personas que realizan turnos nocturnos permanentes tienen menos exposición a la luz solar, y existe evidencia de que la exposición al sol protege contra el cáncer colorectal, de próstata, de mama y del linfoma no Hodking, y hay evidencia en animales que demuestra que la vitamina D reduce la incidencia de los cánceres y lesiones preneoplásicas cuando los animales están expuestos a agentes cancerígenos¹².

Otro mecanismo que asocia el turno de noche con el cáncer es la interrupción del sueño, ya que trabajadores por turnos son propensos a sufrir una considerable interrupción del sueño. Cuando el periodo de sueño ininterrumpido es largo se produce una liberación de melatonina mantenida, mientras que si el periodo de sueño ininterrumpido es corto se puede producir una reducción de la liberación de **melatonina**^{9, 12, 13}. La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal en un patrón que varía dentro de los individuos durante un periodo de 24 horas con niveles máximos observados en la noche cuando la luz está ausente¹².

La supresión de la producción de la melatonina debido a la luz en la noche es el mecanismo más importante que se asocia al turno de noche como factor de riesgo de cáncer. En los humanos la liberación de la melatonina está regulada por la información sobre los niveles de luz ambiental. La producción de melatonina es suprimida por la luz y su producción por tanto es restaurada con la ausencia de luz, aumentando poco a poco a partir de las 9 pm alcanzando un pico aproximadamente a las 3 am y luego disminuye hacia el amanecer¹². Por lo que se cree que el aumento de luz durante los periodos normales para dormir, puede suprimir la liberación de melatonina pudiendo a su vez dar lugar a una disminución de los efectos anticancerígenos de la melatonina^{9, 12, 13}. Un estudio de investigación realizado en la India mostró que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la menopausia en mujeres con discapacidad visual es mucho menor en comparación con las mujeres videntes¹⁴.

A finales de los años 1970, Cohen et al.¹⁵ propuso que la disfunción de la glándula pineal estaba asociada al cáncer de mama después de observar que la melatonina inhibe la glándula pituitaria gonadotropina. Estudios posteriores encontraron que las mujeres que trabajan en turnos nocturnos tendrán con mayor probabilidad ciclos irregulares menstruales, problemas de fertilidad y resultados de embarazo negativos debido a la interrupción de los niveles de hormona sexual, estas hormonas son importantes en la etiología del cáncer reproductivo¹⁶. La melatonina puede actuar como un modulador del receptor de estrógeno selectivo, ya que interactúa con la vía de estrógeno-respuesta y contrarresta los efectos de los estrógenos. También puede actuar como un modulador selectivo de la enzima de estrógeno mediante la regulación de la actividad de la aromatasas, enzima responsable de la síntesis local de estrógenos^{12,17}. Estudios experimentales en animales y células han demostrado varias propiedades anti-cancerígenas de la melatonina, incluyendo la inhibición del desarrollo tumoral y la reducción de los niveles de hormonas reproductivas que desempeñan su papel en el desarrollo del cáncer⁸, así como que disminuyen los niveles de hidróperóxido lipídico, aumentan los niveles totales de sustancias antioxidantes y aumenta la actividad de las enzimas antioxidantes, incluyendo la superóxidodismutasa, catalasa y glutatión-reductasa¹⁸. Los estudios experimentales han demostrado que la melatonina es capaz de reducir la incidencia y el crecimiento de tumores en animales, al igual que se demostró que la pinealectomía aumenta la incidencia de carcinomas mamarios en ratas.

Por tanto podemos decir que hay evidencia de que las alteraciones en la liberación de la melatonina y el ritmo circadiano se relacionan con las facetas de la proliferación maligna celular⁸. La exposición a la luz por la noche perturba el ritmo circadiano con el cambio en el patrón de sueño, la supresión de la producción de melatonina, y la desregulación de los genes que participan en la actividad de desarrollo del cáncer. Por lo tanto, es evidente que el trabajo de noche conduce a la exposición a la luz en la noche, resultando repetidamente y frecuentemente una interrupción del ritmo circadiano¹⁰, pudiendo tener diferentes impactos sobre los procesos fisiológicos que pueden dar lugar a cambios parciales o completos en la fisiología⁸.

La melatonina es un regulador del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, y el efecto de la melatonina sobre las hormonas reproductivas, incluyendo estrógenos se

ha considerado un primer mecanismo por el que el trabajo por turnos puede estar asociado con el riesgo de cáncer de mama. Este mecanismo se puede extender al cáncer de ovario para los que existen evidencias de que la reproducción endógena de hormonas está implicada en la patogénesis de la enfermedad. La evidencia sugiere que la melatonina puede participar directamente en la función ovárica, incluyendo el desarrollo folicular, la ovulación, la maduración de ovocitos y la función lútea¹⁸.

Hoy en día en muchos puestos de trabajo es necesario trabajar de forma continuada las 24 horas del día los 365 días del año, implicando a los trabajadores la obligatoriedad de trabajar en un sistema de turnos rotatorios, que incluyen la realización de noches. Este sistema de trabajo tiene repercusiones sobre la vida, la salud y el bienestar de los trabajadores, ya que el principal efecto del turno de trabajo rotatorio y/o nocturno es la alteración del ritmo circadiano porque nuestro organismo está programado para trabajar por el día y descansar por la noche.

La Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo, reconoce que los profesionales se ven sometidos a actividades y entornos que amenazan su salud, con riesgo de enfermedad profesional o accidente laboral. Entre la gama de riesgos tipificados para estos trabajadores se encuentra el trabajo por turnos¹⁹.

La mayoría de los estudios e informes realizados en las últimas décadas refieren al trabajo por turnos, que incluye el trabajo nocturno, como el más disruptivo de la homeostasis biológica y un relevante factor de riesgo para la salud de los trabajadores, ya que causa un desajuste entre el sistema del ritmo circadiano endógeno y los sincronizadores ambientales¹⁷.

La tolerancia al trabajo por turnos o nocturno está influenciada por múltiples variables entre las que se encuentra la inclinación matutina o vespertina. Los individuos de condición matutina presentan una secuencia de fases adelantada de la temperatura corporal, se acuestan y despiertan antes que la mayoría de las personas, mientras que los vespertinos presentan una secuencia de fases retardada, se acuestan y despiertan más tarde. Los matutinos son más aptos para el trabajo en turno de mañana y los vespertinos para los turnos de noche²⁰.

El porcentaje de mujeres que trabajan en turnos se ha incrementado en las últimas dos décadas con alrededor de un tercio de trabajo en algún tipo de turno de

noche. La exposición a la luz por la noche perturba el sistema circadiano, causando alteraciones de sueño-actividad, patrones, un aumento del estrés oxidativo, la supresión de la producción de melatonina y la desregulación de los genes circadianos implicados en las vías relacionadas con el cáncer²⁰.

Los datos obtenidos en algunos estudios en animales sugieren que existe una asociación entre el cáncer de ovario y la disrupción circadiana, en los que se mostró que los niveles de melatonina tienen efecto directo sobre la antiproliferación y efectos antimetastásicos sobre las células cancerosas¹⁶. En un estudio realizado con gallinas con adenocarcinomas de ovario, periodos más largos de exposición a la luz promovían el crecimiento del tumor de ovario, mientras que en las que estaban sometidas a periodos más cortos de luz se inhibía el crecimiento del tumor¹⁸.

En los últimos años, varios estudios publicados en humanos, muestran una mayor incidencia o prevalencia de cáncer en los trabajadores en turno de noche¹⁷. La asociación entre trabajar en turno de noche y el riesgo de cáncer es más evidente para el cáncer de mama²¹, colon^{16,17}, próstata y endometrial¹⁷. Existiendo evidencia también sobre el turno de noche asociado al riesgo de linfoma no Hodking^{9,13,16,17}.

Existe poca evidencia que demuestre la asociación entre la disrupción del ritmo circadiano y el riesgo de padecer cáncer de ovario aunque tenemos que citar el estudio de cohortes realizado en el año 2011 en Estados Unidos por Elizabeth et al.²² en una población de enfermeras que concluyó que no hubo asociación entre la duración de la trabajo en turno rotatorio y el cáncer de ovarios. Posteriormente y en contra de este resultado, en 2013 Bhatti et al.¹⁸ concluyó en un estudio de casos y controles formado por mujeres residentes en Washington que existe evidencia entre la asociación del cáncer de ovario y los turnos de noche. Lo mismo demostró el estudio de cohorte formado por mujeres empleadas residentes en Columbia y Puerto Rico realizado en el 2014 por Brian et al.¹⁶ en el que estudió la asociación entre la disrupción del ritmo circadiano a través de los turnos de noche, el insomnio y la duración del sueño y el riesgo de cáncer de ovario.

Por lo tanto podemos decir que hay pocos estudios epidemiológicos que hayan examinado la asociación entre trabajar por turnos y el cáncer de ovario, y aún menos en España. El efecto de trabajar por turnos y la asociación con el cáncer es objeto de interés creciente para las empresas y trabajadores a nivel

internacional, ya que si existiesen riesgos para la salud de los trabajadores tenían que ser minimizados en la medida de lo posible, habría que organizar los horarios para minimizar los riesgos de salud, a la vez que buscar e implementar medidas, así como elaborar recomendaciones. Se necesitan estudios adicionales para definir con mayor precisión la asociación entre turno de noche y cáncer de ovario, por lo que se plantea llevar a cabo este estudio de casos y controles, para poder evaluar la asociación entre trabajar en turno de noche y el cáncer de ovario en las mujeres de España.

HIPOTESIS

Las mujeres que trabajan en turno de noche presentan una disrupción del ritmo circadiano, que conlleva la inhibición de la síntesis de melatonina aumentando el estímulo estrogénico e inhibiendo el estímulo antioxidante, lo que implica un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer de ovario.

OBJETIVOS

Principal:

Evaluar la asociación entre trabajar en turno de noche y la aparición de cáncer de ovario en las mujeres de España.

Secundarios:

- 1.- Estudiar la asociación entre trabajar en turno de noche y la aparición de cáncer de ovario en función del tiempo trabajado en turno de noche.
- 2.- Analizar la asociación entre trabajar en turno de noche y la aparición de cáncer de ovario en función del patrón vespertino o no de las mujeres.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO: estudio de casos y controles.

ÁMBITO DE ESTUDIO: España.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Definición de caso: mujeres de 35-74 años con diagnóstico de cáncer de ovario incidente (CIE-10 C56) entre los años 2008-2013 en España. Fuente de información: registro de cáncer de cada Comunidad Autónoma.

Definición de control: mujeres de 35-74 años con al menos un ovario y sin diagnóstico de cáncer de ovario incidente, ni trastornos nerviosos, del sueño o gastrointestinales, entre los años 2008-2013 en España. Fuente de información: Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria de cada Comunidad Autónoma.

Criterios de exclusión en ambos grupos de estudio: sin antecedentes personales de cualquier tipo de cáncer excepto el cáncer de piel no melanoma, mujeres que no otorgan su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, con dificultades para la comunicación (deterioro cognitivo, sensorial, barrera por idioma) y con procesos o patologías concomitantes que desaconsejen la participación en el estudio (enfermedades terminales, enfermedades psiquiátricas graves).

Tamaño muestral: Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 658 casos y 658 controles para detectar una odds ratio mínima de 1.48¹⁸. Se asume que la tasa de expuestos en el grupo control será del 0.225¹⁸. Se ha estimado una tasa de pérdidas de información del 15%. Se ha utilizado la aproximación de POISSON. Programa Granmo Versión 7.12.

Proporción casos-contrales: 1:1. Por cada caso incluido en el estudio se incluirá simultáneamente un control.

Tipo de muestreo: aleatorio estratificado por edad y municipio.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Dependiente:

- Cáncer de ovario (si/no): se incluyen los tumores epiteliales (tumor seroso, tumor mucinoso, tumor endometriode, tumor de células claras, tumor de células de transición), tumores de células germinales, tumores de los cordones sexuales o del estroma (CIE10 C56). Fuente de información: registro de cáncer de cada Comunidad Autónoma.

Independiente:

- Turno de noche: se define como trabajar entre medianoche y las 04:00 horas al menos durante 4 meses. Fuente de información: entrevista personal.

Como variable categórica: nunca, menos de la mitad de los días de la semana, al menos la mitad de los días de la semana y siempre.

Como variable cuantitativa: mediante el índice de tiempo acumulado en años trabajados en turno de noche¹⁸:

$$C_N = [(D_1 \times 4,3 \text{ semanas/mes} \times H_1 \times F_1) / 2080 \text{ horas trabajadas/año}]_1 \\ + \\ C_N = [(D_j \times 4,3 \text{ semanas/mes} \times H_j \times F_j) / 2080 \text{ horas trabajadas/año}]_j$$

Donde C_N es el tiempo acumulado en años trabajados en turno de noche, D_1 es total de meses en activo en un trabajo, H_1 es el total de horas trabajadas por semana en ese trabajo, F_1 es la fracción de tiempo empleado en hacer turnos de noche en ese trabajo. Esta fórmula se utilizará para cada trabajo que haya tenido el sujeto y se sumarán los C_N obtenidos.

Covariables:

- Sociodemográficas:

- Fecha de nacimiento.
- Lugar de residencia.
- Profesión.

- Estudios finalizados: ninguno, primarios, secundarios y universitarios.
- Raza: caucásica/negra/otra.
- IMC (kg/m²).
- Relacionadas con el cáncer de ovario:
 - Fecha del diagnóstico del cáncer de ovario.
 - Antecedentes familiares de cáncer de ovarios: si/no.
 - Antecedentes familiares de cáncer de mama: si/no.
 - Edad de la menarquia: <12 años/12-13años/>13años.
 - Regularidad menstrual: regular/irregular.
 - Estado menopáusico: premenopausia/menopausia/postmenopausia.
 - Edad de la menopausia: <50años/≥50años.
 - Uso de terapia hormonal sustitutiva: si (especificar el nº de años)/no
 - Uso de anticonceptivos orales: si (especificar el nº de años)/no.
 - Número de embarazos a término: 0/1/2/≥3.
 - Edad del primer parto: <25años/≥25años.
 - Tiempo de lactancia materna: nunca/≤6meses/7-11meses/12-17meses/≥ 18 meses.
 - Ligadura de trompas: si/no.
 - Ejercicio físico: nunca, leve, moderado e intenso.
 - Fumadora: Nunca fumadora/exfumadora/en deshabituación/fumadora
 - Consumo de alcohol: nº de gramos/día.
 - Exposición a irradiación pélvica: nº de radiografías abdominales, nº de TAC abdominal.

- Patrón vespertino/matutino: mediante el cuestionario de tipología circadiana²³(Anexo 1).

FASES DE ESTUDIO:

FASE 1. Programa de formación de los investigadores: recibirán un programa de formación específico sobre todas las fases del estudio, especialmente de las fases de reclutamiento de los pacientes y la recogida de datos mediante un cuaderno de recogida de datos electrónico. También se preparará el material necesario para el desarrollo del estudio, tanto en papel como en formato electrónico. Se realizarán reuniones bimensuales con todo el equipo de investigación para el buen desarrollo del proyecto de investigación.

FASE 2. Prueba piloto: se realizará en un grupo de 10 sujetos que serán excluidos del estudio para que no afecten a los resultados finales. Se pretende evaluar el proceso de inclusión de los sujetos, la recogida de datos a través del cuaderno de recogida de datos electrónico, las dificultades encontradas en obtención de la información de las variables a recoger y los circuitos establecidos.

FASE 3. Reclutamiento de los sujetos de estudio:

Reclutamiento de los casos: mediante el registro de cáncer de cada Comunidad Autónoma se obtendrá el censo de mujeres que cumplan la definición de caso, del cual se seleccionarán por muestreo aleatorio estratificado por edad y municipio el número de casos necesario (658 casos).

Reclutamiento de los controles: mediante la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria de cada Comunidad Autónoma se consultará el censo de mujeres que cumplan con la definición de control, del que se seleccionarán por muestreo aleatorio estratificado por edad y municipio un control por cada caso incidente hasta conseguir el número necesario de controles (658 controles).

FASE 4. Selección de los sujetos de estudio:

Mediante llamada telefónica, los miembros del equipo investigador (EI) contactarán con los pacientes reclutados en la fase 3 para comprobar los criterios de inclusión y exclusión del estudio y obtener así la población de estudio definitiva. Sobre los sujetos así seleccionados, se les explicará el estudio y se les invitará a participar en

él. Si el sujeto accede, se les citará para la fase de recogida de datos y firma del Consentimiento Informado.

FASE 5. Inclusión de los sujetos de estudio y recogida de datos:

En el primer contacto con el paciente se entregará la hoja de información del estudio (Anexo 2) y se pedirá firmar el Consentimiento Informado (Anexo 3) a los sujetos seleccionados en la fase anterior. Una vez firmado el consentimiento, se procederá a la valoración de los pacientes mediante entrevista individualizada realizada por los miembros del EI. En esta valoración se recogerán todas y cada una de las variables de estudio mediante el cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo 4). Todos los datos de las variables de estudio serán registrados en un cuaderno de recogida de datos tipo Excel con un sistema de alarmas y de control de la calidad de los datos. Los miembros del EI estarán previamente formados y entrenados específicamente para la recogida de datos y la entrevista individual. En el caso de que no se obtuviera toda la información necesaria mediante la entrevista, se consultará la Historia Clínica Electrónica de la paciente con el fin de obtener la máxima información posible.

FASE 6. Análisis de los datos y difusión de los resultados: se analizarán los datos obtenidos a través del programa SPSS con la versión más actualizada en el momento en que se vaya a desarrollar, se elaborará el informe final y se hará difusión de los resultados en diferentes escenarios científicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos serán analizados de acuerdo con la herramienta del Strobe Case-Control Studies²⁴. Se realizará análisis de la comparabilidad basal de los grupos de estudio en relación con las variables estudiadas y estadística descriptiva de todas las variables de estudio mediante la media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95% o mediana y rango intercuartil en las variables cuantitativas (según su distribución) y mediante proporciones e intervalo de confianza al 95% en las variables categóricas. Se utilizará el test de t-Student o la U-Mann-Whitney (según la distribución de frecuencias de las variables estudiadas) para la comparación de medias o medianas entre dos categorías, ANOVA para la comparación de medias entre más de dos categorías y Ji-cuadrado o Ji-cuadrado de tendencia para la comparación de variables categóricas. Se utilizarán como medidas de asociación e

impacto la odds ratio (OR), la diferencia de riesgos, la fracción atribuible en expuestos (AF_e) y la fracción de prevención en expuestos (PF_e). Se realizará una regresión logística para evaluar la asociación entre el cáncer de ovario, el turno de noche y las covariables que hayan resultado ser de interés en el análisis bivariado. Todos los análisis se harán ajustando por los potenciales factores de confusión y las posibles variables clínicas relevantes. Se emplearán modelos de análisis longitudinal. Todas las pruebas se realizarán con un nivel de confianza del 95% a nivel bilateral y el paquete estadístico utilizado será el SPSS versión 20.

ASPECTOS ÉTICOS:

En el primer contacto con el paciente, se presentará el proyecto y se pedirá por escrito la participación voluntaria. Los objetivos y características del estudio se detallarán en la hoja de información (anexo 2) y se solicitará la firma del consentimiento informado (anexo 3) donde se establecen las cláusulas de las condiciones éticas generales y particulares relacionadas con el derecho a la intimidad, anonimato, confidencialidad, cancelación y derecho a la información, garantizando el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre. Los investigadores se comprometen a respetar las normas de Buena Práctica Clínica vigentes así como los requisitos de la Declaración de Helsinki. El protocolo ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Ávila y será evaluado por el CEIC de cada Área de Salud de la que se recluten sujetos para el estudio.

LIMITACIONES:

Para minimizar sesgos de selección:

- Se ha establecido una clara definición de caso, tratándose de casos incidentes para evitar la falacia de Neyman.
- Se ha establecido una clara definición de control, teniendo en cuenta la exclusión de las patologías relacionadas con la exposición, evitando así el sesgo de por inclusión/exclusión. Además los controles se seleccionarán simultáneamente a los casos incidentes y mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y municipio.

- Ambos grupos de estudio son de base primaria o comunitaria, evitando el sesgo de Berkson.

Para minimizar sesgos de información:

- La recogida de datos se realizará mediante entrevista personal con los sujetos de estudio, siendo este el mejor método de recogida de información.
- Las variables de estudio y la recogida de datos serán exactamente igual en ambos grupos de estudio. El CRDe tiene un mínimo de preguntas abiertas con el fin de que sea lo más específico posible y reducir las pérdidas de información por olvido o incompreensión.
- Se han tenido en cuenta todos los factores de confusión en la recogida de datos y serán controlados durante el análisis de datos.
- Los participantes en el estudio no conocerán la hipótesis del estudio para que no influya sobre sus respuestas. Con este mismo objetivo se enmascarará a los investigadores que realicen la recogida de datos, no sabrán si la persona a la que están entrevistando es un caso o un control.
- Se realizarán reuniones bimensuales entre los miembros del EI para que exista una buena comunicación, aspecto fundamental en cualquier estudio de investigación.
- Previo al inicio del estudio se realizará una fase de preparación del mismo que conlleva la formación exhaustiva de los miembros del EI en todas y cada una de las fases del estudio, especialmente en la entrevista, recogida de datos y manejo del CRDe. Este CRDe tendrá un sistema de alarmas y de control de la calidad de los datos para evitar sesgos durante la recogida de datos.
- En el caso de que no se obtuviera toda la información necesaria mediante la entrevista, se consultará la Historia Clínica Electrónica de la paciente con el fin de obtener la máxima información posible y evitar pérdidas de información.

PLAN DE TRABAJO

FASE 1. Programa de formación de los investigadores:

Actividad 1. Formar específicamente sobre todas las fases del estudio, fases de reclutamiento de los pacientes y la recogida de datos. Mes 1. Elena Martín Glez. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

Actividad 2. Proporcionar el material necesario para el desarrollo del estudio. Mes 1. Elena Martín Glez. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

Actividad 3. Realizar el Equipo Investigador reuniones bimensuales. Durante todo el proyecto. Equipo Investigador. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

FASE 2. Prueba piloto:

Actividad 4. Realizar una prueba piloto con un grupo de 10 sujetos. Mes 2. Elena Martín Glez. e Investigador 2 y 3. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

Actividad 5. Elaborar la versión definitiva del protocolo de investigación teniendo en cuenta las dificultades halladas durante la prueba piloto. Mes 3. Elena Martín Glez. e Investigador 4 y 5. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

FASE 3. Reclutamiento de los sujetos de estudio:

Actividad 6. Reclutar los casos mediante el registro de cáncer de cada Comunidad Autónoma. Mes 4 y 5. Equipo Investigador. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

Actividad 7. Reclutar los controles mediante la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria de cada Comunidad Autónoma. Mes 4 y 5. Equipo Investigador.

Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

FASE 4. Selección de los sujetos de estudio:

Actividad 8. Comprobar los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes reclutados mediante llamada telefónica y así obtener la población definitiva. Mes 6 y 7. Equipo Investigador. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

Actividad 9. Explicar el estudio e invitar a participar en él a los sujetos seleccionados, y si accede citarles para la fase de recogida de datos y firma del Consentimiento Informado. Mes 6 y 7. Equipo Investigador. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

FASE 5. Inclusión de los sujetos de estudio y recogida de datos:

Actividad 10. Entregar en el primer contacto con el paciente la hoja de información del estudio (Anexo 3) y pedir firmar el Consentimiento Informado (Anexo 4). Mes 7-15. Equipo Investigador.

Actividad 11. Reclutar los datos y recoger todas las variables del estudio en la entrevista individualizada mediante el cuaderno de recogida de datos (Anexo 4) mediante una entrevista personal con el paciente. Mes 8-15. Equipo Investigador.

Actividad 12: Consultar la Historia Clínica Electrónica de la paciente con el fin de obtener la máxima información posible. Mes 15-17. Equipo Investigador.

FASE 6. Análisis de los datos y difusión de los resultados:

Actividad 13. Analizar los datos obtenidos a través del programa SPSS con la versión más actualizada en el momento en que se vaya a desarrollar. Mes 18-20. Elena Martín Glez. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

Actividad 14. Elaborar el informe final. Mes 21-23. Elena Martín Glez. e Investigador 6 y 7. Escuela Universitaria de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la Universidad de Salamanca.

Actividad 15. Hacer difusión de los resultados en diferentes escenarios científicos nacionales o internacionales de impacto clínico como Investén- Iscii y bibliométrico como BioMed Central y diversos artículos. Mes 24-30. Equipo Investigador.

El desarrollo del plan de trabajo de este estudio con sus actividades correspondientes y el investigador que las realiza en el tiempo y lugar determinados se encuentran resumidas en la tabla del plan de trabajo en el Anexo 5.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007 Dec;8(12):1065-6. Pubmed PMID: 19271347

² Cáncer de ovario [Internet]. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer; 2014 [citado el 3 Marzo 2014]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeovario/Paginas/cancerdeovario.aspx>

³ World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Pathology&Genetics.* 4^a ed. Lyon. Tavassoéli, FA, Devilee. 2003.

⁴ Markman M. Cánceres ginecológicos. En: Goldman L, Schafer A. *Cecil Tratado de Medicina Interna.* Vol.1. 24a ed. Barcelona: Elsevier; 2013. P1321-1325

⁵ Ovarian Cancer [Internet]. Georgia Headquartered in Atlanta: American Cancer Society; 2014 [citado el 3 Marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002317-pdf.pdf>

⁶ Franco E.L. Ovarian Cancer and Body Size: Individual Participant Meta-Analysis Including 25.157 Women with Ovarian Cancer from 47 Epidemiological Studies. *PLoS Medicine.* 2012;9(4): e1001200.

⁷ Ovarian Cancer [Internet]. EEUU: Instituto Nacional del Cancer de los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU; 2014. [citado el 4 Marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario>

⁸ Rana S, Mahmood S. Circadian rhythm and its role in malignancy. *J Circadian Rhythms.* 2010 Mar 31;8:3. doi: 10.1186/1740-3391-8-3. Pubmed PMID: 20353609

- ⁹ Haus E, Smolensky M. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*. 2013; 14:273-284. Pubmed PMID: 23137527
- ¹⁰ Izu M, Antunes E, Cavalcanti G, Rosa Z. Trabalho noturno como factor de risco na carcinogenese. *Cienc. enferm. Scielo*. 2011; 17(3): 83-95.
- ¹¹ Keith LG, Oleszczuk JJ, Laguens M: Circadian rhythm chaos: a new breast cancer marker. *Int J Fertil Womens Med*. 2001, 46:238-247. Pubmed PMID: 11720196
- ¹² Frietschi L, Glass D.C, Heyworth J.S, Aronson K, Girshk J, Grundy A, Erren T.C. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Medical Hypotheses*. 2011; 77:430-436. Pubmed PMID: 21723672
- ¹³ Blask D.E. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Medicine Reviews*. 2009; 13:257-264. Pubmed PMID: 19095474
- ¹⁴ Pushkala K, Gupta PD. Prevalence of breast cancer in menopausal blind women. *IJMMS*. 2009, 1:425-431.
- ¹⁵ Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in etiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978;2(8094):814-6. Pubmed PMID: 81365
- ¹⁶ Carter B, Diver R, Hildebrand J, Patel A, Gapstur M. Circadian Disruption and Fatal Ovarian Cancer. *American Journal of Preventive Medicine* 2014;46(3S1):S34-S41. Pubmed PMID: 24512929
- ¹⁷ Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer - considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scandinavian Journal of Work, Environment&Health*. 2010; 36:163-179. Pubmed PMID: 20126969

¹⁸ Bhatti P, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Rossing MA. Nightshift work and risk of ovarian cancer. *Occupational Environmental Medicine*. 2013;70:231–237. Pubmed PMID: 23343856

¹⁹ Gago Lopez M.M, Otero López C, Calvo Alonso J, Carracedo Martín R, Bouzada Rodríguez A.L, Otero Lopez A. El trabajo a turnos. Una realidad en la vida y la salud de las enfermeras. *NURE Inv*. May-jun 2013;10:64-87.

²⁰ Slack R, Young C, Rushton L. Occupational cancer in Britain. *British Journal of Cancer*. Jun 19, 2012; 107(Suppl 1): S27–S32. Pubmed PMID: 22710675

²¹ Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm M.L, Ojajarvi A, Orsini N, Costa G, Neuvonen K. Night shift work and breast cancer - a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Work, Environment&Health*. 2013; 39(5):431-477. Pubmed PMID: 23804277

²² Poole E, Schermhammer E, Tworoger S. Rotating night shift work and risk of ovarian cancer. *CancerEpidemiologyBiomarkers&Prevention*. 2011;20:934-938. Pubmed PMID: 21467237

²³ Martín J, M^a Díaz E, Rubio S, Luceño L. Tolerancia a los turnos de trabajo: adaptación al castellano de dos cuestionarios indicadores de hábitos de sueño y tipología circadiana. *Dialnet*. 2008; Vol. 7, (2):155-183.

²⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *GacSanit*. 2008;22(2):144-50. Pubmed PMID: 18420014

ANEXOS

Anexo 1. CUESTIONARIO DE TIPOLOGÍA CIRCADIANA

1. ¿Cómo de fácil le resulta dar cortas cabezadas a diferentes momentos del día?
Extremadamente fácil 1 2 3 4 5 Extremadamente Difícil
2. Si ha estado hasta muy tarde en una fiesta, ¿cómo de fácil le resulta dormirse a la mañana siguiente si no hay nada que se lo impida?
Extremadamente fácil 1 2 3 4 5 Extremadamente Difícil
3. Después de haberse acostado tarde durante varias noches seguidas, ¿le resulta muy difícil irse a dormir temprano para tratar de recuperar el ritmo de sueño?
Extremadamente fácil 1 2 3 4 5 Extremadamente Difícil
4. ¿Tiene usted períodos, por ejemplo, varias noches seguidas, en los que encuentra muy difícil dormirse?
Casi nunca 1 2 3 4 5 Frecuentemente
5. ¿En qué medida le resulta fácil dormir durante el día si tiene que hacerlo?
Extremadamente fácil 1 2 3 4 5 Extremadamente Difícil
6. ¿Suele acostarse y levantarse a una hora fija aunque no tenga la obligación de hacerlo?
Nunca 1 2 3 4 5 Siempre
7. ¿En qué medida prefiere hacer sus comidas a horas regulares?
Ninguna preferencia 1 2 3 4 5 Marcada preferencia
8. Cuando está fuera de vacaciones, ¿en qué medida mantiene sus horarios normales de acostarse y levantarse?
Muy diferentes 1 2 3 4 5 Exactamente los mismos

9. Si ha dormido poco una noche, ¿se siente adormilado al día siguiente?
Mucho 1 2 3 4 5 Muy poco
10. ¿Encuentra usted mucha diferencia en su trabajo cuando lo realiza en distintos momentos del día o de la noche?
Mucha diferencia 1 2 3 4 5 Muy poca diferencia
11. ¿Es usted de esa clase de personas que puede prescindir fácilmente de una noche de sueño?
Definitivamente no 1 2 3 4 5 Definitivamente sí
12. Si se despertó a una hora poco frecuente, ¿puede “despertarse” en buenas condiciones y hacer cualquier cosa que tenga que hacer?
Con gran dificultad 1 2 3 4 5 Muy fácilmente
13. Si tiene algo importante que hacer pero se siente muy adormilado, ¿puede vencer esa somnolencia?
Con gran dificultad 1 2 3 4 5 Muy fácilmente
14. ¿Se recupera fácilmente si trasnocha?
Difícilmente 1 2 3 4 5 Fácilmente
15. ¿Cómo reacciona cuando debe trabajar de forma intermitente durante el día o durante la noche?
En parte lo disfruto 1 2 3 4 5 En parte lo aborrezco
16. ¿Es usted de esa clase de personas que siente más vitalidad durante la mitad del día que a primera hora de la mañana o a última hora de la noche?
Definitivamente no 1 2 3 4 5 Definitivamente sí
17. Si no tiene despertador, ¿puede “llamarse a sí mismo” a una hora determinada para levantarse?
Casi nunca 1 2 3 4 5 Frecuentemente

18. ¿Le resulta fácil levantarse muy temprano por la mañana si, por ejemplo, va a salir de vacaciones?

Extremadamente fácil 1 2 3 4 5 Extremadamente Difícil

19. Cuando se ha levantado a una hora regular fija durante varios días, ¿comienza a despertarse justo antes de que suene el despertador?

Casi nunca 1 2 3 4 5 Frecuentemente

Fuente de información: Martín J, M^a Díaz E, Rubio S, Luceño L. Tolerancia a los turnos de trabajo: adaptación al castellano de dos cuestionarios indicadores de hábitos de sueño y tipología circadiana. Dialnet. 2008; Vol. 7, (2):155-183.

Anexo 2. HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO TURNOS DE NOCHE Y CÁNCER DE OVARIO.

HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO LOS EFECTOS DE LA TURNICIDAD
SOBRE LA SALUD DE LAS MUJERES

Objetivo del estudio: Evaluar la turnicidad y los efectos sobre la salud de las mujeres.

Desarrollo del estudio:

Para conocer los resultados de la turnicidad y los efectos sobre la salud de las mujeres, estamos llevando a cabo un estudio a nivel nacional en el que se recogerá información acerca de los participantes.

Si usted participa en el estudio se le realizará una entrevista personalizada mediante la que se recogerá la información ginecoobstétrica y su vida laboral.

Se seguirá un protocolo diseñado por el equipo investigador y que ha sido supervisado por un comité científico y un comité ético. Este protocolo consiste en obtener la información necesaria para el estudio a través de una entrevista personal y posteriormente se llevará a cabo un análisis estadístico. No está incluido ningún tipo de prueba cruenta, ni desplazamientos fuera de su zona, ni actividad que se aparte de la atención sanitaria que recibe habitualmente.

Todos los datos recogidos sobre su participación en el estudio serán considerados confidenciales. En las listas de trabajo solamente constará el número que se le haya asignado en el estudio. En el informe final del estudio o en caso de comunicar estos resultados a la comunidad científica se mantendrá su identidad en el anonimato. Se informará tal y como se prevé en el artículo 5 de la Ley Orgánica 5/1992, de regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal, de que estos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que asisten a los participantes del estudio de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y en cualquier momento usted puede usted retirarse del mismo. En caso de que decidiera abandonar el estudio no tendrá ningún tipo de consecuencia sobre la asistencia que recibe.

Este estudio no prevé dar ningún tipo de compensación económica.

Investigadores del estudio:

Si tiene alguna duda sobre el estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información puede llamar al teléfono.....

Una vez leída la información y habiendo resuelto las dudas que puedan haberse planteado, en caso de que quiera participar en el estudio habrá de firmar el consentimiento informado.

Anexo 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO TURNOS DE NOCHE Y CÁNCER DE OVARIO.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO LOS EFECTOS DE LA TURNICIDAD SOBRE LA SALUD DE LAS MUJERES

Yo..... (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que me han dado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con..... (nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mi atención médica.

Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio en el día de hoy.

En.....el.....de.....del 201...

.....
Nombre y apellidos del participante

Firma

Fecha

.....
Nombre y apellidos del investigador

Firma

Fecha

Anexo 4. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

SUJETO DE ESTUDIO NÚMERO

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS:

Fecha de nacimiento ____/____/____

Lugar de residencia: ____

Profesión: ____

Estudios finalizados: Ninguno Primarios Secundarios Universitarios

Raza: Caucásica Negra Otra

CÁNCER DE OVARIO:

Sí

Tumores epiteliales

Seroso

Mucinoso

Endometroide

Células Claras

Células de Transición

Tumores de células germinales

Tumores de de los cordones sexuales o del estroma

No

TURNO DE NOCHE:

Nunca

- Menos de la mitad de los días de la semana
- Al menos la mitad de los días de la semana
- Siempre

TIEMPO TRABAJADO EN TURNO DE NOCHE:

$$\left(\frac{\text{Total de meses en activo en un trabajo.}}{\text{Total de meses en activo en un trabajo.}} \times 4.3 \times \frac{\text{Total de horas trabajadas por semana en ese trabajo.}}{\text{Total de horas trabajadas por semana en ese trabajo.}} \times \frac{\text{Fracción de tiempo empleado en hacer turnos de noche en ese trabajo.}}{\text{Fracción de tiempo empleado en hacer turnos de noche en ese trabajo.}} \right) / 2080 \text{ h. trabajadas/año}$$

Total tiempo trabajado en turno de noche: _____ horas

IMC: kg / m² =

EN RELACIÓN AL CÁNCER DE OVARIO:

Fecha del diagnóstico del cáncer de ovario: ____/____/____

Antecedentes familiares de cáncer de ovario: Sí No

Antecedentes familiares de cáncer de mama: Sí No

Edad de la menarquia: <12años 12-13años >13años

Regularidad menstrual: Regular Irregular

Estado menopáusico: Premenopausia Menopausia Postmenopausia

Edad de la menopausia: <50años ≥50años

Uso de terapia hormonal sustitutiva: No Sí N° de años _____

Uso de anticonceptivos orales: No Sí N° de años _____

Número de embarazos a término: 0 1 2 ≥ 3

Edad del primer parto: <25 años ≥ 25 años

Tiempo de lactancia materna: Nunca ≤ 6 meses 7-11 meses

12-17 meses ≥ 18 meses

Ligadura de trompas: Sí No

Ejercicio físico: Nunca Leve Moderado Intenso

Fumadora: Nunca fumadora Exfumadora En deshabituación Fumadora

Consumo de alcohol: N° de gramos/día=_____

Exposición a irradiación pélvica: - n° de radiografías abdominales

- n° de TAC abdominal

Patrón (test de tipología circadiana, anexo 1): Vespertino Matutino

Anexo 5. PLAN DE TRABAJO.

Nº DE ACTIVIDAD	ACTIVIDAD	REALIZADA POR	MES	LUGAR
1	Formar al Equipo Investigador.	Elena Martín Glez.	1	E.U.E de Ávila.
2	Proporcionar material necesario al Equipo Investigador.	Elena Martín Glez.	1	E.U.E de Ávila
3	Realizar reuniones con el Equipo Investigador.	Equipo Investigador.	Cada 2	E.U.E de Ávila
4	Realizar prueba piloto.	Elena Martín Glez. e Investigador 2 y 3.	2	E.U.E de Ávila
5	Elaborar versión definitiva del protocolo de investigación.	Elena Martín Glez. e Investigador 5 y 5.	3	E.U.E de Ávila.
6	Reclutar los casos.	Equipo investigador.	4-5	E.U.E de Ávila.
7	Reclutar los controles.	Equipo investigador.	4-5	E.U.E de Ávila
8	Comprobar los criterios de inclusión y exclusión y obtener la población definitiva.	Equipo investigador.	6-7	E.U.E de Ávila.
9	Explicar e invitar a participar en el estudio y si acceden citarles para la recogida de datos y firma del Consentimiento Informado.	Equipo investigador.	6-7	E.U.E de Ávila.
10	Entregar la hoja de información del estudio y pedir firmar el Consentimiento Informado.	Equipo Investigador.	8-15	Lugar a determinar.
11	Reclutar los datos y recoger las variables del estudio mediante el cuaderno de recogida de datos.	Equipo investigador.	7-15	Lugar a determinar.
12	Consultar la Hª Clínica Electrónica.	Equipo Investigador.	15-17	Lugar a determinar.
13	Analizar los datos.	Elena Martín Glez.	18-20	E.U.E de Ávila.
14	Elaborar el informe final.	Elena Martín Glez. e Investigador 6 y 7.	21-23	E.U.E de Ávila.
15	Difusión de los resultados en diferentes escenarios científicos.	Equipo Investigador.	24-30	Escenarios científicos nacionales e internacionales (Investen-Iscii, BioMed, artículos).