

18-11-2011

INSTITUTO
NACIONAL
DE SALUD
PUBLICA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
DENSIDAD MAMARIA, BARRERAS
INSTITUCIONALES PARA LA
CLASIFICACIÓN HISTOQUÍMICA DE
TUMORES Y DESCRIPCIÓN DE LA
MORTALIDAD A 4 AÑOS DE
SEGUIMIENTO



**Informe Final | Ruy López Ridauro, Rubén López Molina,
Rocío Santoyo Vistrain**

Contenido

Siglas y acrónimos	2
1. Antecedentes	3
1.1 Detección y Diagnóstico del Cáncer de Mama en México	3
1.2 Características del Proyecto ESMaestras	3
1.2. Avance del proyecto ESMaestras	5
2. Objetivos	9
3. Metodología.....	10
3.1 Evaluar factores de riesgo asociados a la densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física y síndrome metabólico	10
3.2 Barreras para la clasificación histoquímica del cáncer de mama.	11
3.3 Evaluar las causas de mortalidad de las maestras incluidas en la cohorte a 4 años de seguimiento.....	12
4. Resultados	13
4.1. Evaluar factores de riesgo asociados a la densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física y síndrome metabólico	13
4.2 Barreras para la clasificación histoquímica del cáncer de mama. (Resultados).....	21
4.3. Evaluar las causas de mortalidad de las maestras incluidas en la cohorte a 4 años de seguimiento. (Resultados).....	21
5. Conclusiones.....	24
ANEXOS.	26
REFERENCIAS.....	27

Siglas y acrónimos

CNEGySR	Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
ESMaestras	Estudio de Seguimiento de la Salud de las Maestras
CISP	Centro de Investigación en Salud Poblacional
CINyS	Centro de Investigación en Nutrición y Salud

1. Antecedentes

1.1 Detección y Diagnóstico del Cáncer de Mama en México

En el ámbito mundial, el Cáncer de Mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en la mujer, con alrededor de 1.38 millones de casos nuevos diagnosticados hasta el año 2008; esto es el 23% de todos los cánceres de nuevo diagnóstico.(Globocan, IARC, 2008)(1)

Esta patología se ha convertido en un apremiante problema de salud pública, patente a partir de las últimas décadas del siglo pasado y secundario al envejecimiento de la población femenina y a la adopción de costumbres poco saludables, la llamada "occidentalización" del estilo de vida.(González-robledo LM, 2012)(2) La incidencia es de más de un millón de casos nuevos, de los cuales aproximadamente la mitad ocurren en países desarrollados.(Sánchez-Zamorano LM, 2011)(3)

En México, se observa una tendencia ascendente, de manera que a partir del 2006, el CaMa desplazó del primer lugar al cáncer cervicouterino como la principal causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres mayores de 25 años de edad. (Knaul FM, 2008) (SSA, DGE, 2006) (4, 5)

La tasa de mortalidad en 2007 fue de 16.3 fallecimientos por 100 mil mujeres de 25 años y más de edad, (Datos procesados en el CNEGySR a partir de bases de defunciones, INEGI, 2007). Cuando se desagrega esta cifra por grupos de edad, se observa que en el grupo de 40 a 44 años, la tasa se situó en 13.0 muertes por 100 000 mujeres, mientras que en el grupo de 50 a 54 años, la tasa fue de casi el doble, 26.0 y para las mujeres de 55 a 59 años, de 36.2 muertes por el mismo denominador. Desafortunadamente, las tendencias indican que la mortalidad por este padecimiento se incrementará en el futuro, por lo que es de vital importancia unir esfuerzos entre las diferentes instituciones del sector salud y aplicar acciones inmediatas, además de efectivas, para lograr el control de este padecimiento.(SSA, DGE, 2008)(6)

1.2 Características del Proyecto ESMaestras

El Centro de Investigación en Salud Poblacional (CISP) a través de la Unidad de Investigación en Diabetes y Riesgo Cardiovascular y en colaboración con el Centro de Investigación en Nutrición y Salud (CINyS), desarrolla un estudio epidemiológico longitudinal a gran escala llamado "Estudio de Seguimiento la Salud de las Maestras (ESMaestras)" el cual tiene como objetivo, generar evidencia científica sólida sobre los factores de riesgo que determinan el desarrollo de enfermedades crónicas tales como cáncer de mama, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades son las principales causas de mortalidad y morbilidad de las mujeres adultas en México y representa la mayor carga de enfermedad tanto en costos como en calidad de vida. Con

la información de este proyecto, se refuerza la capacidad del CISP para cumplir con su misión al aportar, desde una perspectiva de género, información sobre los determinantes del proceso de salud enfermedad y su traducción para apoyar a los tomadores de decisión en la generación y/o modificación de política pública en salud que busque mejorar las condiciones de salud de nuestra población. El interés principal del proyecto está enfocado en factores del estilo de vida modificables (por ejemplo, dieta y actividad física) además de los factores genéticos que explican la susceptibilidad a este tipo de enfermedades en los mexicanos.

La **Primera Etapa** del estudio inicio en el 2006, con el envío de cuestionarios a maestras de los Estados de Veracruz y Jalisco. Obtuvimos una muy buena respuesta, **27,890 maestras** decidieron participar. Con los cuestionarios respondidos se realizó la lectura óptica y se obtuvo una base de datos, la cual se validó y se realizaron análisis preliminares. Esta etapa fue posible, gracias a múltiples financiamientos obtenidos de agencias Nacionales (CONACYT, Secretaría de Salud, Avon) y Extranjeras (American Institute for Cancer Research). En la **Segunda Etapa**, durante 2008 y 2009 el estudio se amplió y ahora incluye además a maestras de Baja California, Durango, Distrito Federal, Hidalgo, Guanajuato, Estado de México, Nuevo León, Sonora y Yucatán. Lo anterior con el apoyo del CNEGySR. En 2010, se extendió a Chiapas con el apoyo de Avon. El estudio cuenta el **día de hoy con 116,623 participantes**.

El estudio se basa en el diseño y envío de cuestionarios de lectura óptica cada dos o tres años, los cuales se acompañan de un **Boletín de Salud** que se obsequia a las participantes en agradecimiento a su participación. Este boletín contiene información y tips para una vida más saludable y avances del estudio.

Por otra parte, se incluye la organización y desarrollo de **trabajo de campo** en una submuestra donde se recolecta información clínica de diversa índole (mamografías, espirometría, electrocardiografía, antropometría completa, densitometría, etc). Esta actividad se denomina **Jornadas de Salud** y se han realizado en a alrededor de **4,500 maestras** de los Estados de Jalisco, Veracruz, Hidalgo y Distrito Federal.

Además, se tienen planeado la recolección de **muestras biológicas** al menos del 70% de las maestras participantes, para integrar un banco de biológicos, lo que permitirá la exploración a mayor profundidad de los mecanismos que explican el riesgo de estas enfermedades y los posibles blancos terapéuticos para dirigir las intervenciones. Esta clase de estudio han sido muy influyentes en países desarrollados, pero en países en vías de desarrollo son muy escasos y el proyecto ESMaestras es el pionero y actualmente el único en su magnitud en México y otros países de la región.

El envío de los cuestionarios a las participantes se hace a través del Programa de Carrera Magisterial, con quienes se han venido firmando convenios de colaboración en cada uno de los Estados.

Estados	Maestras adherentes a la cohorte ES	Maestras a 2010
02 Baja California	4,671	
07 Chiapas	10,679	
09 Distrito Federal	17,324	
10 Durango	4,560	
11 Guanajuato	12,514	
13 Hidalgo	7,214	
14 Jalisco	11,378	
15 México	7,873	
19 Nuevo León	5,724	
26 Sonora	5,307	
30 Veracruz total	26,628	
31 Yucatán	2,751	
TOTAL	116,623	

1.2. Avance del proyecto ES

Como respuesta al envío en 2008 del Cuestionario Basal a 10 Estados (Baja California, Chiapas, Distrito Federal, Durango, Hidalgo, Guanajuato, Jalisco, Nuevo León, Sonora y Yucatán) y de seguimiento a Jalisco y Veracruz, se obtuvo la respuesta de 116, 623 maestras que aceptaron participar o continuar participando, lo que significó una tasa de respuesta del 62%. Con base en esta respuesta, de enero a abril del 2011, se hizo un segundo gran envío a todas las aceptantes del Cuestionario ES

Maestras 2011 y de abril a julio recibimos más cuestionarios contestados. **(Anexo 1 Cuestionario ES** Maestras 2011). Asimismo, fue necesario organizar la 3ª. Reunión de Carrera Magisterial – ES

Maestras, el 6 de diciembre del 2010 a efecto de planear dicho envío y devolución de los cuestionarios por cada Estado. Esta reunión es de suma importancia dado que los Coordinadores de Carrera Magisterial son los intermediarios entre el equipo ES

Maestras y las maestras participantes. A través de sus enlaces se hizo la distribución de los cuestionarios a las regiones, de ahí a las zonas educativas y de éstas a las Escuelas de los niveles de educación básica: educación inicial, preescolar, primaria, secundarias, educación indígena, educación especial, educación para adultos y educación física. **(Anexo 2 Minuta 3ª. Reunión de Coordinadores de Carrera Magisterial - INSP)**. También, se diseñó una presentación para la capacitación del personal que participaría en la distribución. Así como, para informar a las maestras sobre este segundo gran envío, los cambios al cuestionarios, cómo llenarlo y cómo y en

qué sobres se debería devolver. (**Anexo 3 Proceso del envío y devolución del Cuestionario 2011**).

Este segundo gran envío a toda la cohorte implicó la actualización de datos de las maestras participantes, ya que algunas cambiaron de centro laboral, se jubilaron, renunciaron e incluso, aunque muy pocas, fallecieron. Ante esta situación se plantearon dos tipos de envío: un gran grupo de maestras 109,162, es decir, la mayoría, permanecen activas en el Programa de Carrera Magisterial, por lo tanto los cuestionarios se enviaron y devolvieron mediante los enlaces de dicho Programa. El resto, una minoría, es decir 7,352 se enviaron y se espera lo devuelvan, mediante correo postal pre-pagado que corresponden a las jubiladas o dadas de baja por algún motivo. Se tienen registrados 109 decesos y se les enviará a familiares de las ex participantes, una carta de pésame y un cuestionario complementario para conocer las causas de la muerte.

1.2.1 Tasa de respuesta del envío del Cuestionario ESMaestras 2011.

A continuación se presenta el cuadro que resume el envío y la devolución de los cuestionarios de maestras que se mantienen activas en el Programa de Carrera Magisterial y por tanto, los Cuestionarios se enviaron a través de ellos. Las cifras relativas a la devolución se muestran de manera parcial pues se está en proceso de revisión y registro. A la fecha se tiene una tasa de respuesta de 59%, la cual fluctúa del 48% en Jalisco y Veracruz al 75% en Nuevo León.

Cuadro 1. ESMaestras: Tasa de Respuesta de los Cuestionarios 2011.

Estados	ENVIADOS	CUESTIONARIOS DEVUELTOS	
	<i>Por Carrera Magisterial</i>	<i>CONTESTADOS</i>	<i>% Respuesta</i>
Baja California	4,490	2949	66%
Chiapas	10,679	8309	78%
Distrito Federal	15,690	10415	66%
Durango	3,948	2885	73%
Guanajuato	11,803	8140	69%
Hidalgo	6,902	4343	63%
Jalisco total	10,244	4885	48%
México	7,789	5770	74%
Nuevo León	5,216	3924	75%
Sonora	5,092	2645	52%
Veracruz total	24,681	11875	48%
Yucatán	2,628	1354	52%
TOTAL	109162	67494	62%

Al momento de escribir este protocolo se continúa con el registro de cuestionarios recibidos y la lectura óptica de los mismos.

1.2.2 Estrategias para aumentar la tasa de respuesta del Cuestionario 2011.

A continuación se muestra el cuadro 2, el cual complementa el cuadro 1, pero ahora con las maestras que no respondieron el cuestionario, la cual muestra una tasa de no respuesta del 41%, en un rango del 52% en Veracruz y 25% Nuevo León. Ésta será una tarea prioritaria para el 2012: reducir la no respuesta y aumentar la devolución de cuestionarios contestados. Estos cuestionarios sin responder, se dividen en aquellos que nos devuelven en blanco con nota de no continuar participando, 1,019 del total; por otra parte, aquellas que lo devuelven sin responder, 15,796 y, por último las que no lo han devuelto, 28,328.

Cuadro 2. ES Maestras: Cuestionarios 2011 sin responder

Estados	TOTAL SIN RESPONDER		DEVUELTOS		CUESTIONARIOS NO DEVUELTOS (C)
	Absolutos A+B+C	%	Con nota no seguir participando (A)	SIN RESPONDER (B)	
Baja California	1,541	34%	2	488	1051
Chiapas	2,370	22%	66	317	1987
Distrito Federal	5,275	34%	278	4,108	889
Durango	1,063	27%	1	442	620
Guanajuato	3,663	31%	3	1,870	1790
Hidalgo	2,559	37%	4	847	1708
Jalisco total	5,359	52%	327	2,611	2421
México	2,019	26%	47	1,283	689
Nuevo León	1,292	25%	105	695	492
Sonora	2,447	48%	1	534	1912
Veracruz total	12,806	52%	184	2,218	10404
Yucatán	1,274	48%	1	383	890
TOTAL	41,668	38%	1019	15796	24853

El tratamiento de seguimiento de cada una de ellas será diferente, las que no desean continuar y quienes los devolvieron sin responder, se les está enviando de nuevo el sobre con el Cuestionario solicitando una oportunidad más para el estudio a fin de que lo respondan. A quienes no lo han devuelto, se les está mandando una carta, recordándoles lo respondan y devuelvan.

Se espera hacer cuatro re-envíos para el 2012 a fin de lograr una tasa de respuesta de al menos el 90%.

1.2.3 Envío de Cuestionarios complementarios de confirmación diagnóstica.

Junto con el envío del Cuestionario ESMaestras 2011, se enviaron cuestionarios complementarios para confirmar determinados diagnósticos (desenlaces) de interés para la salud pública como son de cáncer de mama, cáncer cérvico-uterino, infarto y diabetes. (Anexo 4. Cuestionarios de cáncer de mama; Anexo 5, cuestionario cérvico-uterino; Anexo 6, Cuestionarios sobre Diabetes; Anexo 7 Cuestionario sobre infarto y Anexo 8, Carta de envío de cuestionarios)

De éstos, se presenta a continuación las tasas de respuesta, las cuales se califican de muy buenas, seguramente por la conciencia, de quienes la padecen, de compartir esta información para colaborar en prevenir estos padecimientos: Tasa de respuesta de cáncer de mama 56%, Cérvico-uterino 57%, Infarto 51% y Diabetes 56%, General 56%, la cual es mayor a la tasa de respuesta del Cuestionario 2011, sin contar que aún no se tiene registrado Chiapas.

Con las respuestas a estos cuestionarios, se acudirán a los diferentes Hospitales donde se atienden estos desenlaces, para revisar los expedientes clínicos y obtener, en su caso, la biopsia correspondientes, con autorización de las maestras y profundizar en el análisis de los receptores conjuntamente con el Instituto Nacional de Cancerología.

Cuadro 3. Cuestionarios Complementarios para la Confirmación Diagnóstica.

Tipo de Cuestionario	CaMa			CaCu			Infarto			Diabetes		
	Env.	Dev.	% Resp.	Env.	Dev.	% Resp.	Env.	Dev.	% Resp.	Env.	Dev.	% Resp.
02 Baja California	23	14	61%	73	46	63%	18	11	61%	232	130	56%
07 Chiapas (en proceso)	13	13	100%	79								
09 Distrito Federal	50	27	54%	148	68	46%	26	10	38%	741	358	48%
10 Durango	9	4	44%	56	34	61%	6	4	67%	147	98	67%
11 Guanajuato	30	20	67%	98	58	59%	15	8	53%	529	343	65%
13 Hidalgo	20	16	80%	69	42	61%	16	6	38%	412	243	59%
14 Jalisco total	29	11	38%	119	105	88%	21	18	86%	335	292	87%
15 México	33	21	64%	76	55	72%	22	13	59%	498	325	65%
19 Nuevo León	27	19	70%	25	19	76%	11	6	55%	297	193	65%
26 Sonora	12	5	42%	61	27	44%	14	6	43%	246	96	39%
30 Veracruz total	82	40	49%	191	75	39%	40	13	33%	1276	556	44%
31 Yucatán	7	5	71%	23	8	35%	6	4	67%	119	49	41%
TOTAL	335	195	58%	1018	537	53%	195	99	51%	4832	2683	56%

1.2.4 Envío del Cuestionario 2011 a maestras jubiladas y de baja.

Las mujeres que participan en la cohorte ESMaestras, son maestras inscritas en el Programa de Carrera Magisterial, quienes nos actualizan la información de las maestras y nos permiten enviar y devolver los cuestionarios a través de los enlaces de este programa. Sin embargo, cuando la maestra se jubila, deja de pertenecer a dicho Programa, así como las que renuncian, fallecen o bien cambian de Estado.

En los casos de maestras Jubiladas o dadas de baja, se está enviando el Cuestionario, mediante correo, y se les agrega un sobre de devolución con el porte pre-pagado para que devuelvan el Cuestionario respondido sin mayor problema.

TIPO DE ENVIO Estados	POR CORREO		POR C.Mag.
	Jubiladas y dadas de baja	Fallecidas	Cambio a otros Estados
Baja California *	181	6	4
Chiapas	0		
Distrito Federal	1,134	4	7
Durango *	612	2	
Guanajuato	711	17	13
Hidalgo	312	3	
Jalisco total	1,134	24	
México	84	5	
Nuevo León	327		
Sonora	215	2	6
Veracruz total	1,947	46	14
Yucatán	123		
TOTAL	6,290	109	44

Por la magnitud de los sujetos de investigación incluidos en el estudio y la información tan detallada que se tienen sobre diferentes aspectos de los mismos, el estudio permite abordar un gran número de hipótesis.

2. Objetivos

2.1 Evaluar factores de riesgo asociados a densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física y síndrome metabólico.

2.2 Evaluar las barreras para la clasificación histoquímica del cáncer de mama por medio de una encuesta a laboratorios de patología de los principales hospitales incluidos en el proyecto.

2.3 Evaluar las causas de mortalidad de las Maestras incluidas en la cohorte a 4 años de seguimiento.

3. Metodología

3.1 Evaluar factores de riesgo asociados a la densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física y síndrome metabólico

La densidad mamográfica (DM) está fuertemente relacionada con el riesgo de cáncer de mama (7-10),(11-16) y ha sido propuesto como un marcador intermedio de éste.(9, 17-27) Varias características asociadas al también están relacionados con la DM. Parece que hay una influencia hormonal sobre el porcentaje de densidad evidenciada por la asociación positiva de la DM con el estado de menopausia, edad tardía del primer parto y la nuliparidad y el uso actual de terapia hormonal para la menopausia.(28) Sin embargo, esta influencia hormonal no se ha entendido de manera completa. Mayor peso e índice de masa corporal (IMC) tienen una correlación negativa con la DM y se asocia con un mayor riesgo de en las mujeres posmenopáusicas, pero un menor riesgo en mujeres premenopáusicas.(29) Este resultado sugiere que el IMC y DM son factores de riesgo independientes para que actúan en diferentes cursos.(29) Si bien el IMC actúa a través de los factores relacionados con el estrógeno; la DM actúa a través de factores no-estrógenos que se encuentran bajo investigación. Una línea de evidencia sugiere que el papel del crecimiento de la hormona IGF-1 axis.(29) Datos recientes indican un efecto independiente sobre el riesgo de cáncer de mama, tanto para DM y el plasma de estradiol y testosterona entre mujeres posmenopáusicas. Por otra parte, aunque la DM se asocia con el riesgo de , la evaluación de sus determinantes deben hacerse sobre la base de sus componentes absolutos: área total de tejido denso y el área total de tejido no denso y sobre la base de su relación, ya que es posible que la DM puede ser determinada, en parte, genéticamente.

El objetivo principal de esta propuesta es evaluar los predictores de DM, un factor de riesgo de en la población occidental, tomando ventaja de un gran estudio de cohorte establecido maestras mexicanas, el estudio EsMaestras (n=28,000) representativa de la población mexicana. En 2007, se seleccionó una submuestra de 2,000 mujeres de la cohorte y se obtuvieron datos clínicos y paraclínicos incluyendo información del cuestionario sobre la dieta (con CFA), actividad física y otros factores de estilo de vida, la mamografía, la antropometría y una muestra de sangre. La densidad mamográfica se determinó mediante un método informático estandarizado. Biomarcadores de resistencia a la insulina, micronutrientes, y los niveles de estrógeno se determinarán. Las asociaciones de la dieta y otros factores de estilo de vida y estos biomarcadores con la densidad mamográfica serán evaluados en 400 antes y 400 mujeres posmenopáusicas. Entre 200 mujeres de este grupo, vamos a validar nuestro cuestionario dietético mediante registros de dieta repetidos 1 semana y los biomarcadores nutricionales y nuestro cuestionario de actividad física se evaluará utilizando acelerómetros.

Nuestra propuesta, basada en esta cohorte en curso, proporcionará una mejor comprensión de los factores que influyen en la DM. Teniendo en cuenta la configuración prospectiva de nuestro estudio, y el futuro, mediante la inclusión de la evaluación de la densidad mamográfica en una mayor proporción de la cohorte que permitirá evaluar más a fondo si la asociación entre la DM y observado en otras poblaciones es similar entre las mujeres mexicanas y evaluar los factores que podría modificar esta asociación. La relevancia y los resultados previstos de la dieta, la nutrición y el cáncer serán las asociaciones con densidad mamográfica que son consistentes con nuestro anterior caso-control, los hallazgos podrían ayudar a dirigir las medidas preventivas para el cáncer de mama. Los resultados del estudio de validación serán fundamentales para la interpretación de las asociaciones entre la dieta y densidad mamaria y el cáncer de mama incidente en esta cohorte.

3.2. Barreras para la clasificación histoquímica del cáncer de mama.

Cuando se estudia el cáncer, la determinación del pronóstico es fundamental. Desde el punto de vista de diagnóstico histopatológico, se conoce de tiempo atrás la heterogeneidad del CaMa. Actualmente se utilizan herramientas que clasifican los tumores de mama, que a su vez tienen función pronóstica.

Los factores pronósticos se han definido como variables que pueden explicar la heterogeneidad asociada al curso y al desarrollo de la enfermedad y se relacionan con la supervivencia y las tasas de remisión. Esto permite clasificar a las pacientes en grupos de acuerdo a dichos factores.

Existen varios factores pronósticos como el tamaño del tumor, el tipo, el grado histológico, el estudio clínico, el estudio postquirúrgico y la expresión de los receptores hormonales tumorales de estrógeno (RH).(30) Estos se determinan por medio de inmunohistoquímica en la muestra que se envía a patología; independientemente si proviene de biopsia o escisión quirúrgica.(31)

Consideramos que ésta práctica no es realizada de manera regular y mucho menos de manera sistematizada, es decir, que los laboratorios compartan procedimientos y formatos. Sin embargo, desconocemos hasta el momento la magnitud de ésta práctica y no existe evidencia en México que haya documentado la estandarización de la medición de los RH

La Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama en su punto 8.11, indica que la parte del diagnóstico que se realiza por el anatomopatólogo debe incluir la determinación de receptores hormonales en el tejido tumoral por inmunohistoquímica (estrógeno-progesterona). Así mismo, las guías de práctica clínica, recientemente publicadas por el CENETEC, no mencionan prácticas algunas de estandarización ni

manuales de laboratorios de patología, donde se especifiquen las conductas a seguir en el procesamiento de muestras de pacientes con CaMa.(32)

Como método de creación de evidencia al respecto, se pretende la implementación de una encuesta a los laboratorios del ISSSTE y del IMSS que tienen como derechohabientes a la totalidad de la cohorte. Independientemente que las maestras puedan o acudan a tratamiento médico privado, esto asegura que la muestra total de la cohorte tenga la posibilidad de atenderse en alguna de las instituciones de seguridad social; en otras palabras, las maestras participantes, tienen la misma probabilidad de ser atendidas en alguno de los laboratorios de patología pertenecientes a alguna de las instituciones. El objeto principal es medir y comparar las prácticas reales llevadas a cabo por el personal de patología mediante un cuestionario.

Dada la evidencia de asociaciones diferenciales de factores de riesgo de acuerdo al perfil de RH, será fundamental incluir la determinación de la expresión de estos receptores en todos los casos de cáncer de mama que se confirmen en la cohorte ESMaestras. En la fase de factibilidad (2006), aproximadamente 200 mujeres informaron haber padecido cáncer de mama, lo que definitivamente aumentará con la extensión de la cohorte. De estas maestras con historia de cáncer de mama, ya contamos con al menos 50 aprobaciones para revisión de expediente clínico.

Por lo anterior, es fundamental que durante el seguimiento de una cohorte prospectiva a gran escala, es necesario hacer una confirmación diagnóstica del auto-informe de cáncer de mama.(33)

Los resultados muestran que de la aplicación del cuestionario del estudio 2008, 322 maestras informaron haber sido diagnosticadas por un médico de cáncer de mama y recibir tratamiento. Asimismo, 537 informaron padecer cáncer cérvico-uterino. A estas maestras se les envió un cuestionario para la confirmar el diagnóstico y a continuación se presenta la tasa de respuesta, 56% para cáncer de mama y 57% para cáncer cérvico-uterino. (Ver cuadro 3)

3.3 Evaluar las causas de mortalidad de las maestras incluidas en la cohorte a 4 años de seguimiento.

De las 116,623 maestras adherentes al estudio de cohorte ESMaestras, se hizo una actualización de las bases de datos y se identificaron 109 fallecimientos. Esto es lo que en términos técnicos se conoce como realización de un ejercicio de búsqueda pasiva de registro de mortalidad. Consiste en observar, contar y caracterizar los fallecimientos que se eventualmente ocurran a lo largo de las fases de seguimiento del estudio. Por cada uno de estos fallecimientos se obtendrán variables importantes de localización con fines de investigación científica como lo son: RFC, dirección con localidad, municipio y estado. Además, se solicitará información sobre los certificados médicos de cada caso a la

Dirección General de Estadística de la Secretaría de Salud. Asimismo se enviará una carta pésame y un formato de confirmación de la muerte. Esto ayudará a recabar información complementaria en torno a las causas de cada una de las participantes fallecidas que se hayan logrado identificar. Con esta información se hará una evaluación de las causas de muerte y se asociará a otras variables que se tienen registradas en la base de datos de la cohorte. Este proceso se realizará de manera manual con personal del INSP y la DGEPI.

En ese tenor, una manera de asegurar la calidad de los datos, es complementar los registros que se encuentren con la búsqueda pasiva y activa. Para ello, se utilizará la técnica de recolección de datos conocida como autopsia verbal. Se conoce de un instrumento de autopsia verbal en pacientes con CaMa, pero no se tiene documentada su validación(34). Un instrumento no validado, tiene poca representatividad. Existen algunos cuestionarios en los que el INSP ha colaborado en su elaboración(35). Dada esa experiencia, se pretende validar un instrumento de medición de datos de autopsia verbal en la base de datos de ES Maestras. Así pues, un instrumento validado ofrece consistencia interna en el estudio y permite estandarizar los procesos de recolección de datos. Por otro lado, la extrapolación de los datos a la población en general se produciría con mayor eficacia y validez.

4. Resultados

4.1. Evaluar factores de riesgo asociados a la densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física y síndrome metabólico

Se han realizado análisis puntuales con hipótesis específicas relacionadas principalmente a la ingesta de macro-nutrientes y de factores relacionas al síndrome metabólico con el porcentaje de densidad mamaria. Cada uno de estos análisis se sometieron como resúmenes para la presentación en el 5th. International Workshop on Breast Densitometry and Breast Cancer Risk Assessment, San Francisco, november 2011. A continuación presentamos cada uno de estos análisis con los resultados principales.

4.1.1: Ingesta de carbohidratos, índice glucémico, carga glicémica y densidad mamográfica en mujeres mexicanas.

Antecedentes. La densidad mamográfica es uno de los más fuertes predictores de riesgo de cáncer de mama y se refiere a las variaciones en las características de los tejidos

grasos y epiteliales y estromales de la mama. El tejido graso es radio-lúcido y se ve oscuro en una mamografía, mientras que el epitelio y el estroma son radio-opaco y aparece blanco en una mamografía. Si bien el mecanismo por el cual la densidad mamográfica aumenta el riesgo de cáncer de mama no está claro, la densidad mamográfica del tejido se considera que refleja la proliferación epitelial y fibrosis del estroma en respuesta a factores de crecimiento. Los estudios epidemiológicos sugieren que las mujeres con tejido denso en más de un 60-75% de la mama tienen un riesgo cuatro veces a seis veces mayor de desarrollar cáncer de mama que son los que no tienen tejido denso y que la alta densidad mamográfica puede dar cuenta de un 30% de los casos de cáncer de mama.

Objetivo. Examinar las asociaciones entre la ingesta de hidratos de carbono, el índice glucémico (IG), la carga glucémica (CG) y la densidad mamográfica en una cohorte de mujeres mexicanas.

Se realizó un análisis transversal en 803 mujeres premenopáusicas y 464 mujeres posmenopáusicas sin antecedentes de cáncer durante las "Jornadas" (Cuadro 1).

- La dieta fue evaluada por un cuestionario de frecuencia de alimentos de 137 preguntas. La CG de la dieta se calculó sumando el valor del IG para cada alimento, multiplicado por la cantidad de hidratos de carbono contenidos en ese alimento. El IG global de cada participante se calculó dividiendo la CG por la ingesta total de carbohidratos.
- Se midió el porcentaje de densidad de la mama izquierda en la mamografía cráneo-caudal utilizando un método asistido por computadora.
- Se utilizó la regresión lineal multivariable para cuantificar la asociación del porcentaje de densidad por quintil de energía ajustando por el consumo de hidratos de carbono (Cuadro 2 y 3).

Resultados:

Cuadro 1. Características de la población de estudio

	Premenopáusicas (n=803)	Postmenopáusicas (n=464)
Característica	Media (rango) o n (%)	Media (rango) o n (%)
Estado		
Jalisco	459 (57.2)	164 (35.3)
Veracruz	344 (42.8)	300 (64.7)
Edad al momento de la mamografía	43.4 (35.8-65.8)	53.1 (36.5-69.7)
IMC	28.2 (17.2-55.6)	29.1 (15.9-48.4)
<22	69 (8.7)	24 (5.2)
22-<25	173 (21.8)	73 (15.9)
25-<30	313 (39.4)	201 (43.9)
>30	239 (30.1)	160 (34.9)
Uso de anticonceptivos orales		
Alguna vez	409 (50.9)	233 (50.2)
Nunca	394 (49.1)	231 (49.8)
Paridad y edad al momento del primer parto (EMPP)		
Nulíparas	86 (11.5)	47 (10.9)
EMPP <25 años/1-2 hijos	149 (19.9)	69 (16.0)
EMPP 25-29 años/1-2 hijos	135 (18.0)	74 (17.2)
EMPP ≥30 años/1-2 hijos	88 (11.7)	56 (13.0)
EMPP <25 años/≥3 hijos	198 (26.4)	124 (28.8)
EMPP ≥25 años/≥3 hijos	94 (12.5)	60 (14.0)
Tabaquismo (33 observaciones perdidas)		
Nunca	509 (65.4)	299 (63.4)
Fumaban, actualmente no fuman	183 (23.5)	96 (21.1)
Actualmente fumo	86 (11.1)	71 (15.6)
Historia familiar de cáncer de mama	36 (4.5)	29 (6.3)
Historia familiar de enfermedad benigna de mama	118 (14.7)	57 (12.3)

Cuadro 2. Diferencia en el porcentaje de densidad mamaria [Coeficiente β (Intervalo de confianza del 95%)] estratificado por quintil de dieta e *ingesta de nutrientes en mujeres premenopáusicas (n=803).

		Quintiles					P de tende ncia
Tipo de comida o nutriente		1	2	3	4	5	
Energía total	Mediana de la ingesta (kcal/día)	1154	1506.9	1883.6	2277.1	2859.5	
	Modelo multivariado	Referencia	-0.7 (-3.7, 2.4)	-1.0 (-4.0, 2.1)	-0.6 (-3.7, 2.6)	-0.7 (-3.8, 2.4)	0.74
Carbohidratos	Mediana de la ingesta (gramos/día)	188.0	225.1	245.3	264.3	296.5	
	Modelo multivariado	Referencia	-0.9 (-4.0, 2.3)	-1.6 (-4.7, 1.6)	1.5 (-1.8, 4.7)	-1.4 (-4.4, 1.7)	0.72
Carga glicémica	Mediana	68.2	94.4	108.0	122.0	148.7	
	Modelo multivariado	Referencia	-1.5 (-4.7, 1.7)	-0.4 (-3.6, 2.8)	-1.4 (-4.6, 1.9)	-0.6 (-3.8, 2.5)	0.78
Índice glicémico	Mediana	34.2	40.8	44.9	49.2	55.2	
	Modelo multivariado	Referencia	0.4 (-2.8, 3.5)	0.4 (-2.7, 3.5)	1.5 (-1.7, 4.6)	0.5 (-2.7, 3.6)	0.60

Modelos multivariados ajustados por estado (Jalisco y Veracruz), edad en el momento de la mamografía (continua), historia de enfermedad benigna de la mama (sí o no), índice de masa corporal (<22 kg/m², 22-<25 kg/m², 25-<30 kg/m², ≥30 kg/m²), ingesta energética total (quintiles).

*Ingesta de nutrientes ajustando por energía total utilizando el método de los residuales.

Prueba de tendencia basada en la mediana de cada valor de los quintiles.

Cuadro 3. Diferencia en el porcentaje de densidad mamaria [Coeficiente β (Intervalo de confianza del 95%)] estratificado por quintil de dieta e *ingesta de nutrientes en mujeres postmenopáusicas (n=464).

		Quintiles					P de tend encia
Tipo de comida o nutriente		1	2	3	4	5	
Energía total	Mediana de la ingesta (kcal/día)	1091.5	1501.4	1882.2	2272.8	2895.6	
	Modelo multivariado	Referencia	-0.8 (-4.6, 3.1)	0.1 (-3.8, 4.0)	1.3 (-2.4, 5.0)	0.4 (-3.4, 4.1)	0.55
Carbohidratos	Mediana de la ingesta (gramos/día)	182.7	223.9	244.3	264.2	297.1	
	Modelo multivariado	Referencia	0.1 (-3.8, 4.0)	-1.0 (-4.9, 3.0)	2.6 (-1.1, 6.2)	1.4 (-2.4, 5.2)	0.26
Carga glicémica	Mediana	70.2	93.5	106.8	123.4	148.5	
	Modelo multivariado	Referencia	0.9 (-2.9, 4.7)	0.2 (-3.6, 4.1)	3.1 (-0.6, 6.9)	1.3 (-2.4, 5.1)	0.27
Índice glicémico	Mediana	34.5	40.3	45	49.3	56.6	
	Modelo multivariado	Referencia	2.5 (-1.2, 6.2)	2.6 (-1.1, 6.4)	1.3 (-2.4, 5.0)	2.0 (-1.7, 5.8)	0.60

Modelos multivariados ajustados por estado (Jalisco y Veracruz), edad en el momento de la mamografía (continua), historia de enfermedad benigna de la mama (si o no), índice de masa corporal (<22 kg/m², 22-25 kg/m², 25-30 kg/m², ≥30 kg/m²), ingesta energética total (quintiles).

*Ingesta de nutrientes ajustando por energía total utilizando el método de los residuales.

Prueba de tendencia basada en la mediana de cada valor de los quintiles.

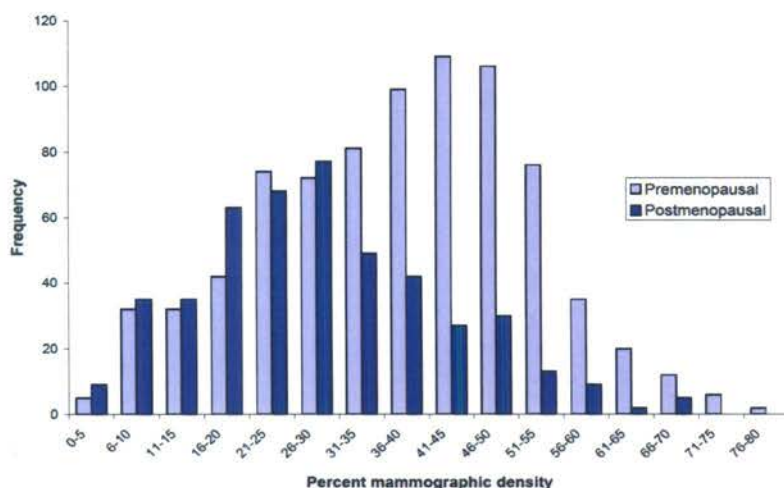


Figura 1. Distribución del porcentaje de densidad mamográfica en la submuestra de participantes de las Jornadas, Cohorte EsMaestras, 2007.

4.1.2: Síndrome Metabólico y la densidad mamográfica en mujeres mexicana premenopáusicas

Este análisis fue realizado por los siguientes investigadores: Isabelle Romieu^{1, 2}, Carine Biessy¹, Megan Rice, ³ Martin Lajous, ^{1,3} Kimberly A. Bertrand, ^{3,4} M. Rulla Tamimi, ^{3,4} Gabriela Torres, ² Ruy López, ²

Afiliación

Agencia 1International para la Investigación del Cáncer (IARC), Lyon, Francia, el Instituto 2National de Salud Pública de México; 3Departamento de Epidemiología de la Harvard School of Public Health, Boston, MA; 4Channing Laboratorio, Hospital Brigham & Women y de la Harvard Medical School, Boston, MAD.

Antecedentes

La densidad mamográfica es un fuerte predictor del riesgo de cáncer de mama y refleja la proporción de grasa y tejido epitelial y estromal de la mama. El tejido graso es radiolúcido y se ve oscura en una mamografía, mientras que el epitelio y el estroma son radiodensos y aparecen luminosos en una mamografía. Aunque no está claro cómo la densidad influye en el riesgo de cáncer de mama, mamográficamente el tejido denso se considera que refleja la proliferación epitelial y la fibrosis del estroma en respuesta a factores de crecimiento.

El síndrome metabólico (SM), definido por una serie de anormalidades metabólicas, se le implicado en la carcinogénesis de mama. Sin embargo, hasta la fecha, sólo un estudio (Conroy et al 2011) ha examinado la asociación entre el SM y la densidad mamográfica. Nuestra hipótesis es que el síndrome metabólico y las características de sus componentes pueden estar asociados con la densidad mamográfica y puede mediar en la vía de la exposición al cáncer de mama.

Métodos

Se utilizó un corte transversal de una base de datos de una cohorte de maestras mexicanas (EsMaestras) de quienes se tenía tanto el examen de mamografía y muestras de sangre para evaluar la asociación del porcentaje de densidad mamográfica con síndrome metabólico y sus componentes (glucosa y triglicéridos séricos, colesterol HDL bajo -colesterol, presión arterial alta y obesidad abdominal). SM se definió según los criterios del National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en 890 mujeres

premenopáusicas (Figura 4). Se midió el porcentaje de densidad mamográfica de la toma de la mamografía cráneo-caudal izquierda utilizando un método asistido por cómputo (Figura 5). Se utilizó un análisis de regresión lineal multivariado para estimar la asociación entre el porcentaje de densidad y el SM.

Resultados

SM (la presencia de 3 o más componentes del síndrome metabólico) se asoció significativamente con el porcentaje de la densidad después de ajustar por factores potenciales de confusión (edad, índice de masa corporal, antecedentes familiares de cáncer de mama, la edad a la menarca, el uso de anticonceptivos orales, la actividad física, SES, el número de embarazos a término, la edad al primer embarazo, la ingesta de alcohol y el tabaquismo). Las mujeres con síndrome metabólico tenían una mayor porcentaje de densidad en comparación con las mujeres sin SM (beta = 4,08 (IC 95% 1.62-6.54, p = 0,0012) de NCEP / ATP III definición y beta = 4,12 (IC 95% 1.84-6.41, p = 0,0004) para la definición de la IDF). Entre los componentes del síndrome metabólico, los factores con mayor impacto sobre el porcentaje de densidad fueron HDL bajo y triglicéridos altos

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que el síndrome metabólico se asocia con un aumento de la densidad de la mamografía en las mujeres premenopáusicas y que los factores de lípidos pueden ser más importantes.

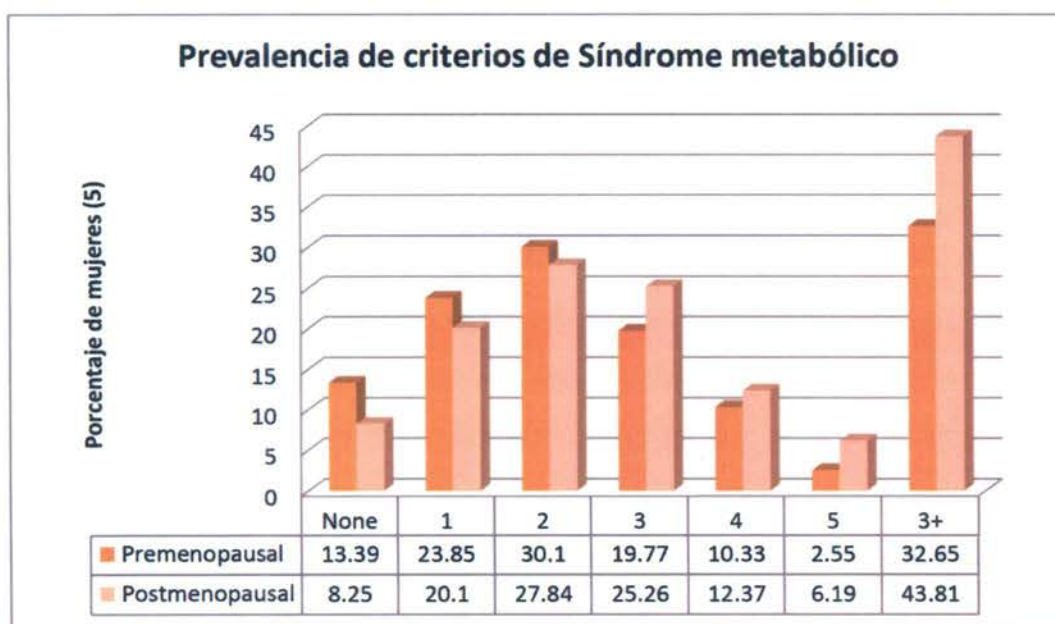


Figura 4. Prevalencia de criterios ATP-III de Síndrome Metabólico, EsMaestras 2006.

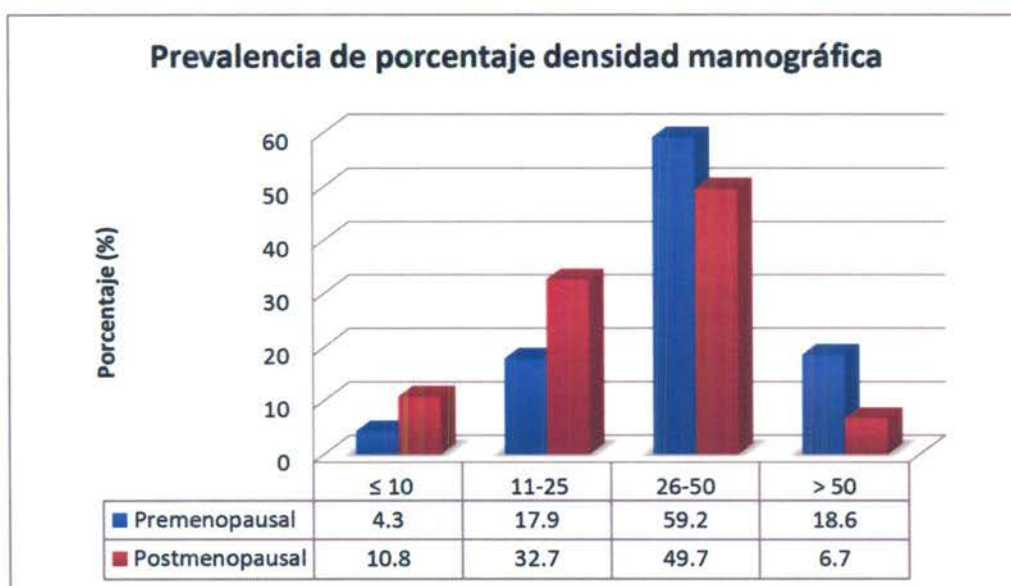


Figura 5. Prevalencia de porcentaje de densidad mamográfica, EsMaestras 2006.

4.2 Barreras para la clasificación histoquímica del cáncer de mama. (Resultados)

Se realizaron dos reuniones con nuestros colaboradores del INCAN y con algunos patólogos miembros de la Asociación Mexicana de Patología. De forma conjunta se está trabajando un cuestionario para explorar las barreras para la clasificación histoquímica de los tumores diagnosticados en los laboratorios de los principales hospitales que atienden a la población del estudio EsMaestras.

El cuestionario aún está en desarrollo, pero en nuestra reuniones con los expertos concluimos que los rubros a incluir son los siguientes:

- a) **Frecuencia** de recepción mensual de piezas quirúrgicas de mama para diagnóstico de cáncer.
- b) **Tiempo promedio de diagnóstico** y reporte final.
- c) **Nivel de formación de técnicos** en histo-tecnología y experiencia.
- c) **Procesamiento general de preparación del material de biopsia**: concentración de formol para la fijación, procedimiento de preparación de reactivos, tiempo de fijación, tiempo de inclusión en parafina, tinciones específicas y de rutina para biopsias de mama, etc.
- d) **Análisis de Histoquímica de receptores tumorales**: Protocolos estándares para biopsias de cáncer de mama, disponibilidad de reactivos, barreras para conseguirlos, subrogación de la técnica, etc.

Una vez finalizado el cuestionario se incluirá en un formato de encuesta por internet tipo *Survey Monkey* (<http://es.surveymonkey.com/>) y se invitara a todos los jefes de departamento de patología de los hospitales que atienden a la población de Esmaestras. Se espera que en el primer trimestre del 2012, se pueda lanzar la encuesta.

Se está explorando la posibilidad una vez incluidos los hospitales que atienden la población de estudio, extender a otros laboratorios de patología y así tener una idea más clara y representativa. Se está explorando la posibilidad de anunciar la encuesta en la próxima reunión de la Asociación Mexicana de Patología (Querétaro Mayo 2012)

4.3. Evaluar las causas de mortalidad de las maestras incluidas en la cohorte a 4 años de seguimiento. (Resultados)

En los primeros 4 años de seguimiento, se han registrado un total de 108 muertes de las maestras participantes del estudio Esmaestras, y que habían contestado al menos un cuestionario de lectura óptica (2006 o 2008). Estas muertes fueron identificadas a través

de la actualización periódica que realizamos con las coordinaciones estatales del programa de Carrera Magisterial. Según nuestros registros, estas 108 muertes se distribuyen en los siguientes estados y la edad promedio probable a la muerte se presenta en la siguiente tabla:

Descripción del registro de maestras fallecidas hasta 2008, EsMaestras			
Estado	Frecuencia	Edad, media(DE)	Rango de edad
Baja California	6	49.1(10.3)	34-62
Durango	2	51(8.48)	45-57
Guanajuato	17	46.3(7.8)	29-65
Hidalgo	3	49.3(2.5)	47-52
Jalisco	25	53.2(11.1)	36-85
Estado de México	5	47.4(3)	44-51
Sonora	2	43(2.8)	41-45
Veracruz	48	47.1(6.1)	35-61
Total	108	48.61(8.2)	29-85

Para estas 108, se envió una base de datos con nombres y estado de procedencia a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud a nivel Federal, para evaluar la posibilidad de seguimiento pasivo de estas muertes y detección de las causas básicas de muerte según lo registrado en las bases de mortalidad que se concentran y validan en la DGE. Del total de 108 muertes, fue posible encontrar con un paramiento perfecto de las variables enviadas a un total de 52 (48.1%) registros en las bases de mortalidad de los años 2006 al 2010. En la siguiente tabla se presentan la distribución de muertes por año y causa básica de muerte. Es interesante como la distribución de las causas de muerte es compatible con las principales causas a nivel nacional tomando en cuenta que la mayoría de las muertes por enfermedad cardiovascular tenían el diagnóstico de diabetes en algunos de 5 diagnósticos que aparecen en el certificado de defunción. De los 8 casos de cáncer, 1 fueron por cáncer de mama, 2 por cáncer colorrectal, 1 cáncer de ovario, 1 cáncer de pulmón, 1 cáncer de tiroides, 1 hepato-celular y una leucemia

Causas de mortalidad agrupadas en la búsqueda DGEPI, (n=52)

Tipo	2010	2009	2008	2007	2006	Total
Enfermedad cardiovascular	-	3	4	4	2	13
Cáncer	-	4	2	2		8
Accidentes y lesiones	-	2	1	4		7
Hepatitis crónica	-	1		1		2
Tuberculosis	-	1				1
Otras	-	2		5		7
Total	14	13	7	16	2	38
*En el año 2010 no se especificaron las causas (n=14)						

Paralelo a lo anterior, de las 108 muertes registradas de maestras de la cohorte, fue posible enviar a 88 familiares, de los que se obtuvo dirección, una autopsia verbal acompañada de una carta de pésame para conocer las causas de la muerte y, obtener a través de la familia, copia del certificado médico y del acta de defunción, Esto se hizo a través de correo certificado durante el mes de noviembre. (Anexo 9 Autopsia Verbal y Anexo 10. Carta de Pésame). Se espera que a través de las respuestas se pueda completar la información obtenida a través de la Secretaría de Salud y a la vez, contrastar.

5. Conclusiones

En esta fase del proyecto EsMaestras y como una parte importante de los resultados de este financiamiento, hemos podido consolidar la cohorte con el envío exitoso del cuestionario 2010-2011 que representa el primer seguimiento al total de la cohorte, conformada por un poco más de 116,00 maestras en 12 estados de la república. Para el caso específico de las maestras que iniciaron en la fase de factibilidad en el 2006 de los estados de Jalisco y Veracruz (aproximadamente 28,000 maestras), este cuestionario representó el segundo seguimiento a 4 años de haber iniciado el estudio.

Además del envío del cuestionario de seguimiento, en esta fase se han establecido una serie de protocolos estandarizados que han mejorado considerablemente los procesos de envío, recolección y lectura de cuestionarios, además de la validación de las bases de datos para su análisis. Adicionalmente, se logró el envío de cuestionarios adicionales para confirmación del auto-reporte tanto de cáncer de mama como cérvico-uterino y de enfermedades cardiovasculares, y se ha iniciado el proceso de recolección de información de expedientes clínicos y de bloques de parafina para la conformación de un repositorio de tejidos tumorales.

Las acciones de seguimiento de la cohorte y de confirmación de desenlaces con información clínica, son dos piezas fundamentales para que el potencial de un estudio de esta magnitud de aportar evidencia útil para la planeación e implementación de política pública sea una realidad. Por lo anterior, ésta es y seguirá siendo una de las principales prioridades del estudio y los resultados presentados en este reporte representan una evidencia clara de éxito y seguridad para continuar con el estudio. Sin embargo, es importante resaltar que los frutos principales de este estudio se lograrán con el mantenimiento exitoso de estas actividades por lo menos en los próximos 20 años, lo que implica un enorme reto, especialmente en asegurar la sustentabilidad financiera del proyecto.

En cuanto a los objetivos más específicos comprometidos en este reporte, se avanzó de manera considerable en cada uno de ellos, aunque específicamente para los objetivos 2.2, que toca el tema de las barreras para la clasificación histoquímica del cáncer de mama, así como el 2.3; sobre causas de mortalidad. Para lo cual, se establecieron las bases para completarlos en el primer semestre del 2012. Específicamente, se ha establecido una red de colaboración con patólogos, para realizar la encuesta por internet, y una vez que tengamos los resultados podremos definir las recomendaciones necesarias para solventar las barreras detectadas. En cuanto a los aspectos de mortalidad, pudimos demostrar que sí es factible el seguimiento pasivo, sin embargo se deberá continuar con el trabajo para lograr al menos un 90% de recuperación. Una vez que tengamos esto, se podrá realizar un análisis más detallado sobre las causas de mortalidad en esta cohorte. Los datos iniciales sugieren que el perfil de mortalidad es muy similar a lo encontrado en la población general.

A continuación se describen las conclusiones y recomendaciones generales para el objetivo 2.1, relacionado con la asociación de factores de dieta y síndrome metabólico con la densidad mamaria.

2.1 Evaluar factores de riesgo asociados a densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física y síndrome metabólico.

Después de haber realizado los análisis sobre la asociación del síndrome metabólico con la densidad mamaria, nuestros resultados sugieren que el síndrome metabólico se asocia con un aumento de la densidad de la mamografía en las mujeres pre-menopáusicas y que los factores de lípidos pueden ser más importantes. Para el caso de las postmenopáusicas, esta asociación fue menos clara. Estos resultados fueron más claros una vez que se ajustó por obesidad, el cual tiene una asociación contraria con densidad mamaria. En este sentido, estos resultados apoyan la evidencia sobre el aumento de riesgo de cáncer de mama en pacientes con síndrome metabólico, lo que implicaría establecer mecanismos de vigilancia más estrecha en este tipo de pacientes. Además, las acciones que se deriven para disminuir el riesgo de Síndrome metabólico en la población mexicana, tendrán muy probablemente un impacto en la incidencia de cáncer de mama.

En cuanto a la dieta, los resultados son muy inconsistentes y prácticamente nulos. Específicamente para el caso de la ingesta de carbohidratos y carga glucémica en la dieta, no se observó la asociación que previamente nuestro grupo ha documentado en los estudios de casos y controles de cáncer de mama, en el sentido que dietas con alto contenido de carbohidratos y carga glucémica están asociados a un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Una de las explicaciones de esta observación contradictoria es que la densidad mamaria, aunque es un muy buen marcador de riesgo para el desarrollo de cáncer, posiblemente no refleja las asociaciones con los factores de riesgo en dieta. Otra posibilidad es que lo encontrado en los estudios de casos y controles sea explicado por sesgos que característicamente se encuentran en este tipo de estudios. Será necesario seguir explorando en esta línea de investigación para evaluar otras explicaciones.

En cuanto a otros factores dietéticos, se encontró una ligera asociación de incremento de riesgo con la ingesta de ácidos grasos trans, lo que será necesario explorar en análisis más específicos. En caso de confirmar esta asociación pudiese orientar y apoyar la política pública dirigida a la regulación de este tipo de ácidos grasos en la dieta, especialmente en alimentos industrializados. Finalmente, el análisis con actividad física aún está pendiente.

ANEXOS.

Anexo 1 Cuestionario ESMaestras 2011

Anexo 2 Minuta 3ª. Reunión de Coordinadores de Carrera Magisterial - INSP

Anexo 3 Proceso del envío y devolución del Cuestionario 2011

Anexo 4. Cuestionarios de cáncer de mama

Anexo 5, cuestionario cérvico-uterino

Anexo 6, Cuestionarios sobre Diabetes

Anexo 7 Cuestionario sobre infarto

Anexo 8, Carta de envío de cuestionarios

Anexo 9 Autopsia Verbal

Anexo 10. Carta de Pésame

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN, IARC. Section of Cancer Information.
<http://globocaniarcfr/factsheets/cancers/breastasp> 2008.
2. Gonzalez-Robledo LM, Gonzalez-Robledo MC, Nigenda G, *et al.* [Government actions for the early detection of breast cancer in Latin America. Future challenges]. *Salud Publica Mex* 2010;52:533-43.
3. Sanchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Angeles-Llerenas A, *et al.* Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:912-22.
4. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, *et al.* Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Reprod Health Matters* 2008;16:113-23.
5. SSA, DGE. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2006.
6. SSA, DGE. Base de datos de las defunciones. 2008.
7. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, *et al.* Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670-5.
8. Boyd NF, O'Sullivan B, Campbell JE, *et al.* Mammographic signs as risk factors for breast cancer. *British journal of cancer* 1982;45:185-93.
9. Brisson J, Diorio C, Masse B. Wolfe's parenchymal pattern and percentage of the breast with mammographic densities: redundant or complementary classifications? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:728-32.
10. Brisson J, Merletti F, Sadowsky NL, *et al.* Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *American journal of epidemiology* 1982;115:428-37.
11. Brisson J, Morrison AS, Kopans DB, *et al.* Height and weight, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology* 1984;119:371-81.
12. Brisson J, Verreault R, Morrison AS, *et al.* Diet, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology* 1989;130:14-24.
13. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, *et al.* Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1622-9.
14. Kato I, Beinart C, Bleich A, *et al.* A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City, NY, United States) . *Cancer causes & control : CCC* 1995;6:431-8.

16. Thomas DB, Carter RA, Bush WH, Jr., *et al.* Risk of subsequent breast cancer in relation to characteristics of screening mammograms from women less than 50 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:565-71.
17. Atkinson C, Warren RM, Sala E, *et al.* Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast cancer research : BCR* 2004;6:R170-9.
18. Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, *et al.* Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:488-96.
19. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, *et al.* Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:621-8.
20. Fabian CJ, Kimler BF, Brady DA, *et al.* A phase II breast cancer chemoprevention trial of oral alpha-difluoromethylornithine: breast tissue, imaging, and serum and urine biomarkers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2002;8:3105-17.
21. Goss PE, Strasser-Weippl K. Prevention strategies with aromatase inhibitors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004;10:372S-9S.
22. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, *et al.* Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Annals of internal medicine* 1999;130:262-9.
23. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:30-7.
24. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, *et al.* Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;186:717-22.
25. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:165-9.

26. Valdivia I, Campodonico I, Tapia A, *et al.* Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertility and sterility* 2004;**81**:617-23.
27. Berube S, Diorio C, Masse B, *et al.* Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;**14**:1653-9.
28. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, *et al.* Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States) . *Cancer causes & control : CCC* 2000;**11**:653-62.
29. Boyd NF, Martin LJ, Sun L, *et al.* Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;**15**:2086-92.
30. McCarty KS, Jr., McCarty KS, Sr. Steroid hormone receptors in the regulation of differentiation. A review. *Am J Pathol* 1977;**86**:705-44.
31. Wilkinson NW, Shahryarinejad A, Winston JS, *et al.* Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg* 2003;**196**:38-43.
32. CENETEC, Secretaría de Salud. Prevención y diagnóstico oportuno del cáncer de mama en el primer nivel de atención. <http://www.cenetecsaludgobmx/interior/gphtml> 2008.
33. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002;**359**:341-5.
34. Gonzalez Lopez Jde J, Valles-Medina AM, Zonana-Nacach A, *et al.* [Oral autopsy in dead women from breast cancer]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;**47**:591-5.
35. Murray CJ, Lopez AD, Black R, *et al.* Population Health Metrics Research Consortium gold standard verbal autopsy validation study: design, implementation, and development of analysis datasets. *Popul Health Metr* 2011;**9**:27.