

**EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A DENSIDAD MAMARIA, REALIZACIÓN
DE MAMOGRAFÍAS Y ESTANDARIZACIÓN DE LOS
SERVICIOS DE HISTOPATOLOGÍA DE CÁNCER DE
MAMA.**

Informe final, proyecto ESMaestras-CNEGSR

15/09/2012

Rubén López Molina, Rocío Santoyo Vistrain, Isabel Vieitez Martínez, Eduardo Ortiz
Panoso, Nataly Mercado Cárdenas, Ruy López Ridaura, Martín Lajous Loaeza.

Tabla de contenido

Siglas y acrónimos	2
1. Introducción	3
1.1 El Proyecto ESMaestras: 7 años de trabajo ininterrumpido.	3
1.2. Avance del proyecto ESMaestras	4
1.2.1 El proceso de recolección de datos	5
2. Objetivo general:.....	8
2.1 Objetivos específicos:.....	8
3. Informe final.....	9
3.1 Continuar con la evaluación de los factores de riesgo asociados a la densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física y síndrome metabólico.....	9
3.2 Realizar 300 nuevas mamografías de maestras del Estado de Chiapas y/o estimar el porcentaje de densidad mamaria.	12
3.2.1 Realización de las mastografías.....	13
3.2.2 Estimar el porcentaje de la densidad mamaria de 300 mastografías recolectadas en las Jornadas de Salud.....	15
3.3 Evaluar las barreras para el diagnóstico histopatológico adecuado en laboratorios de patología de hospitales que atienden a maestras participantes de la cohorte.....	18
3.3.1 Metodología	18
3.3.2 Resultados	19
3.3 Proponer un protocolo de estandarización de los procesos de laboratorio	2930
3.5 Evaluar las características clínicas al momento del diagnóstico de cáncer de mama y las decisiones terapéuticas, de los casos confirmados de cáncer de mama por medio de revisión de expedientes clínicos.	3034
3.5.1 El proceso de identificación, seguimiento y confirmación de casos de cáncer de mama. 3034	
3.5.2 Análisis de la base de datos de cuestionarios confirmatorios de cáncer de mama.....	3435
3.5.3 Características de la muestra	3435
3.5.4 Diagnóstico de CaMa.....	3435
3.5.3 Características de la muestra	3435
3.5.4 Diagnóstico de CaMa.....	3536
3.5.5 Antecedentes heredofamiliares	3637
3.5.6 Confirmación y edad al diagnóstico	3738
3.5.7 Tratamiento.....	3738

Siglas y acrónimos

CaMa	Cáncer de Mama
CISP	Centro de Investigación en Salud Poblacional
CNEGSR	Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva
CM	Carrera Magisterial
ESMaestras	Estudio de Seguimiento de la Salud de las Maestras
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
INCAN	Instituto Nacional de Cancerología

1. Introducción

1.1 El Proyecto ESMaestras: 7 años de trabajo ininterrumpido.

El 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, inició en 2006 y actualmente se encuentra en el séptimo año de vida. Este estudio se realiza en 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). Las enfermedades antes referidas, 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. Por lo que, 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 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.

El proyecto ESMaestras inició en el 2006, gracias a múltiples financiamientos obtenidos de agencias Nacionales, entre las que destacan: CONACYT, Secretaría de Salud y Avon. Así como agencias del extranjero (American Institute for Cancer Research). Esto ha permitido, que la cohorte se encuentre en un proceso ya no de arranque si no de franca consolidación. Hasta el momento, se cuenta con la información de poco más de 116,000 maestras en 12 Estados de la República, todas ellas aceptaron participar al contestar y enviar el cuestionario basal. El estudio se basa en el diseño y envío de cuestionarios de lectura óptica cada dos o tres años y la organización y desarrollo de trabajo de campo en una submuestra donde se recolecta información clínica de diversa índole (muestras de sangre, mamografías, espirometría, electrocardiografía, antropometría completa, densitometría, etc). Además, se tienen planeado la recolección de muestras biológicas al menos del 70% de las maestras participantes, 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.

Por la magnitud del tamaño de 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.

Los patrones mamográficos (i.e. distribución del tejido epitelial, conectivo y adiposo en la mama que se observa en una mamografía) se han propuesto como marcadores intermediarios del riesgo del CM. Varios factores de riesgo de CM se han asociado con ciertas características mamográficas, particularmente densidad mamográfica. Recientemente un análisis prospectivo de 61,844 mujeres reportó un riesgo aumentado en mujeres en estado pre menopáusico y pos menopáusico con muy alta densidad con respecto a mujeres con baja densidad (RR: 4.6 (IC 95%, 1.7-12.6); RR: 3.9 (IC 95%, 2.6-5.8), respectivamente.¹

Distintos factores se han asociado con densidad mamográfica y subsecuente riesgo de CM lo que refuerza la posición de densidad mamográfica como desenlace intermedio de CM. Entre estos se encuentran nuliparidad, IMC, y uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal. Los factores en la dieta parecen ser también importantes. La ingesta de vitamina D se ha asociado con una disminución en densidad mamográfica, debido probablemente a su disminución en la proliferación y diferenciación celular. Existe cierta evidencia de la asociación entre macronutrientes, particularmente proteínas y carbohidratos, y densidad mamográfica.

1.2. Avance del proyecto ESMaestras

El estudio de cohorte ESMaestras, ha enviado dos cuestionarios a todas las participantes de la cohorte, el primero en 2008 y posteriormente en 2011, a un total de 116,623 maestras de 12 Estados (Baja California, Chiapas, Distrito Federal, Durango, Hidalgo, Guanajuato, Jalisco, Nuevo León, Sonora y Yucatán) y que voluntariamente han aceptado participar. El envío de los cuestionarios a las participantes se hace a través del Programa de Carrera Magisterial, con quienes se han firmado convenios de colaboración en cada uno de los Estados.

El último 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 fallecieron. Ante esta situación se realizaron dos tipos de envío en enero del 2011: primero a un conjunto mayoritario de maestras (n=109,162) que permanecen activas en el Programa de Carrera Magisterial, por lo tanto los cuestionarios se envían y devuelven mediante los enlaces de dicho Programa. Y el resto, mayoritariamente jubiladas, se enviaron por servicio postal a sus domicilios particulares (n=7,359).

Respecto a la proporción de devolución de cuestionarios contestados del primer grupo, se obtuvo una respuesta del 62%. Posteriormente, una vez que se terminó de capturar la información de los cuestionarios recibidos a través de lector óptico; en noviembre del 2011 se hizo un re-envío de cuestionarios a las maestras que devolvieron el cuestionario en blanco y, a su vez, se envió un recordatorio a las maestras que no lo habían devuelto.

Entre los meses de abril y junio del 2012, recibimos algunos cuestionarios más, lográndose una tasa de respuesta del 63%. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Tasa de respuesta del envío de cuestionarios por Estado, ESMaestras, México, 2011.

Estado	Enviados	Contestados (incluye reenvío)	Tasa de respuesta
Baja California	4,490	3050	68%
Chiapas	10,679	8313	78%
Distrito Federal	15,690	10,427	66%
Durango	3,948	3,060	78%
Guanajuato	11,803	8,206	70%
Hidalgo	6,902	5,038	73%
Jalisco total	10,244	4,895	48%
México	7,789	5,920	76%
Nuevo León	5,216	4,086	78%
Sonora	5,092	2,758	54%
Veracruz total	24,681	11,987	49%
Yucatán	2,628	1,447	55%
TOTAL	109,162	69,187	63%

La meta es lograr el 90% de respuesta, por lo que en Octubre del 2012 se hará un tercer re-envío de cuestionarios a las 39,975 que no han respondido. En febrero del 2013, se planea un cuarto re-envío de un cuestionario corto que consta de 1 hoja a las que aún no hayan respondido y un quinto re-envío en mayo del 2013.

A 6,120 maestras jubiladas, se les envió el cuestionario, a través de correo postal y con pre-pago para la devolución del mismo, una vez que lo hayan respondido (Cuadro 2). Desafortunadamente, la tasa de respuesta de las maestras jubiladas fue muy baja (7.48%), esto a pesar que en los boletines de salud que se les entregan, así como en la página de internet de ESMaestras, se les invitó a continuar participando en el estudio. De manera contraria, ellas piensan que por el hecho de jubilarse o darse de baja ya no deben contestar el cuestionario, por lo que el seguimiento a este sector de la cohorte, requiere de un esfuerzo de búsqueda de formas alternativas de establecer contacto con ellas.

1.2.1 El proceso de recolección de datos.

La calidad de los datos es nuestra prioridad. El seguimiento lo es todo para que una cohorte se mantenga activa y mantenga su rigor científico. Es por ello que el equipo de investigación de ESMaestras, se encuentra permanentemente ocupado por mejorar los procesos por los cuales se recolecta la información. En el siguiente cuadro se resume la

forma en que se recolecta, de forma bidireccional, los cuestionarios en papel a través de las coordinaciones estatales de Carrera Magisterial (CECM).

El establecer reuniones con las maestras mediante convocatorias a mediciones de variables complementarias para obtener información confiable que soporte de forma metodológicamente sólida la información recolectada en los seguimientos a través de los cuestionarios, ha resultado ser el mecanismo ideal de crear una subcohorte clínica que permitiera obtener información de muestras bioquímicas de las participantes, entre otras mediciones; ha demostrado ser un éxito. Las tasas de respuesta de las Jornadas, se resumen en el Cuadro 1.

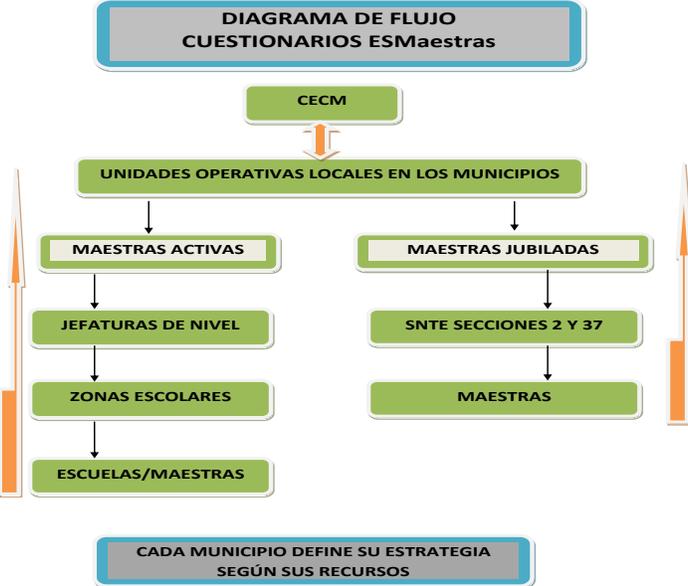


Figura 1. Diagrama del proceso general de recolección de los datos de la cohorte, ESMaestras 2012.

Es necesario ver en detalle el proceso que se lleva a cabo para llevar los cuestionarios y boletines de salud a las maestras participantes hasta las escuelas u oficinas entendidas como centros de trabajo a los cuales Carrera Magisterial (CM) tiene acceso de manera continua.

En la figura 2, se muestra un ejemplo de las áreas administrativas y centros operativos de control con los que CM opera en conjunto con la coordinación general de ESMaestras en la Ciudad de México.

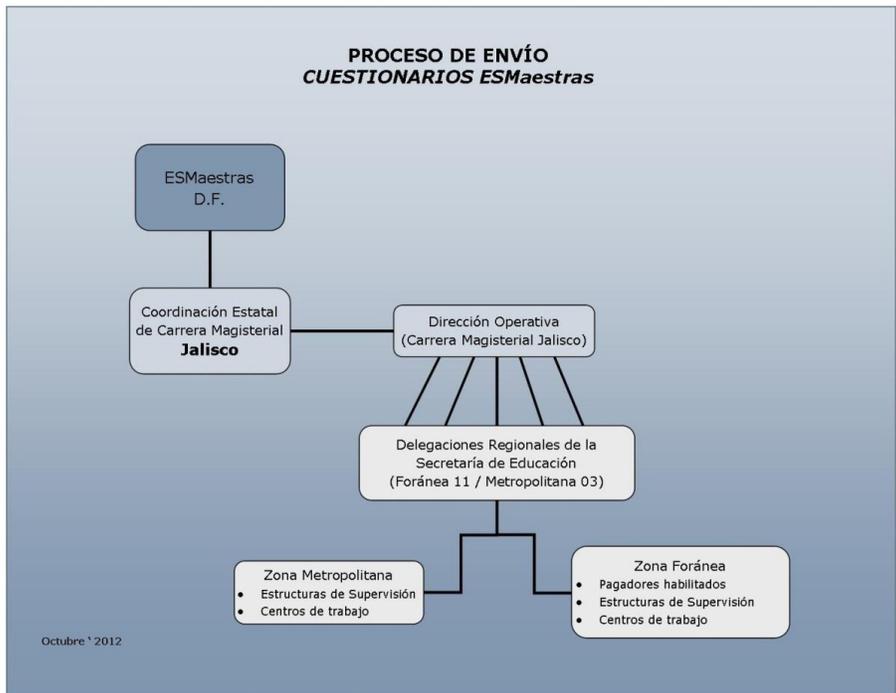


Figura 2. Diagrama de flujo de información desde la coordinación general de ESMAestras al estado de Jalisco.

2. Objetivo general:

Impulsar estrategias integrales para la prevención y atención oportuna que permitan contrarrestar el impacto de los factores de riesgo asociados a densidad mamaria, mediante la evaluación de los hábitos dietéticos, actividad física y síndrome metabólico, así como del comportamiento del tamizaje por mastografía en la cohorte de Maestras y de los procedimientos establecidos en el servicio de histopatología para el diagnóstico de Cáncer de Mama.

2.1 Objetivos específicos:

2.1.1 Evaluar factores de riesgo asociados a densidad mamaria con interés principal en dieta, actividad física, síndrome metabólico y factores reproductivos en aproximadamente 4,000 mamografías de maestras de los estados de Jalisco, Veracruz, Hidalgo y Distrito Federal

2.1.2 Realizar 300 nuevas mamografías de maestras del Estado de Chiapas y estimar el porcentaje de densidad mamaria.

2.1.3 Evaluar las barreras para el diagnóstico histopatológico adecuado en laboratorios de patología de hospitales que atienden a maestras participantes de la cohorte.

2.1.4 Proponer un protocolo de estandarización de los procesos de laboratorio.

2.1.5 Evaluar las características clínicas al momento del diagnóstico de cáncer de mama y las decisiones terapéuticas, de los casos confirmados de cáncer de mama por medio de revisión de expedientes clínicos.

3. Informe final

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

Se completó la digitalización y lectura las mastografías realizadas en las Jornadas de Salud de Hidalgo y el Distrito Federal. A continuación se muestran los análisis realizados con esa información. En el cuadro siguiente, se describen las variables de antropología, de química sanguínea y las derivadas de la medición automatizada de la densidad mamaria.

Hidalgo†						
Variables	Media aritmética	N	Mínimo	Máximo	Desviación estándar (±)	Mediana (p50)
Peso (kgs)	68	635	43	113	12	66
Circunferencia de cintura (cms)	91	715	64	138	11	89
Índice de Masa Corporal	28	635	18	48	5	28
Presión sistólica (mm/Hg)*	121	649	80	183	16	119
Presión diastólica (mm/Hg)*	75	650	51	115	10	74
Glucosa (mg/dL)	101	636	67	300	26	96
Triglicéridos (mg/dL)*	154	630	34	469	75	139
Colesterol total (mg/dL)*	206	640	112	329	38	204
Colesterol LDL (mg/dL)*	127	625	52	214	32	125
Colesterol HDL (mg/dL)*	48	642	10	86	12	47
Área total de la mama (cm ²)	174	782	37	1,019	130	132
Área de tejido denso (cm ²)*	61	782	0	495	62	45
Densidad mamaria	35	782	0	74	18	35
Base del cono (cm)*	23	782	0	52	7	21
Altura del cono (cm)	10	782	3	30	4	9
Volumen del cono mamario (cm ³)	1,719	782	0	18,339	2,159	1,004

Distrito Federal						
Variables	Media aritmética	N	Mínimo	Máximo	Desviación estándar (±)	Mediana (p50)
Peso (kgs)	68	847	42	124	12	66
Circunferencia de cintura (cms)	91	846	66	133	10	90
Índice de Masa Corporal	29	846	18	49	5	28
Presión sistólica (mm/Hg)	131	843	91	185	18	129
Presión diastólica (mm/Hg)	79	848	52	123	11	78
Glucosa (mg/dL)	103	646	48	304	35	96
Triglicéridos (mg/dL)	172	635	41	461	72	156
Colesterol total (mg/dL)	217	641	100	333	42	215
Colesterol LDL (mg/dL)	156	45	103	247	24	150
Colesterol HDL (mg/dL)	60	46	41	89	11	58
Área total de la mama (cm ²)	173	855	54	672	93	145
Área de tejido denso (cm ²)	55	855	0	277	37	48
Densidad mamaria	34	855	0	89	17	33
Base del cono (cm)	24	855	0	42	5	22
Altura del cono (cm)	10	855	5	23	3	9
Volumen del cono mamario (cm ³)	1,664	855	0	8,305	1,332	1,215

*Valor p<0.05, prueba t de Student.
†Valores no pareados con la mastografía.

Cuadro 1. Descriptivo estadístico de química sanguínea y mastografías realizadas en Jornadas de Salud por entidad federativa, ESMaestras 2012. N=1,637

Como se puede observar en el cuadro anterior, existen diferencias estadísticamente significativas entre el área de tejido denso y la medición de la base el cono entre los dos estados. De la misma manera, las variables que forman parte de los criterios de síndrome metabólico, tanto antropometría, como las mediciones de química sanguínea fueron distintas al comparar las mujeres de Hidalgo con las del Distrito Federal. Sin embargo, se debe tener en cuenta el tamaño de muestra, ya que existe heterogeneidad en el número de personas, especialmente en Hidalgo. Es importante tener en mente que esto se deba a la forma en la que el laboratorio en el que se procesaron las muestras en Hidalgo es distinto en la Ciudad de México.

Resultados enviados a congresos internacionales

Los resultados de las asociaciones entre dieta, factores de riesgo metabólico y las diversas asociaciones con el cáncer de mama se han presentado en forma de resúmenes en congresos internacionales. Hasta el momento, se han enviado 8 resúmenes aceptados a congresos internacionales de epidemiología y salud pública. Los resúmenes originales se encuentran en los anexos. Los títulos de los resúmenes enviados se muestran a continuación por congreso en el que se enviará:

American Institute of Cancer Research, Annual Research Conference, Washington DC, Noviembre 2012:

- ✓ Patterns and predictors of missing values on a self-administered food frequency questionnaire in a Mexican cancer cohort (Anexo 1).
- ✓ Validity of self-reported anthropometry in female participants of a cancer cohort in Mexico (Anexo 2).
- ✓ Insulin-Like Growth factor system and anthropometry among premenopausal Mexican women (Anexo 3).
- ~~✓ Restless legs syndrome and self-reported hypertension in a large cohort of Mexican women (Anexo 4).~~
- ✓ Insulin growth factors system and mammographic density in premenopausal Mexican women (Anexo 5).

EPI/NPAM Spring Scientific Sessions, New Orleans, Marzo 2013.

- ✓ Peripheral arterial disease and carotid atherosclerosis among middle-aged women living in Chiapas, Mexico: Preliminary Results (Anexo 6).
- ✓ Restless legs syndrome and self-reported hypertension in a large cohort of Mexican women (Anexo 4)
- ✓

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, 11 pto, Sin Negrita, Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Fuente: (Predeterminado) Arial, 11 pto, Sin Negrita, Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Sangría: Izquierda: 1.27 cm, Sin viñetas ni numeración

3.2 Realizar 300 nuevas mamografías de maestras del Estado de Chiapas y/o estimar el porcentaje de densidad mamaria.

Tomar 300 mastografías durante las Jornadas de Salud programadas en Chiapas, obtener interpretación de las mismas y dar los resultados a las mujeres que participen.

Las mastografías se tomarán durante las Jornadas de Salud, en una muestra de 1,200 mujeres (% pre y % postmenopáusicas) a las que se les practicarán adicionalmente estudios de laboratorio, sangre, orina y de gabinete, electrocardiografía, etc. Todo el proceso se lleva a cabo con la estrecha colaboración de las unidades médicas del ISSSTE en los sitios de trabajo.

Se llevó a cabo una reunión de trabajo estratégica el 27 de mayo del 2012, con autoridades Delegacionales del ISSSTE del estado de Chiapas y con los directores de las unidades médicas donde se van a realizar las Jornadas de Salud. En dicha reunión, se identificaron los compromisos de cada una de las instituciones participantes para llevar con éxito las Jornadas y que las maestras interactúen una vez más con el equipo de trabajo de campo e investigadores del INSP.

La selección de las participantes se realizó con la información auto-reportada en el cuestionario 2010. La selección se hizo en la mitad de las maestras en estado posmenopáusico y la otra mitad con periodos menstruales activos. Menopausia natural se definió como 12 meses consecutivos de amenorrea sin una causa obvia o histerectomía con ooforectomía bilateral.

En el caso de Chiapas, se seleccionaron 4 ciudades distribuidas en diferentes regiones del Estado y se buscó que la muestra tuviera una distribución de 70% zonas urbanas y 30% en el ambiente rural, que es la distribución general de la población mexicana. Las fechas para ello en las ciudades seleccionadas son:

- ❖ Tuxtla Gutiérrez, 24 al 28 de septiembre del 2012, (n=250).
 - ❖ San Cristóbal de las Casas, del 1 al 5 de octubre del 2012, (n=250).
 - ❖ Comitán, del 5 al 9 de noviembre del 2012, (n=250).
 - ❖ Tapachula, del 12 al 16 de noviembre del 2012, (n=250).
- ✓ Se enviaron invitaciones a las maestras seleccionados en una muestra general de 1,200, correspondiendo 300 por cada una de las regiones, considerando que no **todas** aceptan por diversos motivos ya sea que se encuentren enfermas o de licencia o no se puedan ausentar de su lugar de trabajo. Lo anterior para asegurar la asistencia de al menos 1,000 maestras en las cuatro regiones.
 - ✓ Cada una de las cartas invitación se acompañó de los requisitos debidos para presentarse el día de la cita. Asimismo, se envió un formato para llenar en casa en el que se describiera la información de los medicamentos, hormonas y suplementos alimenticios que consumen o utilizan de manera habitual. Cabe resaltar, que esta información es importante en términos de preguntas e hipótesis científicas referentes a la ingesta de suplementos alimenticios y su relación con el cáncer u otros padecimientos crónicos (enfermedad cardiovascular clínica y subclínica), esto se debe

a que existen pocos proyectos en México en los que se puedan explorar este tipo de preguntas científicas con las características que la cohorte ESMaestras provee.

- ✓ Como parte de retribución a las maestras por su participación, se aprovechó la oportunidad para pedirles a las participantes que se inscribieran en el programa “PrevenISSSTE”. Ya que por medio de dicho programa, los resultados, tanto de sus estudios de sangre y orina, como de la mastografía, se les entreguen mediante una consulta médica que se programará el día de la cita en las Jornadas de Salud.
- ✓ Asimismo, se diseñó un formato para la programación de las mastografías, en el que se recopilará el nombre de la maestra, su RFC, fecha y hora de la cita, así como su número telefónico, para que en caso de que se tenga que repetir el estudio se le pueda localizar o bien, de que su resultado sea objeto de una revisión más a detalle por parte de un clínico experto. Esta cita se dio el día que acudieron a la Jornada.
- ✓ Al total de participantes que asistieron, se le realizaron las siguientes evaluaciones para definir el grado de ECV subclínica.
 - Electrocardiograma en Reposo.
 - Ultrasonido carotideo y medición del grosor de la íntima media carotidea (GIM).
 - Índice Tobillo/brazo.
 - Rigidez arterial por análisis de onda de pulso.

Se realizó un curso de capacitación y estandarización del personal encargado de realizar estas mediciones.

 - Toma de muestras de sangre en ayunas y determinación de biomarcadores metabólicos.
 - Evaluación antropométrica
 - Tanto las determinaciones de laboratorio, la toma de presión arterial y la evaluación antropométrica, se utilizarán para definir síndrome metabólico utilizando diferentes definiciones, entre ellas las de ATP III, IDF, OMS y EGIR.2

3.2.1 Realización de las mastografías.

- ✓ Las mastografías de la Región de Tuxtla Gutiérrez, serán realizadas en el Hospital Regional “Belisario Domínguez” del ISSSTE y las de San Cristóbal de las Casas en la Clínica-Hospital de esta ciudad, también del ISSSTE.
- ✓ A las asistentes a las Jornadas de Salud en Chiapas que se presentan en el Cuadro 2, se les programó la mastografía por durante las Jornadas, en las tardes y en las noches.

Cuadro 2. Asistentes a las Jornadas de Salud en Chiapas. Estudio de cohorte ESMaestras.

Regiones de Chiapas	Fecha	Maestras		Tasa de participación
		Esperadas	Asistentes	
Tuxtla Gutiérrez	24-28 sep 2012	250	266	106%
San Cristóbal de las Casas	01-5 oct 2012	250	199	80%
Asistentes		500	465	93%

A cada maestras, se le entregó un formato para que informaran sobre preguntas de antecedentes de cáncer de mama, salud reproductiva y de enfermedades en sus mamas. Las unidades médicas del ISSSTE no utilizan este formato, por lo que ES Maestras, de acuerdo a la experiencia en 4 Jornadas similares, diseñó este formato que permita dar los antecedentes al médico que hará la interpretación de la placa mamográfica y emitirá un diagnóstico (Anexo 7). Las unidades médicas, donde se realizaron estas mastografías, implementarán este formato para su uso cotidiano. No a todas las maestras asistentes se les programó mastografía, ya que algunas ya se la habían sacado en el último año.

Cuadro 3. Mastografías tomadas en Tuxtla y San Cristóbal de las Casas. Estudio de cohorte ES Maestras.

Regiones Chiapas	Fecha	Maestras		Tasa de mastografía
		Asistentes	Con mastografía	
Tuxtla Gutiérrez	24-28 sep 2012	266	254	95%
San Cristóbal de las Casas	01-5 oct 2012	199	164	82%
Mastografías		465	418	90%

En Tuxtla se utilizó un mastógrafo modelo TS-pro marca BENNETT trex medical, equipo Digitalizador Marca Agfa modelo CR35-X; la impresora marca AgFa Drystar 5503 y en el caso de San Cristóbal de las Casas, es un mastógrafo: Marca IMS, Modelo Giotto, revelador: Marca KODAK, Modelo XOMAT3000 RA.

En promedio se realizaron 10 mamografías cada día por sitio. A cada mujer se le tomaron 4 tomas mamográficas (dos tomas por mama: craneo-caudal y oblicua lateral media) en cada sitio. Después de completar el estudio de campo, las mamografías serán evaluadas por médicos radiólogos certificados en mamografía a través del sistema de clasificación BI-RADS. (Cuadro 4).

En virtud de que los servicios médicos del ISSSTE tienen dificultades de contar con personal calificado y certificado para la interpretación de las mastografías, el INSP, asumirá esta responsabilidad. Lo cual se hizo del conocimiento de las maestras, ya que los resultados de las mismas se enviarán con posterioridad.

Cuadro 4. Categorías de evaluación BI-RADS. ESMaestras, México

Categoría	Probabilidad de malignidad (%)	Recomendación
0	-	Imágenes adicionales se necesitan antes de asignar una categoría de evaluación de BI-RADS™ permanente. *
Necesita evaluación de placas adicional		
1	0	Seguimiento usual
Negativo		
2	0	Seguimiento usual
Hallazgo benigno		
3	<2	Se sugiere un intervalo de seguimiento corto.
Probabilidad de hallazgo benigno		
4	>2-3	Se debe considerar realizar una biopsia
Anormalidad sospechosa		
5	≥95	Se debe tomar una acción apropiada
Altamente sugestivo de malignidad		
6	100	Tratamiento apropiado
Malignidad probada mediante histopatología		

* Categoría 0 es una categoría temporal que significa que se necesitan tomas de imágenes adicionales antes de la asignación de una categoría de evaluación permanente de BI-RADS™. La mayoría de la categoría de resultados 0 muestra ser benignas después de nuevas imágenes.

3.2.2 Estimar el porcentaje de la densidad mamaria de 300 mastografías recolectadas en las Jornadas de Salud.

Una vez evaluadas las mastografías, se procederá a medir la densidad del seno, se utilizará para digitalizar las mamografías GIV, un escáner Astra 2400S con un adaptador de transparencia de 8 bits (0-255 gris valores). El tamaño de cada píxel es de 0.1693 mm² (formato de 150 x 150 píxeles por pulgada). Las imágenes escaneadas son almacenadas en el ordenador utilizando el formato Tif de archivo de imagen. Las imágenes se muestran utilizando un modelo de monitor VGA con 800 x 600 píxeles y 16 bits de color de píxeles de resolución (puede mostrar 65,535 colores). Se utilizó un ordenador con ayuda de un programa, basado en Byng et al.¹¹ y adaptado de Ursin et al.¹². Para cada imagen, el observador seleccionaba interactivamente dos niveles de umbral de color gris, uno para identificar el borde de la mama y una segunda para determinar las densidades de mamográficas. El primer umbral separa la imagen de la mama en sí del fondo más oscuro; píxeles con un valor gris igual o superior que, este umbral representa la superficie total de la mama. La segunda distingue áreas densas luminosas dentro de la glándula mamaria; píxeles de color gris con un nivel igual o superior, el umbral seleccionado representa el área de la mama ocupado por tejido denso. El porcentaje de DM se calcula como el porcentaje de píxeles “densos” dentro del área de la mama. Los coeficientes de correlación interclase dentro y entre las personas para mediciones utilizando este programa se muestra en un estudio¹³. Sólo una toma de un seno es necesaria para evaluar la densidad mamográfica tan correlación robusta ($r = 0.86-0.96$) se han encontrado entre las lecturas de tomas derecha e izquierda de la mama y del cráneo-caudal y toma oblicua lateral-medial de la mama¹³. La toma cráneo-caudal izquierda se utilizó en el presente estudio. Todas las mediciones basadas en la

computadora se llevaron a cabo por un solo observador, sin conocimiento de las características basales de las participantes.

Evaluación de la Enfermedad Cardiovascular Subclínica (ECV)

Como se mencionó en la sección previa, se realizaron mediciones indirectas de la enfermedad cardiovascular subclínica en las Jornadas de Salud en Chiapas mediante el equipo VaSera VS-1000 (Fukada Denshi Inc., Japón).

La ECV es parte de los nuevos estándares internacionales para realizar tamizaje cardiovascular no invasivo. Se basa en la medición de presión arterial por medio de esfigmomanómetros especiales en los miembros inferiores y superiores del cuerpo humano y la rigidez y espesor de la media de la arteria carótida externa.

Dentro de las variables resultado que mide el equipo portátil de VaSera, se encuentran:

CAVI (Índice vascular corazón-tobillo).

El CAVI es un índice que refleja la rigidez de las arterias desde el corazón a los tobillos. A medida que avanza la arteriosclerosis, el valor del CAVI es más elevado. Es conocido que la menor extensibilidad de la aorta provoca la aparición de enfermedades cardíacas y es un factor determinante de la prognosis. Por ello, el índice CAVI es útil para llevar a cabo un diagnóstico y un tratamiento precoces. El índice CAVI se calcula en función del parámetro de rigidez β , que se mide con una ecografía de la carótida o un método similar y no se ve afectado por la tensión arterial. De esta forma, representa la rigidez vascular natural.

Utilidad clínica

- Supone una motivación para seguir el tratamiento y modificar el estilo de vida.
- Permite emitir juicios cuantitativos sobre los efectos de los factores de riesgo de la arteriosclerosis.
- Permite una valoración clara de los efectos de la medicación.

Cuadro 5. Criterios de referencia de CAVI.

Valores de CAVI	Clasificación
<8.0	Rango normal
≥8.0-9.0	Límite
≥9.0	Sospecha de arterioesclerosis

ABI (índice tobillo-brazo)

ABI es un índice para valorar la estenosis y la oclusión de arterias crurales. Se calcula a partir de la tensión arterial en los brazos y los tobillos. Dado que el valor numérico se puede obtener de forma no invasiva, el índice ABI es útil para la detección temprana de la enfermedad arterial periférica (EAP). La EAP suele complicarse con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, por lo que su detección temprana es importante. Recientemente, las guías de la Asociación Americana del Corazón (AHA/ACCF)¹ recomiendan los siguientes valores de referencia:

Cuadro 6. Criterios de referencia de ABI.

Valores de ABI	Clasificación
<1.3	La tensión arterial en el tobillo es alta
1-1.29	Rango normal
0.91-0.99	Límite normal
0.41-0.90	Oclusión ligera/leve o sospecha de estenosis
≤0.40	Oclusión grave de sospecha de estenosis

Resultados preliminares en Chiapas.

Se evaluó la enfermedad cardiovascular subclínica en 443 mujeres de edad ≥ 40 años en la zona urbana de Tuxtla Gutiérrez y la comunidad de San Cristóbal de las Casas en el estado de Chiapas, México. Todas las mujeres fueron participantes de la cohorte ESMaestras. En septiembre de 2012 se realizó la evaluación de la enfermedad cardiovascular subclínica en una sub-cohorte de 2,000 participantes de la cohorte ESMaestras seleccionadas de forma aleatoria.

Las mujeres fueron invitadas a un centro clínico donde se midieron índice tobillo-brazo (ITB) por personal previamente estandarizados utilizando el automático VaSera VS-1000. El índice la íntima media de la arteria carótida (IMT) fue evaluado por un neurólogo. En 52 participantes, las mediciones de IMT se repitieron para evaluar la reproducibilidad de las mediciones. La media de edad fue de 48.1 años ($DE \pm 4.2$) y la media de índice de masa corporal (IMC) fue de 28.7 kg/m² ($DE \pm 4.7$). La media de ABI fue de 1.06 ($DE \pm 0.09$) y la enfermedad arterial periférica (ITB < 0.90), estuvo presente en el 4.1% de los participantes. La media de IMT fue 0.68 IMT mm ($DE \pm 0.08$) y la prevalencia de aterosclerosis carotídea (GIM $\geq 1,2$ mm) fue del 1,9%. La correlación intraclase para evaluar la reproducibilidad de las mediciones de IMT fue 0.89 (95% intervalo de confianza 0.82 a 0.94). Coeficientes de correlación de Pearson tanto para el IMT-IMC ($n=312$) y ABI-IMC ($n = 443$) fueron 0.25 ($p < 0,001$) y -0.17 ($p < 0,001$), respectivamente. No se observaron diferencias por ciudad. Este resumen, se encuentra *in extenso* en el Anexo 6.

Se realizó un curso de capacitación para poder estandarizar la utilización del equipo Vasera. En el Anexo 8, se detalla en forma de reporte.

3.3 Evaluar las barreras para el diagnóstico histopatológico adecuado en laboratorios de patología de hospitales que atienden a maestras participantes de la cohorte

3.3.1 Metodología

Como se mencionó en el informe previo, el objetivo se cubrió con éxito mediante una encuesta aplicada por medio de internet, con el apoyo de los servicios de salud de los estados y las delegaciones estatales del ISSSTE. El diseño de la encuesta se realizó en conjunto con patólogos y biólogos moleculares que día a día están en contacto con la realidad del diagnóstico del cáncer de mama en el país. Ya que el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), al atender pacientes, y por lo tanto muestras y biopsias, de todo el país; tiene la visión necesaria para que aspectos importantes del proceso de diagnóstico histopatológico estuvieran incluidos y medidos en la encuesta.

La encuesta constó de 5 grandes secciones en las que se hizo énfasis en el poder medir los procesos de estandarización de los laboratorios, así como el conocer si la determinación de receptores de inmunohistoquímica está presente en dichos procesos:

- 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 histotecnología y experiencia.
- d) **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.
- e) Análisis de **Histoquímica de receptores tumorales** y protocolos estándares para biopsias de cáncer de mama, disponibilidad de reactivos, barreras para conseguirlos, subrogación de la técnica, etc.

Para ello, se utilizó la plataforma de cuestionarios virtuales de la plataforma Google, denominada Google Docs. Se utilizó una plantilla que permitió el acceso las 24 horas del día durante los días que estuvo la encuesta abierta. Esta plataforma tiene la ventaja que los cambios se guardan en tiempo real y permite registrar el momento exacto en el que las personas se conectan y las respuestas son guardadas automáticamente. El contacto con los jefes de departamento de patología se hizo directamente mediante su correo electrónico, recuperado de un directorio proporcionado por el ISSSTE y el CNEGSR.

Figura 3. Aspecto de la ventana de bienvenida de la encuesta por internet.



Además de las entrevistas recolectadas por internet, se logró entrevistar a la jefa del departamento de patología del Hospital Regional "Adolfo López Mateos" del ISSSTE. A través de esa entrevista estructurada, se logró apuntalar los datos que se muestran en este informe. Entre los comentarios, cabe mencionar que en ese laboratorio en particular, se ha llegado a trabajar completamente con donaciones de reactivos por parte de la industria farmacéutica; debido a la falta de recursos institucionales.

Las maestras acuden, o pueden acudir a corroborar el diagnóstico de cáncer de mama en los laboratorios de las unidades incluidas en esta muestra.

3.3.2 Resultados

La encuesta fue respondida por 12 patólogos en total de 8 estados del país; esto es el 66% de los estados en los que ESMaestras tiene presencia. El 42% (n=5) de los patólogos pertenecen a laboratorios del sistema ISSSTE y el resto, a los servicios de salud de los estados (Cuadro 4)

Cuadro 7. Distribución de las respuestas de jefes de departamento de patología, ESMaestras 2012; (n=12).

Estado	Servicios de salud estatales	ISSSTE
Durango	1	0
Distrito Federal	1	2
Estado de México	0	1
Hidalgo	0	1
Guanajuato	3	0
Sonora	1	0
Veracruz	1	0
Yucatán	1	0
Total	8	4

En la primera sección de la encuesta se recolectaron datos de contacto de los patólogos. Dado que el correo electrónico resultará en la vía más factible de contacto con los jefes de departamento para esta y futuras colaboraciones, se corroboró el correo principal de contacto y se recolectó el correo electrónico secundario.

Se identificó que el 18% se conectó durante la mañana (de 3am a 12pm), el 45% por la tarde (de 1pm a 8pm) y el 37% restante por la noche (9pm a 2am).

Cuadro 8. Detalle de respuestas, variables continuas de la encuesta a patólogos, ESMaestras 2012.

Preguntas	Número	Promedio
Número de patólogos certificados	30	2.5
Número de residentes	15	1.3
Número de patólogos responsables de quirúrgicos	39	3.3
Número de semanas en las que se responsabilizan de quirúrgicos	173	21.62
¿Cuántos citotecnólogos trabajan en el departamento	35	2.9
Número de quirúrgicos totales que recibe el departamento a la semana	1,184	98.6
Número de biopsias por punción con aguja fina (BAAF) que recibe el departamento a la semana	99	8.3
Número de transoperatorios que recibe el departamento a la semana	39	3.3
Número de quirúrgicos de tumores de mama que recibe el departamento a la semana	162	13.5
Número de transoperatorios de tumores de mama que recibe el departamento a la semana	30	2.7
Número de laminillas o bloques de quirúrgicos externos que se revisan por mes	203	16.9
Número de laminillas con inmunohistoquímica que se revisan por mes	58	5.8
Número de autopsias realizadas al año	58	4.8
Número de veces que se surte el departamento de formol a la semana	7	0.0
Número de veces que se surte el departamento de formol al mes	35	1.1
Número de veces que se surte el departamento de formol al semestre	171	0.9
Número de veces que se surte el departamento de formol al año	354	1.0

Cuadro 9. Detalle de respuestas, variables categóricas de la encuesta a patólogos, ESMaestras 2012.

Pregunta	Si	No	No sé	% SI	% No	%No sé
Histotecnólogos con capacitación en inmunohistoquímica e inmunofluorescencia	10	2	0	83%	17%	0%
Proporción de realización de receptores hormonales para el diagnóstico de cáncer de mama.						
Receptores de estrógenos	6	0	0	50%	0%	0%
Receptores de progestágenos	6	0	0	50%	0%	0%
Receptores HER2	6	0	0	50%	0%	0%
Receptores Ki67	3	9	0	25%	75%	0%
Receptores de cáncer de ovario	1	11	0	8%	92%	0%
Receptores de cáncer de colon	4	8	0	33%	67%	0%
Receptores de cáncer de estómago	5	6	0	42%	50%	0%
Receptores para linfoma	5	7	0	42%	58%	0%

Cuadro 10. Procesos de inmunohistoquímica llevados de forma habitual en el laboratorio, (n=6)

	Si	No	No sé	% SI	% No	%No sé
Técnica empleada en la realización de la inmunohistoquímica						
Cámara húmeda	1	0	0	17%	0%	0%
Técnica capilar	1	0	0	17%	0%	0%
Equipo automatizado	1	0	0	17%	0%	0%
Otra(s)	0	0	0	0%	0%	0%
Técnica empleada como sistema de detección						
Sistema de avidina/estreptavidina-biotina-peroxidasa	1	0		17%	0%	0%
Sistema de polímeros	1	0		17%	0%	0%
Other	0	0		0%	0%	0%
Kit de receptores de estrógenos						
Marca	Ventana Roche, Bio SB					
Clona	ER-12 de ratón, SP1					
Proveedor	Ventana Roche					
Control por cada laminilla	2	2		17%	17%	0%
Control independiente pero simultáneo por cada grupo de laminillas	1	3		8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Sólo control positivo)	2	2		17%	17%	0%
Formato de controles empleados (Sólo control positivo y negativo)	1	3		8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Controles positivos de diferente intensidad y control negativo)	1	3		8%	25%	0%
Procedencia de los controles empleados (de tejidos propios de su departamento, previamente evaluados)	2	2		17%	17%	0%
Procedencia de los controles empleados (comprados a un distribuidor comercial)	0	3		0%	25%	0%
Kit de receptores de progestágenos						
Marca	Ventana Roche, Bio SB					
Clona	PR1 tipo ratón					
Proveedor	Ventana Roche, Bio SB					
Control por cada laminilla	2	2		17%	17%	0%
Control independiente pero simultáneo por cada grupo de laminillas	1	3		8%	25%	0%

Formato de controles empleados (Sólo control positivo)	2	2	17%	17%	0%
Formato de controles empleados (Sólo control positivo y negativo)	1	3	8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Controles positivos de diferente intensidad y control negativo)	1	3	8%	25%	0%
Procedencia de los controles empleados (de tejidos propios de su departamento, previamente evaluados)	2	2	17%	17%	0%
Procedencia de los controles empleados (comprados a un distribuidor comercial)	0	3	0%	25%	0%
Kit de receptores de HER2					
Marca	Ventana Roche, Bio SB				
Clona	c-erbB-2 y CB-11 tipo ratón, 4b5				
Proveedor	Ventana Roche, Bio SB				
Control por cada laminilla	2	2	17%	17%	0%
Control independiente pero simultáneo por cada grupo de laminillas	1	3	8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Sólo control positivo)	1	3	8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Sólo control positivo y negativo)	1	3	8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Controles positivos de diferente intensidad y control negativo)	2	2	17%	17%	0%
Procedencia de los controles empleados (de tejidos propios de su departamento, previamente evaluados)	2	2	17%	17%	0%
Procedencia de los controles empleados (comprados a un distribuidor comercial)	0	3	0%	25%	0%
Kit de receptores de Ki67					
Marca	Bio SB, DAKO				
Clona	K-3 tipo ratón, MIB-1				
Proveedor	Bio SB, Comercial Biomédico Ramírez				
Control por cada laminilla	2	2	17%	17%	0%
Control independiente pero simultáneo por cada grupo de laminillas	1	3	8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Sólo control positivo)	2	2	17%	17%	0%
Formato de controles empleados (Sólo control positivo y negativo)	1	3	8%	25%	0%
Formato de controles empleados (Controles positivos de diferente intensidad y control negativo)	1	3	8%	25%	0%
Procedencia de los controles empleados (de tejidos propios de su departamento, previamente evaluados)	2	2	17%	17%	0%
Procedencia de los controles empleados (comprados a un distribuidor comercial)	0	3	0%	25%	0%

Cuadro 11. Procesos de inmunohistoquímica llevados de forma habitual en el laboratorio, (n=11)

En caso de que no se realice la inmunohistoquímica de forma habitual en su departamento, (n=11)	Si	No	No sé	% SI	% No	%No sé
¿Se refiere a otro sitio para su realización?	10	1	0	91%	9%	0%
¿El diagnóstico histopatológico se designa también al sitio que realiza la inmunohistoquímica?	3	8	0	27%	73%	0%
¿La técnica de inmunohistoquímica se realiza en otro sitio pero la evalúan patólogos de su departamento?	3	8	0	27%	73%	0%
¿El tipo de reporte que realizan, independientemente del sitio en que se evalué, es cualitativo (positivo o negativo)?	3	5	0	27%	45%	0%
Tipo de reporte cuantitativo						
Sólo porcentaje de células positivas	2	0	0	18%	0%	0%
Porcentaje de células e intensidad	6	0	0	55%	0%	0%
Índice Allred	0	0	0	0%	0%	0%
H-Score	0	1	0	0%	9%	0%
Número de patólogos capacitados en inmunohistoquímica	6	4	2	50%	33%	17%
Preparación de bloques de parafina						
¿El formol empleado se compra previamente preparado a la concentración adecuada?	3	9	0	10%	31%	0%
¿Se compra concentrado y se prepara en el departamento para lograr la concentración adecuada?	12	0	0	41%	0%	0%
¿Se emplea formol amortiguado?	6	6	0	21%	21%	0%
Si se emplea formol amortiguado, ¿se compra previamente preparado?	3	7	0	10%	24%	0%
Si se emplea formol amortiguado, ¿se prepara en el departamento de patología?	5	4	1	17%	14%	3%
Total	29	26	1	100%	90%	3%

Cuadro 10. Políticas institucionales y/o legales para la conservación o resguardo de bloques

Preguntas	Si	No	No sé	% SI	% No	%No sé
¿Existe una legislación que defina el tiempo que se debe guardar o conservar los tejidos, laminilla y bloques de parafina en el departamento?	6	5	1	50%	42%	8%
¿Existe una legislación institucional que defina el tiempo que se debe guardar o conservar los tejidos, laminilla y bloques de parafina en el departamento?	5	6	1	42%	50%	8%

Cuadro 10a. Políticas institucionales y/o legales para la conservación o resguardo de bloques

Preguntas	Años									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Según la política institucional actual...										
¿Cuánto tiempo están obligados a guardar en el departamento las piezas quirúrgicas o biopsias fijadas en formol?	8%	0%	8%	0%	17%	0%	0%	0%	0%	0%
¿Cuánto tiempo están obligados a guardar en el departamento los tejidos de autopsias?	17%	0%	0%	8%	17%	0%	0%	0%	0%	0%
¿Cuánto tiempo están obligados a guardar en el departamento las laminillas?	8%	0%	0%	0%	42%	0%	0%	0%	0%	8%
¿Cuánto tiempo están obligados a guardar en el departamento los bloques de parafina?	0%	0%	8%	0%	32%	0%	0%	0%	0%	8%
Independientemente de la política institucional o legislación...										
¿Cuánto tiempo acostumbran guardar en el departamento las Piezas quirúrgicas o biopsias fijadas en formol?	25%	0%	0%	0%	25%	0%	0%	0%	0%	0%
¿Cuánto tiempo acostumbran guardar en el departamento los tejidos de autopsias?	8%	0%	0%	8%	25%	8%	0%	0%	0%	8%
¿Cuánto tiempo acostumbran guardar en el departamento las laminillas?	0%	0%	0%	17%	50%	0%	0%	0%	0%	33%
¿Cuánto tiempo acostumbran guardar en el departamento los bloques de parafina?	0%	0%	0%	8%	58%	0%	0%	0%	0%	33%

Preguntas	Si	No	No sé	% SI	% No	%No sé
¿Estaría de acuerdo en donar bloques de parafina o secciones de los mismos para la conformación del repositorio de tumores con fines de investigación? - Bloque entero que haya cumplido con el tiempo que regularmente se conservan los bloques en el departamento	9	2	0	82%	18%	0%
¿Estaría de acuerdo en donar bloques de parafina o secciones de los mismos para la conformación del repositorio de tumores con fines de investigación? - Bloque entero que haya cumplido con el tiempo que regularmente se conservan los bloques en el departamento, asumiendo que la responsabilidad de su conservación estaría bajo los investigadores del estudio y con la posibilidad de su uso o recuperación por parte de su departamento por la razones que consideren necesarias	8	3	0	73%	27%	0%
¿Estaría de acuerdo en donar bloques de parafina o secciones de los mismos para la conformación del repositorio de tumores con fines de investigación? - Cilindro extraído del bloque para la preparación de "tissue arrays"?	8	2	0	73%	18%	0%
Corte grueso del bloque	7	2	0	64%	18%	0%
Laminillas sin teñir	7	1	0	64%	9%	0%
En caso de estar dispuesto para la donación de biopsias del bloque o cortes grueso del mismo, ¿estaría dispuesto a un préstamo temporal del bloque para la preparación del mismo en un laboratorio central?	9	1	2	82%	9%	18%

Cuadro 11. Procesos de capacitación del personal de los laboratorios de patología.

Preguntas	Numero	Porcentaje
Número de histotecnólogos con capacitación certificada para inmunohistoquímica e inmunofluorescencia?	6	50%
Persona o personas encargadas de llevar a cabo la realización de las reacciones de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia		0%
Histotecnólogo(s)	5	42%
Químico(s)	1	8%
Profesionista con posgrado	1	8%
Otro	2	17%
Actividad de capacitación en inmunohistoquímica		
Diplomado	0	0%
Curso	3	30%
Especialidad	0	0%
Subespecialidad	2	20%
No sé	4	40%
Otro	1	10%

Cuadro 12. Medición de receptores en el diagnóstico inmunohistoquímico de cáncer de mama.

Específicamente para cáncer de mama y en caso de SI realicen el diagnóstico inmunohistoquímico de forma habitual, ¿Qué tan frecuente es que, por alguna razón, NO puedan realizar la medición de los siguientes receptores?					
	Nunca	<10% de los casos	11-30% casos	31-49% de los casos	>50% de los casos
Estrógenos	3	0	0	1	1
Progestágenos	3	1	0	1	1
HER2	3	1	0	1	1
Ki67	2	2	0	0	2

Cuadro 13. Barreras para la realización de receptores en el diagnóstico inmunohistoquímico de cáncer de mama.

Específicamente para cáncer de mama y en caso de que NO realicen el diagnóstico inmunohistoquímico de receptores de estrógenos de forma habitual o que de forma esporádica no lo puedan realizar, señale las razones principales por las que no se realiza la inmunohistoquímica									
	Estrógenos	%	Progestágenos	%	HER2	%	Ki67	%	
No los solicitan por los médicos oncólogos responsables del tratamiento y manejo del paciente	3	13%	3	13%	3	13%	2	9%	
No se cuenta con los reactivos por falta de presupuesto	6	25%	6	25%	6	25%	7	32%	
No se cuenta con histotecnólogos capacitados para su evaluación	6	25%	6	25%	6	25%	6	27%	
No se cuenta con las condiciones para el almacenaje de los reactivos	1	4%	1	4%	1	4%	1	5%	
No se cuenta con las condiciones para el manejo de los reactivos	2	8%	2	8%	2	8%	2	9%	
No se cuenta con patólogos capacitados para su lectura	1	4%	1	4%	1	4%	1	5%	
Otro	5	21%	5	21%	5	21%	3	14%	
Total	24	100%	24	100%	24	100%	22	100%	

Cuadro 14. Barreras para la realización de receptores en el diagnóstico inmunohistoquímico de cáncer de mama.

Específicamente para cáncer de mama y en caso de que NO realicen el diagnóstico inmunohistoquímico en su departamento, o que de forma esporádica no lo puedan realizar, señale las acciones que realizan para asegurar la adecuada clasificación histoquímica									
	Estrógenos	%	Progestágenos	%	HER2	%	Ki67	%	
Subrogación de laboratorio privado	6	50%	6	50%	6	50%	2	17%	
Subrogación de laboratorio público	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	
Se le entrega la laminilla o el tejido al paciente para que solicite el estudio en un sitio especializado	2	17%	2	17%	2	17%	2	17%	
No se realiza	0	0%	0	0%	1	8%	5	42%	
Otro	4	33%	4	33%	3	25%	3	25%	
Total	12	100%	12	100%	12	100%	12	100%	

3.3 Proponer un protocolo de estandarización de los procesos de laboratorio

La propuesta de un protocolo de estandarización de los procesos de laboratorio, debiera contener parte de los resultados obtenidos. Es interesante destacar los siguientes aspectos:

- La mitad de los laboratorios encuestados realizan mediciones de receptores hormonales para el diagnóstico de cáncer de mama.
- Una gran proporción (83%) de las mediciones de los receptores hormonales, son realizadas por histotecnólogos.
 - Menos de la mitad (42%) de los histotecnólogos cuentan con capacitación certificada en los procesos de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.
- La mitad de los laboratorios realiza inmunohistoquímica de forma habitual.
 - De los laboratorios que realizan inmunohistoquímica de forma habitual, solamente el 17% utiliza controles de forma sistemática.
- La gran mayoría de los laboratorios (90%) que no pueden subsanar la realización de inmunohistoquímica, subroga dicho procedimiento a laboratorios públicos o privados, según sea el caso.
- Existe ignorancia en el conocimiento de la legislación en materia de salud en México en cuanto al tiempo al que se obliga en almacenar las muestras de diversa índole (bloques de parafina, laminillas y tejidos de autopsias)
- Existe heterogeneidad en el proceso del uso de las cubetas del histoquinete.
- Existe alta disposición para la colaboración por parte de los laboratorios encuestados a colaborar con el proyecto ESMaestras en materia de investigación científica.
 - Se hace constar gran preocupación por la cristalización de convenios que propicien dicha colaboración.

Este análisis demuestra la necesidad de establecer un panel de expertos en el que se encuentren epidemiólogos, oncólogos, patólogos e histotecnólogos con amplia experiencia en el tema para establecer un plan de acción que sirva como pilar en la construcción del protocolo de estandarización de los procesos de diagnóstico histopatológico y molecular del cáncer de mama en México.

3.5 Evaluar las características clínicas al momento del diagnóstico de cáncer de mama y las decisiones terapéuticas, de los casos confirmados de cáncer de mama por medio de revisión de expedientes clínicos.

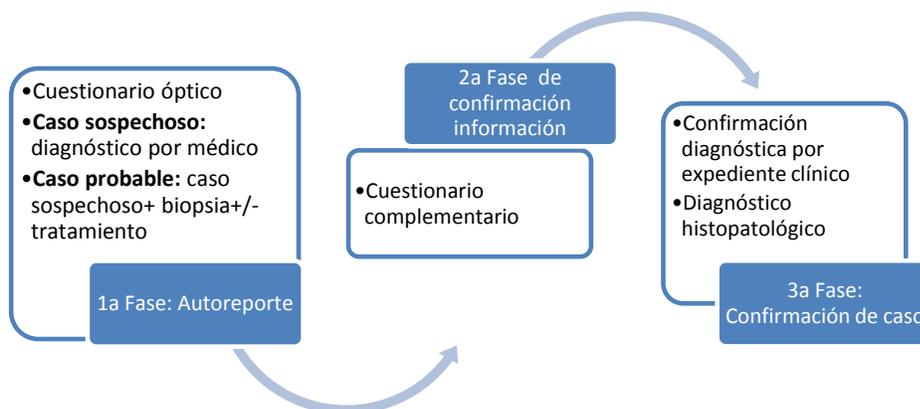
3.5.1 El proceso de identificación, seguimiento y confirmación de casos de cáncer de mama.

Incluye tres fases principales: la primera de auto reporte identifica a los casos sospechosos definidos como aquellos que contestan positivamente a la pregunta de diagnóstico por un médico en los últimos dos años. Los casos probables, adicionalmente responden positivamente a las preguntas sobre diagnóstico por biopsia y si recibieron tratamiento.

En la segunda fase se hace una confirmación de la información a través del envío de un cuestionario *in extenso* de diagnóstico de cáncer de mama. La tercera confirmatoria, se realiza mediante la revisión de expediente clínico y obtención del bloque de parafina del tejido en el que se hizo el diagnóstico histopatológico. (Figura 4)

En el cuestionario óptico de 2008, se identificaron 450 casos sospechosos de cáncer de mama que afirmaron haber sido diagnosticadas por un médico. (Figura 2). Para confirmar esta información, se procedió al envío de un cuestionario complementario en 2011, a los casos sospechosos que además cumplieran con los siguientes criterios: haber sido confirmado por biopsia y/o haber recibido tratamiento (n=335), a éstos se le definió como caso probables.

Figura 4. Flujograma del proceso de confirmación de casos de cáncer de mama, ES Maestras 2012.



Casos 2008 Auto-reportados
450

Sí DX + Sí Tx +/- Biopsia
ENVIO 2011
Casos Probables
335

225
Contestados

Cuadro 15. Proceso de validación de casos de cáncer de mama, por estado. ESMaestras 2012.

	Casos Probables	Devueltos	No Devueltos
Baja California	28	14	14
Chiapas	33	13	20
DF	77	52	25
Durango	16	4	12
Edomex	40	29	11
Guanajuato	44	20	24
Hidalgo	28	16	12
Jalisco	35	11	24
Nuevo León	32	19	13
Sonora	16	5	11
Veracruz	90	40	50
Yucatán	11	5	6
	450	228 51%	222 49%

No cáncer		
14	18.2%	No cáncer
Otros		
25	39.7%	No contestados aún
16	25.4%	Revisados
0	0.0%	Expediente No encontrado
14	22.2%	No Buscados aún
2	3.2%	No autorizados
2	3.2%	Desconocidos
1	1.6%	Fallecida
3	4.8%	Pendiente Firma (Cuestionario telefónico)

No cáncer		
1	2.5%	No cáncer
Otros		
11	28.2%	No contestados aún
12	30.8%	Expedientes Revisados
1	2.6%	Expediente No encontrado
6	15.4%	No Buscados aún
3	7.7%	No autorizados
3	7.7%	Desconocidos
2	5.1%	Fallecida
1	2.6%	Pendiente Firma (Cuestionario telefónico)

No cáncer		
1	3.1%	No Cáncer
Otros		
13	41.9%	No contestados aún
12	38.7%	Revisados
0	0.0%	Expediente No encontrado
3	9.7%	No Buscados aún
3	9.7%	No autorizados
0	0.0%	Desconocidos
0	0.0%	Fallecida
0	0.0%	Pendiente Firma (Cuestionario telefónico)

Los cuestionarios complementarios contienen preguntas relacionadas con la forma en la que se detectó y diagnosticó el cáncer (autoexploración, mastografía, otro), tipo de tratamiento recibido (quimioterapia, radioterapia, cirugía, hormonoterapia) y la unidad hospitalaria o clínica donde fueron diagnosticadas y tratadas. El cuestionario incluye también un apartado de consentimiento informado para la revisión de expediente y obtención del bloque de parafina, del tejido en donde se realizó el diagnóstico histopatológico. A la fecha se tiene una tasa de respuesta del 51% y se busca obtener una tasa mayor al 90% en 2013.

Por razones logísticas, el proceso de confirmación de casos de cáncer de mama, se enfocará inicialmente en el Distrito Federal, Estado de México, Nuevo León y Chiapas, los cuales representan aproximadamente el 40% de los casos probables.

Con el objetivo de incrementar la tasa de respuesta y definir más claramente la definición operacional de caso que se utilizará para posteriores envíos, se realizó un segundo envío en julio de 2012 a 244 casos, que incluyen a las que no habían devuelto el cuestionario complementario, (n=136) y a los casos sospechosos, (n=120 diagnóstico realizado por un médico), la diferencia se debe a problemas con la dirección postal (n=12).

Se está llevando a cabo un proceso adicional de encuesta telefónica para obtención de cuestionario complementario y acelerar el proceso de revisión de expediente clínico en estos estados.

Actualmente, se cuenta con 67.5% de los cuestionarios de validación de cáncer de mama en el DF, 70% de Estado de México, 59.4% de Nuevo León y 45% de los de Chiapas. Por otro lado se ha logrado 25.4% de la revisión de expedientes del DF, 30.8% del Estado de México, 38.7% de Nuevo León y 11% de Chiapas (del primero y segundo envíos de casos sospechosos, n=445). Tabla 1. En el caso de Chiapas, se aprovechó la jornada de salud para revisión de expedientes (n=4, 11%).

Los datos preliminares del cuestionario óptico 2011 registran 137 casos probables incidentes de cáncer de mama. (Negativos en el óptico 2008 y positivos en el 2011). Se ha iniciado el proceso de confirmación de estos casos a través de encuestas telefónicas. Tenemos un avance de 42% de los cuestionarios complementarios del DF, 41% del Estado de México y 18% de Nuevo León. A mediados de octubre se iniciará la búsqueda de expedientes. Cuadro 16.

Estado	CASOS	Respuesta	Tasa	Distribución Total		Recibidos						Cuestionarios Telefónicos	Expedientes Revisados			
						Envío 2011			Envío 2012							
DF	77	52	67.5%	37	Cáncer	28	5	Cáncer	6	6	Cáncer	18	8	Cáncer	16	25.4%
				14	No cáncer		23	No cáncer		0	No cáncer		9	No cáncer		
				1	Fallecidas		0	Fallecidas		0	Fallecidas		1	Fallecidas		
EDOMEX	40	29	72.5%	25	Cáncer	23	22	Cáncer	0		Cáncer	7	3	Cáncer	13	33.3%
				1	No cáncer		0	No cáncer			No cáncer		2	No cáncer		
				2	Fallecidas		0	Fallecidas			Fallecidas		2	Fallecidas		
NL	32	19	59.4%	17	Cáncer	19	17	Cáncer	0		Cáncer	0		Cáncer	12	38.7%
				1	No cáncer		1	No cáncer			No cáncer			No cáncer		
				1	Fallecidas		1	Fallecidas			Fallecidas			Fallecidas		
CH	33	15	45.5%	15	Cáncer	14	14	Cáncer	0		Cáncer	1	1	Cáncer	4	12.1%
				0	No cáncer			No cáncer			No cáncer			No cáncer		
				0	Fallecidas			Fallecidas			Fallecidas			Fallecidas		
Casos		182	115												45	

Cuadro 16. Relación de revisión de expedientes clínicos

Los casos de las maestras que confirman el diagnóstico de cáncer de mama a través del cuestionario complementario y que autorizan revisar su expediente clínico y/o obtener el bloque de parafina, se solicita a los directores de las diferentes unidades médicas en que se atendieron, revisar el expediente clínico de estos casos y, en su caso, obtener el bloque referido.

Se han realizado varias reuniones con expertos del INCan para evaluar los diferentes instrumentos para la validación de los casos de cáncer de mama y la información que se integrará a los formatos de captura de expediente clínico para el análisis de supervivencia. Se designó como punto focal a la Dra Cynthia Villarreal, quien es la experta de cáncer mama.

El formato de expediente, que contempla 12 secciones que incluyen información sobre diagnóstico, tratamiento y variables que consideran relevantes para el análisis de supervivencia. Asimismo, se realizó una revisión del cuestionario confirmatorio de cáncer de mama que se utilizará para los casos incidentes de 2011 (Anexo 8).

En cuanto a la validación de la mortalidad, se han identificado 4 defunciones en las encuestas telefónicas que se han realizado. Se realizaron autopsias verbales, las cuáles confirman defunción por cáncer de mama por familiar o amigo cercano. Un proceso adicional es el de la verificación de la defunción en las bases de mortalidad de la DGIS (en proceso).

3.5.2 Análisis de la base de datos de cuestionarios confirmatorios de cáncer de mama.

El cuestionario confirmatorio de cáncer de mama, contiene cuatro apartados:

- I. Confirmación de respuesta de cáncer de mama cuestionario 2008
- II. Diagnóstico
- III. Tratamiento.
- IV. Consentimiento informado para la revisión de expediente y obtención del bloque de parafina.

El análisis descriptivo de esta base de datos arroja los siguientes resultados:

3.5.3 Características de la muestra

- Del total (n=199), 90.5% (n=180) confirmaron tener o haber tenido CaMa alguna vez en su vida y 6% (n=12) lo negó. El resto envió el cuestionario en blanco. De las 180 que confirmaron el tener o haber tenido CaMa, 79.5% autorizó la revisión del expediente clínico y que el bloque de parafina de su muestra o biopsia sea utilizado con fines de investigación. Este es el número que se tomará como el 100% para fines de este análisis.
- La distribución de casos de cáncer de mama por Estados en orden de frecuencia fue: Veracruz (21%), Distrito Federal (11.4%), Estado de México (16%), Nuevo León y Guanajuato; ambos con 11%.

3.5.4 Diagnóstico de CaMa

El cuestionario confirmatorio de cáncer de mama, contiene cuatro apartados:

- V. Confirmación de respuesta de cáncer de mama cuestionario 2008
- VI. Diagnóstico
- VII. Tratamiento.
- VIII. Consentimiento informado para la revisión de expediente y obtención del bloque de parafina.

El análisis descriptivo de esta base de datos arroja los siguientes resultados:

3.5.3 Características de la muestra

- Del total (n=199), 90.5% (n=180) confirmaron tener o haber tenido CaMa alguna vez en su vida y 6% (n=12) lo negó. El resto envió el cuestionario en blanco. De las 180 que confirmaron el tener o haber tenido CaMa, 79.5% autorizó la revisión del expediente clínico y que el bloque de parafina de su muestra o biopsia sea utilizado con fines de investigación. Este es el número que se tomará como el 100% para fines de este análisis.

- La distribución de casos de cáncer de mama por Estados en orden de frecuencia fue: Veracruz (21%), Distrito Federal (11.4%), Estado de México (16%), Nuevo León y Guanajuato; ambos con 11%.

3.5.4 Diagnóstico de CaMa

- Es interesante observar, al analizar las frecuencias por separado, que el 74% de las detecciones de CaMa se hizo mediante la autoexploración; en contraste con el 52.2% de las exploraciones realizadas por personal médico, un 60.5% reportó el haber realizado alguna mastografía diagnóstica y 50.5% un ultrasonido mamario. Sin embargo, en el Cuadro 2 se aprecia a detalle que la autoexploración, por lo general va de la mano con una exploración por parte del personal médico. Por otro lado, el 3.3% refirió haber llegado al diagnóstico después de percatarse de secreciones de pus o sangre por el pezón; lo que habla de estadios avanzados del cáncer.

Cuadro 17. Método de detección de cáncer de mama en las mujeres que confirmaron tener o haber padecido alguna vez en su vida, ESMaestras 2012. (n=180)

Sospecha diagnóstica	N	%
Autoexploración o por un médico	7	4.43
Por mastografía y ultrasonido	97	61.39
Otro	54	34.18
Total	158	100

3.5.5 Antecedentes heredofamiliares

- Se le preguntó a las maestras sobre antecedentes familiares de CaMa con respecto a las abuelas, madres, hermanas o hijas.
- La distribución de los antecedentes respecto a las abuelas maternas y paternas fue balanceado en la muestra, 6 y 5% respectivamente.
- De la misma manera, el haber tenido a la madre o alguna hermana con CaMa se distribuyó de forma similar en un 8 y 7% respectivamente.
- Ninguna mujer refirió tener hijas con antecedentes de CaMa.

Cuadro 18. Distribución de antecedentes familiares, ESMaestras 2012, (n=180)

Antecedentes heredofamiliares	N	%
Abuela paterna	7	4.6
Abuela materna	7	4.6
Madre	12	7.8
Hermana	13	8.5
Hija		
Ninguno	114	74.5
Total	153	100

3.5.6 Confirmación y edad al diagnóstico

- El 86% de los diagnósticos se realizó mediante biopsia.
- El 90.6% de las muestras fueron revisadas por algún patólogo
- El 10% de las maestras no tiene consigo los resultados de la biopsia.
- El 14% no contestó que edad tenía cuando le realizaron el diagnóstico; sin embargo, de las que sí (n=169), la media de edad al diagnóstico fue de 41.7(±7) años, con un mínimo de 15 y un máximo de 58 años (mediana de 42 años).
- El 3.3% reportó presencia de metástasis.
- De las mujeres atendidas, 20% realizó el diagnóstico de CaMa en medios privados (n=35).
- 46.7% de las mujeres reportaron haber sido diagnosticadas en el ISSSTE

Cuadro 19. Proporción de diagnóstico de CaMa por institución, ESMaestras 2012. (n=180)

Institución de diagnóstico		
ISSSTE	87	43.72
IMSS	13	6.53
PEMEX	5	2.51
Particular	68	34.17
* porcentaje de "Otros"	38	62*

3.5.7 Tratamiento

- El 89% de las maestras recibió algún tipo de tratamiento para CaMa.
- El 54% recibió únicamente quimioterapia, 7.1% radioterapia y 93% ambas.
- El 5% fue intervenida con mastectomía bilateral; 30% de mastectomía izquierda y o 30% de mastectomía derecha únicamente.
- La frecuencia de los fármacos utilizados se muestra en el Cuadro 4.
- El 5.6% recibió acupuntura como tratamiento complementario
- La proporción de las maestras que refirieron no haber completado quimioterapias fue del 6.7% y de radioterapias fue del 9.5%.

Cuadro 20. Proporción de diagnóstico de CaMa por institución, ESMaestras 2012. (n=180)

Recibe o recibió tratamiento	164	82.4
Mastectomía	121	60.0
Mastectomía+Qtx+Rtx	64	52.036.6
Mastectomía+ Terapia hormonal	85	70.547.2

Cuadro 21. Frecuencia de uso de fármacos antineoplásicos en las maestras que confirmaron haber tenido CaMa, ESMaestras 2012, (n=180).

Terapia anti- hormonal	N	%
Tamoxifen	55	50.9
Evista (Raloxifeno)	2	1.9
Aromasín(Exemestane)	8	7.4
Femara (Letrozole)	10	9.3
Arimidex (Anastrozole)	32	29.6
Megace(Megestrol)	1	0.9
Total	108	100
Tratamiento alternativo (Acupuntura)	10	5.0
Tratamiento convencional		
Quimioterapia	137	68.8
Completó tx con Qtx	135	98.0
Radioterapia	100	50.3
Completó tx Radioterapia	97	91.0

BIBLIOGRAFÍA

1. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;124:2020-45.