

Caracterización morfométrica nuclear de glándulas mamarias sanas en mujeres adultas mayores

Nuclear morphometric characterization of healthy mammary glands in older adult women

Dunia Yailin Macareño-Avila^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9203-1370>

Marylú Torres-Batista¹ <https://orcid.org/0000-0002-4056-7605>

Pedro Augusto Díaz-Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0003-4897-363X>

Doralny Peña-Marrero¹ <https://orcid.org/0000-0002-5192-7629>

Leticia Mármol-Caballero¹ <https://orcid.org/0000-0002-6397-4211>

Liúdisis Silva-Jardínez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9438-9894>

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): duniayma@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las glándulas mamarias son órganos que durante las diferentes etapas de la vida en la mujer sufren modificaciones, donde se involucran los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis, bajo el control hormonal. Sin embargo, una vez que cesan dichas influencias hormonales ocurren cambios que llevan a la involución de dicho órgano.

Objetivo: Caracterizar el factor de forma, perímetro, área y volumen de los núcleos de las células epiteliales glandulares mamarias.

Métodos: Para caracterizar las glándulas mamarias sanas en mujeres de 60 años y más, se realizó un estudio de serie de casos en 14 mujeres fallecidas que no tenían lesiones benignas o malignas del órgano. Todas examinadas por el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Vladimir Ilich Lenin en Holguín, en el período comprendido de septiembre 2018 a septiembre 2019. Para mejor valoración, la muestra de estudio se dividió en dos grupos de edades: de 60-75 años de edad y mayores de 75 años.

Resultados: Tanto el factor de forma como el perímetro, área y volumen de los núcleos de las células epiteliales de los conductos mamarios son menores en las mujeres mayores de 75 años.

Conclusiones: Existen diferencias notables en los indicadores morfométricos estudiados en ambos grupos de edades. Específicamente el tamaño y la forma de los núcleos de células epiteliales se ven afectados con la edad, lo cual se corresponde con la baja actividad metabólica de las células epiteliales mamarias en esta etapa de la vida.

DeCS: GLÁNDULAS MAMARIAS HUMANAS; HISTOLOGÍA; NÚCLEO CELULAR; MUJERES; ANCIANO.

ABSTRACT

Introduction: The mammary glands are organs that during the different stages of life in women undergo modifications, where the processes of proliferation, differentiation and apoptosis are involved, under hormonal control. However, once these hormonal influences cease, changes occur that lead to the involution of said organ.

Objective: To determine the shape factor, perimeter, area and volume of the nuclei of glandular epithelial cells.

Methods: To characterize healthy mammary glands in women aged 60 years and older, a case series study was conducted on 14 deceased women who had no benign or malignant lesions of the organ. All examined by the Department of Pathological Anatomy of the Provincial Hospital V.I. Lenin in Holguín, in the period between September, 2018 – September, 2019. For a better assessment, the study sample was divided into two age groups: from 60 to 75 years of age; age and older than 75 years.

Results: Both the shape factor and the perimeter, area and volume of the nuclei of the epithelial cells of the mammary ducts are lower in women older than 75 years.

Conclusions: There are notable differences in the morphometric indicators studied. Epithelial cell nuclei are affected with age, which corresponds to the low metabolic activity of mammary epithelial cells at this stage of life.

DeCS: MAMMARY GLANDS, HISTOLOGY; CELL NUCLEUS; HUMAN; WOMEN; AGED.

Recibido: 20/12/2022

Aprobado: 14/06/2023

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un fenómeno natural, irreversible, dinámico y continuo de la materia en función del tiempo. Todas las especies envejecen y experimentan notables cambios desde su nacimiento hasta la muerte.⁽¹⁾

Es de interés en todo el mundo el estudio de este proceso desde varios puntos de vista (psicológico, social, demográfico, biológico etcétera) ya que se han duplicado el número de personas mayores de 60 años desde la década de los 80 y continúa en ascenso.^(2,3,4,5)

Las modificaciones morfológicas en el envejecimiento son objetivo de investigaciones en diferentes sistemas y órganos. Las glándulas mamarias o mamas, son órganos que con el paso de los años también sufren variaciones en la organización estructural y funcional de su estroma y parénquima; sin embargo, son escasos los estudios acerca de las variaciones histológicas de estos órganos en el envejecimiento.

A nivel mundial, las mamas son ampliamente estudiadas, principalmente por la elevada incidencia de enfermedades mamarias, dentro de estas, las lesiones malignas ocupan el quinto lugar entre las principales causas de muerte. En Cuba esta enfermedad mamaria constituye la tercera causa de muerte femenina, con una alta incidencia en mujeres mayores de 60 años de edad.⁽⁶⁾

Gran parte de los estudios realizados en enfermedades de estos órganos, hacen referencia a cambios cualitativos en la histología de los mismos.^(7,8,9,10) Otros hacen alusión a cambios cuantitativos fundamentalmente de la morfología nuclear; gracias al uso de técnicas como la morfometría y la estereología, que permiten obtener indicadores cuantitativos de los componentes celulares y tisulares que le confieren una mayor precisión en los estudios anatomopatológicos. No obstante, no se cuenta con patrones morfométricos de la morfología normal nuclear de las células epiteliales ductales, que permitan un mejor análisis en las distintas patologías mamarias.^(11,12,13,14)

La literatura describe la estructura histológica normal de la glándula mamaria, en su mayor parte hace referencia a las características durante la etapa reproductiva de la mujer.^(15,16,17) No se han encontrado investigaciones que aborden los cambios morfoestereológicos que sufren los núcleos de células epiteliales ductales de las glándulas mamarias sanas en mujeres a partir de los 60 años de edad.

No se emplean todas las potencialidades que brindan las técnicas morfométricas con ese fin, por lo que se ha decidido realizar un estudio morfométrico de las glándulas mamarias sanas en mujeres de 60 años y más, con el propósito de conocer mejor el comportamiento de los indicadores nucleares del epitelio ductal de las mismas, que serán de gran utilidad para establecer patrones morfométricos necesarios fundamentalmente en estudios histopatológicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos en la población femenina de 60 años y más edad de la provincia Holguín.

El universo de estudio lo constituyeron pacientes de estas edades, que fueron examinadas por el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Universitario V.I. Lenin en el período comprendido entre septiembre 2018 hasta septiembre 2019.

Se seleccionó una muestra no probabilística intencionada constituida por 14 mujeres sin antecedentes de enfermedades de las glándulas mamarias y corroboradas al examen. Quedaron excluidas aquellas con antecedentes de enfermedades benignas o malignas del órgano o que se confirmaran en la necropsia.

Para el análisis del comportamiento de los indicadores, la muestra de estudio se dividió en dos grupos de edades: de 60 a 75 años y mayores de 75 años.

A cada mujer objeto de estudio se le tomó, desde adentro, fragmento de tejido mamario correspondiente al cuadrante superior interno, dado su fácil obtención y para respetar los aspectos éticos de las investigaciones.

Cada fragmento de tejido fue fijado en formalina al 10 %, se realizó la inclusión con la técnica clásica de la parafina.

Los cortes histológicos fueron de 10 micrómetros de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H y E).

El estudio histológico de la glándula mamaria se realizó mediante la observación de las imágenes en un microscopio chino *Motic*, modelo BA-210 con cámara de tres megapíxel de la compañía *Motic*, con lente objetivo 100X y lente ocular 10X. Las imágenes se descargaron en una computadora *Dell*, modelo *Optiplex 7010*, al que estaba acoplado el sistema de captura del microscopio. El aumento total (At) de observación de las imágenes capturadas en la computadora se calculó por la fórmula:

$A t = \text{Aumento objetivo} \times \text{Aumento lente reductor} \times \text{Largo de pantalla/Sensor cámara digital}$.

De esta manera el aumento total con el que se trabajaron las imágenes histológicas al capturarlas en la computadora empleada con ese fin fue de 2125 X.

Para realizar el cálculo del factor de forma, área, perímetro y volumen nuclear de células epiteliales ductales de las glándulas mamarias se utilizó el *software ImageJ*, versión 1.49p del *National Institutes of Health*, USA, 2015 (Figura 1).

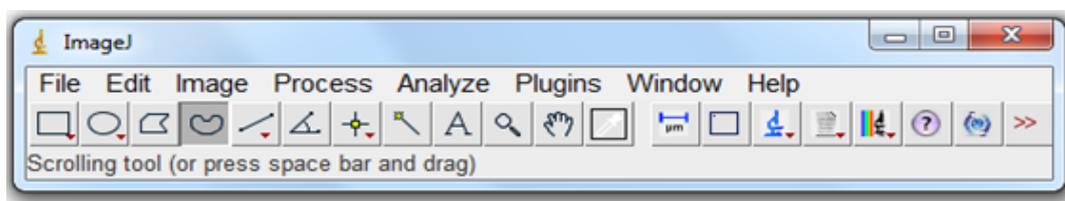


Figura 1 Presentación de la aplicación *ImageJ* 1.49p.

Estos indicadores fueron analizados por separado según los grupos de edades establecidos en el estudio. Los datos se sometieron a un proceso de revisión, para evitar errores, omisiones o duplicidad de la información. Fueron eliminados los datos extremos, muy alejados de los valores medios. Los resultados fueron procesados por el sistema de cálculos estadísticos *MedCalc* versión 4.16g para *Windows*.

Se aplicaron cálculos de estadística descriptiva para resumir la información: valor máximo, valor mínimo, media aritmética, desviación estándar y prueba de distribución normal para las diferentes series de datos. Dentro de la estadística inferencial se realizó test de diferencia de medias para comparar los valores obtenidos entre diferentes grupos de datos. Para el análisis se consideró un intervalo de confianza del 95 % con una $P \leq 0.05$ para la valoración de la significación estadística. Se tuvo en cuenta los principios éticos para la investigación médica con datos provenientes de seres humanos de la *World Medical Association Declaration of Helsinki* y la Guía de OMS para los Comité de Ética de las Investigaciones, establecida por el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) en el 2002.

RESULTADOS

El factor de forma nuclear o índice de circularidad es el grado en que la forma del núcleo en un corte transversal se aproxima a un círculo perfecto. En la fórmula que se usa para calcular este indicador, se relaciona el valor del área nuclear y el valor al cuadrado del perímetro nuclear, en una fracción de donde se infiere que a mayor perímetro nuclear más se acerca el valor a uno y este valor indica un círculo perfecto. Si el valor del perímetro es bajo el resultado tiende a alejarse de uno y aproximarse a cero lo que indica incremento de la forma elongada.⁽¹⁹⁾

Al realizar el test de comprobación de medias, se comprobó que existe una discreta diferencia entre ambos grupos de edades en estudio. Esto significa que en edades avanzadas, los núcleos de células epiteliales en las glándulas mamarias mantienen su circularidad, pues en ambos grupos de edades la media aritmética se mantiene cercana al valor de uno, pero con discretos cambios en la forma nuclear de las células epiteliales, en el grupo de mujeres de mayor edad, sin llegar a ser elongados.

El resto de los indicadores que cuantifican el tamaño nuclear (perímetro, área y volumen), tuvieron resultados semejantes, pues el test de comprobación de medias mostró diferencias en ambos grupos de edades, encontrándose los valores más bajos en el grupo de mayor edad. Lo anterior traduce que a mayor edad el tamaño de los núcleos epiteliales de las glándulas mamarias disminuye.

La prueba de hipótesis en todos los indicadores nucleares fue $< 0,05$ lo cual le da valor a los resultados (Tabla 1).

Tabla 1 Caracterización del comportamiento de los indicadores nucleares en células epiteliales ductales de glándulas mamarias sanas

Indicadores	GMM* 60-75 años MA**- DS***	GMM más 75 años MA-DS	Prueba de hipótesis
Factor de forma (μm)	0,849-0,074	0,836-0,078	$p \geq 0,001$
Perímetro (μm)	15,303-2,575	14,947-2,449	$p \geq 0,005$
Área (μm^2)	16,143-5,335	15,125-4,801	$p \geq 0,001$
Volumen (μm^3)	316,597-159,934	286,250-137,878	$p \geq 0,001$

Leyenda:

* Glándulas mamarias en mujeres.

** Media aritmética

*** Desviación estándar

DISCUSIÓN

Sánchez,⁽²⁰⁾ en su estudio caracterización histológica y morfométrica de la piel facial en personas mayores de 40 años de la provincia Holguín, confirma que las dimensiones del núcleo representan indicadores importantes para el estudio de la morfología y la función nuclear en la célula; de hecho una gran proporción de los trabajos en los que se aplica la morfometría al estudio de un tejido utilizan parámetros morfométricos nucleares en sus análisis, tanto para estudios de caracterización como para análisis pronósticos en diferentes tipos de cáncer. De igual manera se conoce que los cambios en el ciclo celular o el metabolismo durante diferentes estados fisiológicos o intervenciones terapéuticas farmacológicas o no, se acompaña de cambios en la arquitectura nuclear. Todo esto y fundamentalmente lo relacionado con los estados fisiológicos de la célula y los tejidos, permiten asegurar que los estudios morfométricos nucleares pueden brindar información de mucha utilidad para el estudio.^(11,12,13,21)

Gartner,⁽¹⁶⁾ describe cambios que aparecen en el parénquima mamario durante el envejecimiento, y estos son: atrofia de los epitelios de las partes secretoras y en parte también de los conductos, debido a esto la glándula se asemeja al estado prepuberal, observándose solo algunos conductos dispersos. La atrofia lobulillar puede ser casi completa en la mujer anciana.^(15,17)

Los indicadores morfométricos referentes al núcleo como área y volumen han sido abordados en estudios vinculados al envejecimiento de la piel,⁽²⁰⁾ así como en el estudio de lesiones neoplásicas en diferentes localizaciones del cuerpo. Son varios estos tipos de estudios en enfermedades mamarias, donde las características morfoestereológicas son de utilidad para el pronóstico de la enfermedad.^(12,13) Sin embargo, no se encontraron investigaciones vinculadas al proceso de envejecimiento de las glándulas mamarias.

Alberteris,⁽¹³⁾ en su estudio acerca de los indicadores morfométricos de la neoplasia ductal intraepitelial de la glándula mamaria, encontró que tanto el área como el volumen nuclear de las células epiteliales en este tipo de lesión se encuentran aumentados, con valores de $20,06 \mu\text{m}^2$ y $402,42 \mu\text{m}^3$

respectivamente, los cuales se encuentran por encima de los valores encontrados en este estudio. En cuanto al factor de forma de los núcleos lesionados, obtuvo un valor de 0,722 μm el cual se encuentra muy por debajo de los valores hallados en la investigación y se traduce en cambios notables en la forma nuclear. Lo anterior se debe a que en las mastopatías la actividad celular se encuentra aumentada, por tanto el tamaño de los núcleos aumenta, contrario a lo encontrado en el estudio donde el área y el volumen nuclear disminuyen a medida que avanza la edad ya que la actividad celular es baja.

Los autores consideran que cambios morfológicos nucleares durante el envejecimiento conllevan a cambios morfológicos en las células de forma general, como la hipotrofia o atrofia celular y por último a disminución en el grosor del epitelio ductal. Si el epitelio se mantiene en una progresiva disminución, como resultado del paso del tiempo, la mayor parte del parénquima desaparece, el cual es sustituido por el estroma de la mama.

Los resultados de la investigación concuerdan con lo que explican las diferentes literaturas acerca de la involución de las glándulas mamarias, pues en este periodo de la vida de la mujer la función de estos órganos dejó de existir y por tanto la de sus células epiteliales.^(15,16,17)

Las técnicas morfométricas y estereológicas tienen gran valor en la caracterización, diagnóstico y pronóstico no solo de lesiones tumorales sino también para valorar el efecto de procesos fisiológicos como el envejecimiento en los diferentes tejidos y órganos de nuestro organismo, como es el caso de las glándulas mamarias.

CONCLUSIONES

Se evidencian diferencias notables en los indicadores morfométricos estudiados en ambos grupos de edades. Específico en el tamaño y la forma de los núcleos de células epiteliales se ven afectados con la edad, son más pequeños y menos esféricos sin llegar a ser elongados en las mujeres mayores de 75 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez Guerrero K, Clavería Clark RA, Peña Sisto M. Consideraciones actuales sobre envejecimiento y cáncer bucal. Medisan [Internet]. 2016 [citado 26 Nov 2020];20(12):2526-35. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/962/html>
2. de Armas Sáez M, Ballesteros Hernández M. Fisiología del envejecimiento: contenido de estudio imprescindible en la formación del médico cubano. Edumecentro [Internet]. 2017 [citado 10 Nov

2020];9(3):307-11. Disponible en: https://revedumecentro.sld.cu/index.php/edumc/article/view/964/html_249

3. Martínez Pérez TJ, González Aragón CM, Castellón León G, González Aguiar B. El envejecimiento, la vejez y la calidad de vida: ¿éxito o dificultad? Rev Finlay [Internet]. 2018 Feb [citado 09 Feb 2022];8(1):59-65. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/569/1624>

4. Varela Pinedo LF. Salud y calidad de vida en el adulto mayor. Rev perú med exp salud pública [Internet]. 2016 Abr-Jun [citado 09 Feb 2022];33(2):199-201. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342016000200001&lng=es

5. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 [citado 09 Feb 2022]. 29 p. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186471/WHO_FWC_ALC_15.01_spa.pdf

6. Pérez Abreu M, Gómez Tejeda JJ, Diéguez Guach RA, Tamayo Velázquez O, Iparraguirre Tamayo AE. Determinación del perfil psicológico de pacientes con cáncer de mama del Policlínico José Martí, Gibara. Correo cient méd [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2022];24(4). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3583/1836>

7. Duvergel Calderín D, de Armas Fernández MC, Salvent Tames A, Olivera Fonseca EM, Romero Viamonte K. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. Rev cuba obstet ginecol [Internet]. 2019 [citado 09 Dic 2022];45(4):e407. Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/407/623>

8. García-Pérez R, Llanes-García LI, Alfonso-González CP, Agüero-Arboláez MC, Cabrera-Evin JC, Navarro-López E. Carcinoma mamario RH negativo en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celestino Hernández Robau. Arch méd Camagüey [Internet]. 2022 [citado 09 Dic 2022];26:e8689. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v26/1025-0255-amc-26-e8689.pdf>

9. Ramírez Valle M, García Montesino G, Lores Hechevarria C, Sánchez Azcuy Y, Márquez Hernández C. Histología e inmunohistoquímica del cáncer de mama invasivo en la provincia de Pinar del Río. Rev cienc méd Pinar Rio [Internet]. 2019 [citado 09 Dic 2022];23(1):71-8. Disponible en: <https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3801/html>

10. García Pérez R, Llanes García L, Agüero Arboláez MC, Sánchez Hernández L, Franco Rodón A, Alfonso González CP. Carcinoma mamario HER2 positivo. Acta médica del centro [Internet]. 2022 Jul-Sep [citado 09 Dic 2022];16(3):504-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000300504

11. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma ductal de la mama: un estudio metaanalítico. Rev cuban invest bioméd [Internet]. 2004 Jul-Sep [citado 26 Abr 2022];23(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000300004

<http://revistaamc.sld.cu/>

12. Sanz Pupo NJ, Fernández Sarabia P, Torres Batista M. Volumen Nuclear morfométricamente determinado en mastopatías benignas y malignas. Hospital V.I Lenin. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet [Internet]. 2015 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp?id_trabajo=261&tipo=2&tema=42
13. Alberteris Osorio TM. Indicadores Morfométricos de la neoplasia ductal intraepitelial de la glándula mamaria [tesis]. Holguín: Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello; 2016.
14. Sanz Pupo NJ, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas PA, Fernández PA. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica. Experiencias en la provincia Holguín, Cuba. Rev cuban invest bioméd [Internet]. 2006 Sep-Dic [citado 04 Abr 2019];25(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000400001
15. Glándula mamaria [Internet]. 2011 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: https://biblioceop.files.wordpress.com/2011/02/15glandula_mamaria.pdf
16. Gartner LP. Textbook of Histology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
17. Tortajada Giménez J. Anatomía de la mama [Internet]. Barcelona: Corporación Sanitaria Parc Taulí Sabadell; 2018 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <http://www.acmcb.es/files/425-9996-DOCUMENT/Tortajada4416Mar16.pdf>
18. Díaz Rojas P. Introducción a la Morfometría y la Estereología [Internet]. Holguín: Universidad de Ciencias Médicas de Holguín; 2016 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <http://uvs.ucm.hlg.sld.cu/mod/resource/view.php?id=3459>
19. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA, Torres Batista M, Sánchez Anta A. La densidad óptica nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma papilar de tiroides. Rev cuban invest bioméd [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2022];39(3). Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/634/877>
20. Sánchez Pérez E. Caracterización histológica y morfométrica de la piel facial en personas mayores de 40 años de la provincia Holguín [tesis]. Holguín: Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello; 2016.
21. Cabrera Roche BA, García Gutiérrez MB, López Pérez R, Ramos Rodríguez Y, Triana de la Paz I, Álvarez Luna Y. Estudio morfométrico del núcleo celular en el carcinoma de células renales. Medicentro [Internet]. 2018 [citado 15 Dic 2022];22(1). Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2601/2141>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

<http://revistaamc.sld.cu/>



DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Dunia Yailin Macareño-Avila (Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. Recursos. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción –borrador original. Redacción–revisión y edición).

Marylú Torres-Batista(Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. Recursos. Supervisión. Validación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Pedro Augusto Díaz-Rojas (Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Recursos. Software. Supervisión. Validación. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Doralny Peña-Marrero (Conceptualización. Investigación. Recursos. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).

Leticia Mármol-Caballero (Conceptualización. Investigación. Recursos. Redacción–borrador original. Redacción-revisión y edición).

Liúdisis Silva-Jardínez (Conceptualización. Investigación. Recursos. Redacción–borrador original. Redacción–revisión y edición).