

Análisis comparativo del área y perímetro nuclear de fibroblastos en glándulas mamarias humanas en la senectud

Comparative analysis of the nuclear area and perimeter of fibroblasts in human mammary glands in the senescence

Dunia Yailin Macareño Avila,¹ Pedro Augusto Díaz Rojas,² Doralny Peña Marrero,
³ Leticia Mármol Caballero.⁴

¹ Máster en Educación Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín, Cuba. duniayma@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0009-0007-0979-2322>

² Doctor en Ciencia en Educación Médica. Máster en Educación Médica. Especialista de Segundo Grado en Histología. Especialista de Segundo Grado en Administración de Salud. Profesor Titular. Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín. Cuba. pdiaz@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0000-0003-4897-363X>

³ Máster en Educación Médica. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín, Cuba. doralny@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0000-0002-5192-7629>

⁴ Máster en Atención Integral a la Mujer. Máster en Educación Médica. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Histología. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín. Cuba. marmolhlg@infomed.sld.cu Orcid <https://orcid.org/0000-0002-6397-4211>

RESUMEN

Introducción: El análisis morfométrico de las características nucleares de fibroblastos puede aportar información sobre cambios celulares asociados al envejecimiento en tejido mamario.

Objetivo: Comparar el área y perímetro nuclear de fibroblastos mamarios en mujeres adultas mayores divididas en dos grupos etarios: 60-75 años y mayores de 75 años.

Métodos: Se recolectaron muestras de tejido mamario en adultas mayores, procesadas para tratamiento histológico y digitalización. Usando software de análisis de imágenes, se midió el área y perímetro de núcleos de fibroblastos. Se realizó análisis estadístico para comparar ambos grupos.

Resultados: El grupo de mujeres mayores de 75 años mostró valores significativamente menores en área y perímetro nuclear de fibroblastos respecto al grupo de 60-75 años, indicando reducción en el tamaño nuclear asociado a la edad avanzada.

Conclusiones: El envejecimiento avanzado se asocia con cambios morfométricas en los núcleos de fibroblastos mamarios, reflejados en una reducción del área y perímetro nuclear. Estos hallazgos pueden contribuir a comprender la fisiología del envejecimiento tisular y sus implicaciones en la salud mamaria.

Palabras clave: Núcleo celular; Fibroblastos; Glándulas mamarias humanas; Envejecimiento; Mujeres.

SUMMARY

Introduction: Morphometric analysis of fibroblast nuclear features provides insights into age-related cellular changes in breasts tissue.

Objective: To compare the nuclear area and perimeter of mammary fibroblasts in elderly women divided into age groups: 60-75 years and over 75 years.

Methods: Breast biopsies from elderly women were histologically processed and digitized. Image analysis software measured fibroblast nuclear area and perimeter. Statistical analysis compared both groups.

Results: The group over 75 years showed significantly smaller fibroblast nuclear area and perimeter compared to the 60-75 years group, indicating nuclear size reduction with advanced age.

Conclusions: Advanced aging is associated with morphometric changes in mammary fibroblast nuclei, reflected by decreased nuclear area and perimeter. These findings enhance understanding of tissue aging physiology and its potential impact on breast health.

Keywords: Cell core; Fibroblasts; Human mammary glands; Aging; Women

INTRODUCCION

El envejecimiento es un proceso biológico complejo que afecta de manera progresiva y dinámica a todos los órganos y tejidos del cuerpo humano, incluyendo las glándulas mamarias femeninas. Con la edad, la estructura histológica mamaria experimenta modificaciones notables.^{1,2}

La literatura^{3,4} describe los cambios cualitativos que sufre el estroma mamario en las mujeres adultas mayores. Estos cambios comprenden atrofia del tejido conectivo, señaladas por una disminución de la cantidad de fibroblastos y fibras colágenas y desaparición de las fibras elásticas. La sustancia intercelular parece sufrir degeneración hialina. Por otro lado el estroma fibroso radiodenso de la mujer joven es sustituido de modo progresivo por tejido adiposo radiotransparente.

El empleo de la morfometría permite cuantificar objetivamente las modificaciones en la forma y tamaño celular, aspectos que reflejan el estado funcional y metabólicos de los tejidos involucrados.⁵

El análisis morfométrico de los núcleos celulares, que consiste en la medición precisa y reproducible de parámetros como área y perímetro, es una herramienta

fundamental en histología e histopatología para evaluar el impacto del envejecimiento a nivel celular. Este tipo de análisis permite establecer patrones normales de envejecimiento tisular y diferenciar cambios fisiológicos de alteraciones patológicas, apoyando de esta forma la interpretación de estudios clínicos y experimentales relacionados con la salud mamaria femenina en edades avanzadas.⁶⁻⁸

Estudiar específicamente las diferencias morfométricas en los fibroblastos de glándulas mamarias en grupos de edad entre 60 y 75 años y mayores de 75 años, contribuye a un conocimiento más detallado sobre cómo el envejecimiento afecta este tejido en fases distintas de la senectud. Lo anterior es relevante para mejorar la comprensión sobre los mecanismos celulares del envejecimiento mamario y para detectar posibles alteraciones que puedan relacionarse con enfermedades asociadas, benignas o malignas, en mujeres ancianas.^{9,10}

Por lo anterior se decide realizar un análisis de parámetros nucleares como área y perímetro de fibroblastos de glándulas mamarias en mujeres ancianas pertenecientes a grupos de mayor y menor edad. Esta investigación aporta datos que pueden servir de base para futuros estudios en histología mamaria y geriatría.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional comparativo de serie de casos en la población femenina mayores de 60 años de edad en la provincia Holguín.

Se seleccionó una muestra no probabilística intencionada de glándulas mamarias, obtenidas postmortem de 14 mujeres sin lesiones malignas ni benignas conocidas, divididas en dos grupos etarios: 60-75 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 3 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.

El análisis morfométrico se hizo a través de la medición del área y perímetro nuclear de fibroblastos utilizando el software de análisis de imágenes *ImageJ*, versión 1.49p del National Institutes of Health, USA, 2015.

Fueron seleccionados para el estudio los núcleos del estroma mamario que correspondían con las características histológicas nucleares de los fibroblastos, además que se observaran bien sus límites y no estuvieran superpuestos. Con esta selección las mediciones se realizaron en un total de 254 núcleos.

El área y perímetro nuclear se obtuvieron con la opción de contorneado del borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ* (Figura 1).

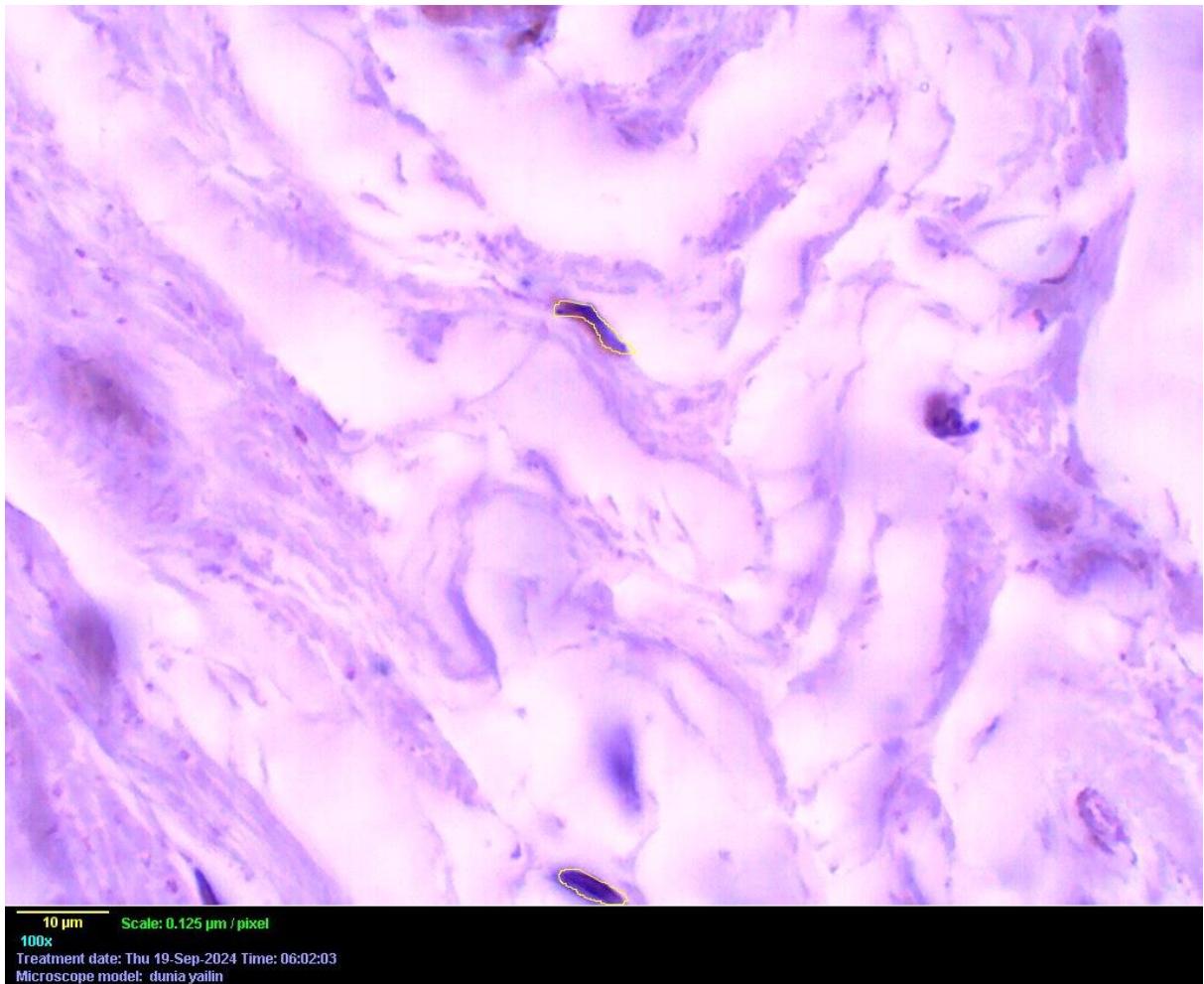


Figura 1. Microfotografía de corte histológico de glándula mamaria que muestra la forma en que se procede a delimitar el borde de los núcleos. Aumento total 2125X. Tinción H y E.

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 y/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 IBM SPSS Statistics 19v 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

Se comprobó al realizar el test de comprobación de medias, que existen diferencias significativas entre los grupos etarios en estudio. Los resultados del perímetro y área fueron menores en el grupo de mujeres mayores de 75 años.

Los resultados indican que las dimensiones nucleares de los fibroblastos en el estroma mamario disminuyen con la edad. Esta disminución puede reflejar una reducción en la actividad metabólica y proliferativa de los fibroblastos en la senescencia celular asociada al envejecimiento tisular. En la tabla 1 se muestran estos resultados.

Tabla 1: Caracterización del comportamiento de los indicadores nucleares en fibroblastos de glándulas mamarias sanas en ambos grupos de edades.

Indicadores	GM* de mujeres de 60-75 años MA**-DS***	GM de mujeres mayores de 75 años MA-DS	Prueba de hipótesis
Número de núcleos	127	127	
Perímetro (μm)	18.119-3.785	17.863-0.118	$p \geq 0.001$
Área (μm^2)	14.440-4.570	12.660-4.031	$p < 0,05$

Leyenda

* Glándulas mamarias

** Media aritmética

*** Desviación estándar

DISCUSIÓN

Los fibroblastos, como célula fundamental del tejido conectivo y con una amplia distribución en el organismo, han sido motivo de varias investigaciones. Las de mayor frecuencia hacen referencia a sus múltiples funciones en la Odontología^{11,12,13} como también en relación a la reparación de ligamentos en el Esguince.^{14,15} Sin embargo, se encontraron pocos estudios morfométricos de estas células en las glándulas mamarias femeninas en mujeres ancianas.

Autores como Macareño et al.,¹ reportaron que el volumen nuclear de los fibroblastos del estroma mamario es significativamente menor en mujeres mayores de 75 años, lo que coincide con la reducción observada en área y perímetro nucleares en nuestro estudio, sugiriendo un proceso común de atrofia celular en el tejido conectivo mamario durante el envejecimiento.

Estudios en otros órganos también han mostrado variaciones morfométricas en fibroblastos relacionadas con la edad. Por ejemplo Fernández et al.,¹⁶ en fibroblastos gingivales de sujetos mayores descubrieron un aumento del área y perímetro nuclear, posiblemente asociado a la senescencia replicativa y daño en el ADN, aunque con cambios en la morfología nuclear como una reducción en la circularidad.

Las investigaciones realizadas por Simancas et al.,^{11,12} sobre fibroblastos gingivales en pacientes jóvenes empleando estudios cualitativos, halló que en cuanto al tamaño los núcleos de estas células eran voluminosos y su forma alargada y ovales.

Por otro lado, investigaciones en fibroblastos dérmicos han evidenciado pérdida de actividad y transformación funcional acompañada de cambios morfológicos con el envejecimiento, que incluyen disminución en la síntesis de colágeno y alteraciones en la identidad celular, lo cual puede estar correlacionado con las reducciones morfométricas encontradas en los fibroblastos mamarios.¹⁷

La diferencia en resultados entre órganos podría atribuirse a las distintas funciones de los fibroblastos y su adaptación a microambientes tisulares particulares, además de la heterogeneidad en los mecanismos de senescencia celular. Sin embargo, el patrón general de afectación morfométrica nuclear con la edad resalta la importancia del estudio detallado en cada tejido para comprender el impacto del envejecimiento a nivel celular.

Los autores consideran que la caracterización morfométrica de núcleos de fibroblastos en glándulas mamarias durante el envejecimiento permite comprender mejor los cambios celulares que ocurren en este tejido, fundamental para la salud femenina. Aunque el envejecimiento es un proceso natural, los cambios específicos a nivel celular pueden influir en la función glandular y la respuesta a estímulos hormonales y patológicos.

Los resultados pueden contribuir a fundamentar diagnósticos y tratamiento en patología mamaria, así como enriquecer el conocimiento científico sobre la biología del envejecimiento tisular, con aplicaciones en los estudios histopatológicos.

CONCLUSIONES

El análisis morfométrico reveló que el tamaño nuclear de fibroblastos mamarios, medido en términos de área y perímetro, disminuye significativamente en mujeres mayores de 75 años en comparación con el grupo de 60 a 75 años.

Este hallazgo sugiere que el envejecimiento avanzado se asocia con una reducción en las dimensiones nucleares de estas células del estroma mamario, lo que podría reflejar alteraciones en la actividad metabólica y funcional del tejido mamario en etapas más avanzadas de la vida.

Los cambios morfométricos observados aportan evidencia sobre el impacto del envejecimiento en la arquitectura nuclear de los fibroblastos y podrían tener implicaciones en la dinámica tisular y posibles respuestas fisiológicas o patológicas en el contexto del envejecimiento mamario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macareño Avila DY, Díaz Rojas PA, Peña Marrero D, Mármol Caballero L, Rodríguez Fernández E. El volumen nuclear como indicador del envejecimiento en fibroblastos del estroma mamario en adultas mayores. Biomédicas Villa Clara. 2025. Disponible en: <https://biomedicasvillaclara.sld.cu/index.php/biomedvc/2025/paper/view/6/0>
2. Junglang L, Shihui Y, Hao K, Liang L, Xia W, Mengfei G et al. Changes in the mammary gland during aging and its links with breast diseases. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2023 May 15;55(6):1001-1019. doi: [10.3724/abbs.2023073](https://doi.org/10.3724/abbs.2023073)
3. Garther LP. Female Reproductive System. In textbook of Histology.4th. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p 529-557.
4. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Aparato Genital Femenino. En Ross MH, Kaye GI, Pawlina W Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 4aed. Editorial Médica Panamericana; 2005.p 760-765.
5. 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>
6. Mayo Clinic. Senos fibroquísticos: Síntomas y causas. Mayo Clinic. 2023. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/fibrocystic-breast/symptoms-causes/syc-20350438>
7. Macareño Avila D, Torres Batista M, Díaz Rojas P, Peña Marrero D, Mármol Caballero L, Silva Jardínez L. Caracterización morfométrica nuclear de glándulas mamarias sanas en mujeres adultas mayores. Archivo Médico Camagüey [Internet]. 2022 [citado 19 Feb 2024]; 27 Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/9455>

8. Macareño Ávila DY, Sánchez-Anta A de J, Díaz Rojas PA, Peña Marrero D, Mármol Caballero L, Silva Jardínez L. Caracterización morfométrica del parénquima de glándulas mamarias sanas en mujeres de 60 años y más. Mediciego [Internet]. 17 de junio de 2024 [citado 20 de junio de 2024]; 30:e3932. Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/3932>
9. MedlinePlus. Cambios en las mamas con la edad. 2024. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003999.htm>
10. Revista FT. Cambios histológicos y anatomía de tejidos envejecidos. 2022. Disponible en: <https://revistaft.com.br/cambios-histologicos-y-anatomicos-de-la-piel-una-revision-de-la-literatura-desde-la-perspectiva-de-la-metodologia-de-investigacion/>
11. Simancas Escoria V, Díaz Caballero A, Vergara Hernández C. Aspectos morfológicos in vivo e in vitro de fibroblastos gingivales en pacientes con agrandamiento gingival. Entramado [Internet]. 2020 Dec [cited 2025 Feb 06]; 16(2): 276-284. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1900-38032020000200276&lng=en
12. Simancas Escoria VH, Díaz Caballero AJ, Vergara Hernández CI. Diferencias fenotípicas de fibroblastos gingivales en sujetos con hiperplasia gingival idiopática frente a sujetos periodontalmente sanos: estudio piloto. Acta Odontológica Colombiana [Internet]. 2021 [citado 17 Feb 2025] 11(2): 25-38. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5823/5823698900>
13. Simancas Escoria V, Díaz Caballero A. Fisiología y usos terapéuticos de los fibroblastos gingivales. Odous Científica. [Internet] 2019 [citado 15 Feb 2025]; 20(1): 41-57. Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/odontologia/revista>
14. Cárdenas Sandoval Rosy Paola, Garzón Alvarado Diego Alexander, Peinado Cortés Liliana Mabel. Modelo matemático del proceso de migración

- de fibroblastos en la lesión del ligamento. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2010 Mar [citado 2025 Feb 17]; 29(1): Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000100007&lng=es
15. Cárdenas Sandoval RP, Garzón Alvarado DA, Peinado Cortés LM. Mecanobiología de reparación del ligamento. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2010 Mar [citado 2025 Feb 17]; 29(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000100009&lng=es
16. Fernández C, et al. Caracterización de la senescencia y la morfología nuclear en fibroblastos gingivales humanos durante el envejecimiento. PMC. 20 de febrero de 2025. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.gov/articles/PMC11845497/>
17. Salzer M, Lafzi A, Berenguer-Llergo A, YoussifC, Castellanos A, et al. Identity Noise and Adipogenic Traits Characterize Dermal Fibroblast Aging. 13 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/La-piel-envejece-por-la-perdida-de-funcion-de-las-celulas-principales-de-la-dermis>