



DENSIDAD ÓPTICA NUCLEAR COMO INDICADOR DIAGNÓSTICO EN EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

Autores: Dra. Deimarys Toledo Hidalgo¹, Dr.C. Pedro A. Díaz Rojas², Dra. Marylú Torres Batista³, Dr. Alejandro Sánchez Anta ⁴, Dr. Erik Díaz González⁵

1. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín. Cuba. deimarys@infomed.sld.cu
2. Doctor en Ciencias de la Educación Médica. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín.Cuba.
3. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín. Cuba.
4. Máster en Educación Médica. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesor Titular. Investigador agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín.Cuba.
5. Especialista de Primer Grado en Histología. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Fundamento: El carcinoma papilar de tiroides es la causa más frecuente de cáncer de naturaleza endocrina. Constituye la variante histológica de mejor pronóstico, sin embargo en ocasiones es motivo de importantes dudas diagnósticas con otras variantes de evolución tórpida, lo que dificulta que un mayor número de pacientes se beneficie con un tratamiento individualizado y conservador.

Por esta razón, se desarrollan estudios en los que cada vez más se añaden procedimientos morfométricos y densitométricos, los que permiten disminuir la subjetividad en el diagnóstico histopatológico y pudieran representar una herramienta de mucho valor diagnóstico.



Objetivo: Determinar la densidad óptica nuclear en la muestra en estudio de carcinoma papilar de tiroides.

Método: Se realizó un estudio morfométrico de serie de casos con 12 pacientes con este diagnóstico histopatológico, atendidos en el Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin. Se seleccionaron 36 campos y se midieron 965 núcleos celulares, lo que constituyó la muestra del estudio.

Se determinó la densidad óptica nuclear como indicador morfométrico del carcinoma papilar de tiroides.

Conclusión: Se determinó la densidad óptica nuclear del carcinoma papilar de tiroides en los casos estudiados lo que puede contribuir a su diagnóstico histopatológico.

DeCS: tiroides, carcinoma papilar de tiroides, morfometría, densitometría óptica nuclear, textura nuclear.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) constituye la causa más frecuente de las enfermedades malignas de naturaleza endocrina. Predomina en el sexo femenino y se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida con tasas de incidencia cada vez más altas. Son lesiones poco activas, con supervivencia a los diez años mayor del 95 %.^(1,2,3)

A pesar de tener un buen pronóstico y alta supervivencia, se convierte en un problema de salud debido a su aumento exponencial no solo por la exposición a los factores de riesgo, sino también a la mejora en el procedimiento de diagnóstico de los microcarcinomas.^(4,5)

Puede dar lugar a dudas diagnósticas con otras variantes más agresivas^(6,7) y así, llevar a cabo una cirugía amplia e invasiva, con sus numerosas complicaciones, en lugar de una más conservadora, en la que se pueda mantener la calidad de vida del paciente, si se tiene en cuenta la importancia de la conservación de las hormonas tiroideas para las diversas funciones biológicas y el metabolismo celular.⁽⁸⁾

A través de la morfometría podemos cuantificar una serie de parámetros celulares como área nuclear, volumen nuclear y factor de forma que confieren mayor precisión al estudio histopatológico y la densitometría óptica es una de las ramas. Existen trabajos que utilizan el análisis de la densidad óptica nuclear en el diagnóstico y pronóstico de las lesiones tumorales con resultados prometedores pero todavía son escasos.^(9,10,11)



El conocimiento de la importancia que tienen los cambios cualitativos de la cromatina en enfermedades como el cáncer, ha sido motivo de interés para que varios autores como Ferreira RC et al. ⁽¹²⁾, Sabo E et al. ⁽¹³⁾ y Heidarian A et al ⁽¹⁴⁾ hayan realizado estudios de los cambios de la cromatina de núcleos de células carcinomatosas a través de la aplicación de la densitometría óptica, con interesantes resultados en este campo. Sin embargo, la morfometría y la densitometría óptica en patologías tiroideas, se limitan a investigaciones clínicas y no es muy usado en los diagnósticos histopatológicos, razón para trazar como objetivo del estudio la determinación de la densidad óptica nuclear en el carcinoma papilar de tiroides.

Al determinar la densidad óptica del núcleo de las células del carcinoma papilar de tiroides, podemos aportar una herramienta para el diagnóstico histopatológico y de esta forma contribuir con el beneficio de un tratamiento individualizado si se tiene en cuenta el valor que se le atribuye a las características de la cromatina nuclear de las células tumorales ^(1,12,13,15) y particularmente en el carcinoma papilar de tiroides donde el diagnóstico se basa en sus características nucleares y, en menor escala, de las apreciaciones de su arquitectura papilar. ^(1,14,16,17) Por todo lo anterior, se propone como objetivo principal de la investigación: Determinar la densidad óptica nuclear en la muestra en estudio de carcinoma papilar de tiroides.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos con pacientes portadores de carcinoma papilar de tiroides, cuyo objeto estuvo dado por los indicadores morfométricos y el campo de la ciencia la morfometría de las lesiones malignas de la tiroides.

Se seleccionó a todos los pacientes atendidos con el diagnóstico histológico de carcinoma papilar de tiroides en el Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin en la etapa comprendida desde septiembre del 2015 hasta septiembre del 2017, para un total de 12 pacientes.

Se realizó la recolección de los bloques de parafina con las muestras de tejido tiroideo tumoral que cumplieran con los requisitos para su estudio histológico y morfométrico posterior.

Los cortes fueron consecutivos de 10 micrómetros de espesor y a diferentes niveles de profundidad, con un micrótopo vertical *HistoLine* modelo MR 3000 y luego teñidas con hematoxilina y eosina (H-E). Para lograr la uniformidad de la tinción se tuvo en



cuenta el tiempo de exposición a la hematoxilina y la no diferenciación física (alcohol ácido) como se observa en la Figura 1.(Anexo 1)

Se capturaron las imágenes con una cámara de video digital *Moticam* de 3 megapíxel acoplada al microscopio trilocular *Motic* modelo BA-210 con la aplicación digital *Motic ImagePlus* 3.0 de la compañía China *Motic* S.A. y conectada a una computadora *Dell*, modelo *Optiplex* 7010, de la compañía *Dell*, mediante cable USB. Los aumentos objetivos empleados fueron de 40x y 100x.

El aumento total (At) de observación de las imágenes capturadas en la computadora se calculó por la fórmula:

$$At = Ao \times ALR \times LP/SC$$

Donde:

At: Aumento total.

Ao: Aumento objetivo.

ALR: Aumento del lente reductor. (0,5)

LP: Largo de pantalla. (340 mm)

SC: Sensor de la cámara digital. (8 mm)

De esta manera el aumento total con el que se trabajaron las imágenes histológicas fue de:

850x con lente objetivo de 40x

2125x con lente objetivo de 100x

Para la realización de las mediciones se empleó la aplicación ImageJ, versión 1.49p del National Institutes of Health, USA, 2015.

El indicador morfométrico nuclear estudiado fue la densidad óptica nuclear, la cual analiza cuantitativamente la densidad de la cromatina nuclear al existir relación directa entre los niveles de gris de la imagen digital y la condensación de la cromatina. ^(12,13)

Se fijó y anotó las condiciones de iluminación del microscopio y las condiciones ópticas del mismo (objetivos, filtros, condensadores). Se tuvo en cuenta la configuración de la cámara (ganancia, desplazamiento y apertura) y la configuración del *software* de captura además de utilizar idénticas condiciones en sucesivas sesiones de captura de imágenes. Se conservó un patrón de comparación en imagen digital de la preparación objeto de estudio.



La densitometría se realizó escogiendo aleatoriamente los núcleos de las células del tejido tumoral en 36 campos. Para cumplir el principio esencial de la morfometría, la aleatoriedad de las mediciones, se utiliza la opción *Grid* del submenú *Plugins* de la aplicación *ImageJ* que permite superponer sobre la imagen digital un conjunto de herramientas, como un cuadrículado o una malla de cruces lo que permite medir solo aquellos núcleos sobre los que coinciden las cruces de la malla. El área entre los puntos fue de 50 micrómetros cuadrados. Con esta selección aleatoria las mediciones se realizaron a un total de 965 núcleos.

Se tuvo en cuenta escoger aquellos núcleos que no tuvieran superposición de otras estructuras, por ejemplo, otros núcleos y que en las imágenes capturadas la mayor parte de los contornos estuviera nítida.

Con auxilio del *software ImageJ*, y el sistema *Motic Digital Image Versión 2.0*, cada imagen digital fue transformada en imagen de 8 bit con diferentes tonos de gris de 0 a 255 como se muestra en la Figura 2. (Anexo 2)

Se realizó un aislamiento de los núcleos escogidos para el análisis independiente de la densidad óptica, y se homogeneizaron a través de la opción *Threshold* para lograr una lectura uniforme de la densidad óptica en todo el núcleo celular, teniendo en cuenta que la condensación de la cromatina no describe un patrón homogéneo en el núcleo en interfase.

Se realizó la prueba de normalidad de *Shapiro-Wilk* con vistas a determinar que los datos obtenidos provienen de una población que cumple los parámetros de la distribución normal. Se determinaron estadígrafos descriptivos como media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza para una $p \leq 0,05$. El editor estadístico utilizado fue el *MyStat* versión 12 del 2015 de la compañía *SyStat*.

Los resultados se muestran en figuras y cuadros.

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 Y DISCUSIÓN

Cada vez cobra mayor significado en el diagnóstico histopatológico del carcinoma papilar de tiroides las características del núcleo de las células del tejido tumoral. Se ha



tenido en cuenta variaciones en el número, la forma, el tamaño y la coloración y se reconoce que estos son tan importantes que pueden hacer el diagnóstico aun en ausencia de estructura papilar.

La literatura describe los núcleos de las células foliculares del carcinoma papilar de tiroides aumentados de tamaño con cromatina laxa que producen un aspecto óptico claro. o vacío, que se denomina vidrio esmerilado o núcleos con ojo de la huérfana Annie. ^(1,18)

Las alteraciones nucleares traducen cambios en procesos como la diferenciación, el ciclo celular y el estado del metabolismo durante diferentes estados fisiológicos de la célula que como se conoce, implican alteraciones genéticas que pueden consistir en una mutación puntual, translocación, delección y ganancia o pérdida de un cromosoma completo. ⁽¹⁹⁾

La cromatina, al contener la información genética y aportar al núcleo la función de ser el centro de control de la célula, manifiesta cambios morfológicos apreciables que a través de la densitometría óptica son mensurables lo que posibilita la interpretación posterior.

El Cuadro 1, caracterización del comportamiento de la densidad óptica nuclear, muestra el comportamiento de la densidad óptica de los núcleos escogidos al azar en 36 campos. Este indicador cuantifica la absorción de la luz por los núcleos celulares. Los núcleos más heterocromáticos absorben más luz por lo que son más oscuros y la densidad óptica es mayor y los eucromáticos se dejan atravesar por la luz al no absorberla por lo que la densidad óptica en ellos o absorbancia óptica es menor. Se obtuvo como resultado un valor mínimo de 0,79 y máximo de 1,72 para una media de 1,14. (Anexo 3)

La cromatina laxa es considerada por varios autores ^(1, 13, 14,15) como un criterio para valorar la diferenciación de los tejidos fundamentalmente en los tumores y la densitometría óptica nuclear, al cuantificar la cromatina de los núcleos celulares pudiera representar una herramienta de mucho valor diagnóstico y pronóstico al permitir comparaciones entre las gradaciones tumorales y entre los diferentes tipos histológicos. ^(20,21,22)

Sabo E et al. ⁽¹³⁾ en su estudio morfométrico en pacientes portadores de esófago de Barret, concluyen que la densidad óptica nuclear es una poderosa herramienta para predecir la progresión hacia el adenocarcinoma invasivo en pacientes portadores de esta enfermedad, donde los valores de la densidad óptica nuclear en los casos



negativos para displasia son inferiores a los valores de los casos con alto grado de displasia.

Heidarian A et al ⁽¹⁴⁾ en el trabajo sobre el análisis morfométrico nuclear en biopsias aspiración con aguja fina de tiroides, concluye que la intensidad media de píxel fue el indicador con mayor valor predictivo entre los casos malignos y los benignos.

El resultado de la densidad óptica nuclear en el estudio es considerado por la autora como bajo si se tiene en cuenta que los valores de la densidad óptica de la media de los núcleos celulares es de 1,14 y los valores de la densidad óptica van desde cero hasta 2,5 y coincide con la literatura revisada que caracteriza a los núcleos de las células del carcinoma papilar de tiroides con cromatina laxa. ^(1,12,13,18)

Los resultados de la autora muestran un comportamiento semejante a trabajos como el de Ferreira RC et al. ⁽¹²⁾ en el que los resultados de la media de la densidad óptica nuclear en las lesiones malignas de tiroides como el carcinoma folicular mínimamente invasor son superiores a los resultados de la media de la densidad óptica nuclear de los nódulos adenomatosos y concluye en su trabajo que las variables densitométricas fueron útiles en la distinción entre lesiones benignas y malignas.

La gradación de los tumores viene determinada por el aspecto histológico y se basa en la idea de que existe una relación entre la conducta y la diferenciación celular donde los menos diferenciados se comportan de un modo más agresivo. ⁽¹⁾

La diferenciación celular en el campo de la biología se describe como el proceso en el cual la célula sufre cambios morfológicos y bioquímicos para dedicarse a cumplir una o varias funciones pero con respecto al cáncer este término describe en qué medida el aspecto del tumor se parece al tejido del que surge.

Las células cancerosas bien diferenciadas se parecen más a las células normales y tienden a crecer en tamaño y en menor medida a proliferar, lo cual demanda gran producción de proteínas estructurales y para la exportación porque el tejido tumoral bien diferenciado trata de mantener la función original del tejido sano, en este caso, la producción de hormonas tiroideas. ^(1,23,24)

La autora plantea que si se tiene en cuenta que la cromatina laxa es la cromatina metabólicamente activa, despirilizada, que traduce una alta actividad de síntesis de proteínas al permitir la transcripción del ADN, el tejido tumoral del CPT utiliza su maquinaria de síntesis proteica para la diferenciación tumoral y en menor medida para la proliferación celular, comportamiento que se corresponde con tumores bien diferenciados, como lo es esta variante histológica.



Algunos autores plantean que la diferenciación celular muestra una relación inversa con la proliferación celular y la velocidad de crecimiento, consideradas como factores de mal pronóstico con invasión y destrucción de tejidos adyacentes, aumentando el riesgo de metástasis a otras partes del cuerpo a través de la linfa o la sangre.⁽¹⁾

Estos criterios, pudieran ser considerados para establecer relaciones entre la densidad de cromatina y el grado de diferenciación y, por lo tanto, el pronóstico de la enfermedad, basado en la proliferación y velocidad de crecimiento del tejido tumoral.

CONCLUSIONES

La densidad óptica nuclear puede ser empleada para contribuir en el diagnóstico del carcinoma papilar de tiroides y lograr un tratamiento cada vez más individualizado en los pacientes con este tipo de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasias de la glándula tiroides. En: Robbins. Patología Humana. 9na ed. España: Elsevier; 2013.
2. Cuba: Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Ciencias médicas; 2018.
3. Henderson YC, Soon-Hyun A, Junsun R, Yunyun C, Michelle D. Development and Characterization of Six New Human. J Clin Endocrinol Metab. 2015 [citado 23 mar 2018]; 100(2): 1-10. Disponible en: <https://watermark.silverchair.com/jcemE243.pdf>
4. Cáncer Diferenciado de Tiroides. Fundación Genzyme <http://www.fundaciongenzyme.es/Enfermedades/C%C3%A1ncerDiferenciadodeTiroides.aspx>
5. Acosta Pérez R, Hidalgo Martínez BD, Zambrano Cedeño CP, Gámez Brito D. Utilidad de los métodos diagnósticos en detección de cáncer tiroideo. Rev Ciencias Salud 2017 [citado 26 de mar 2018]; 2:1-10. Disponible en: <http://revistas.utm.edu.ec/index.php/QhaliKay/article/view/761/604>
6. Monappa V, Kudva R. Cytomorphologic Diversity of Papillary Thyroid Carcinoma. J Cytol. 2017 [citado 23 de mar 2018]; 34(4): 1-5 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29118471>



7. Ballesteros A. Cáncer de tiroides. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017 [actualizada 27 feb 2017; citado 14 abr 2017]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/tiroides?showall=1>
8. Fuenzalida RR, Vial LI, Rojas OV, Pizarro CF, Puebla RV, Vial LG. Cirugía profiláctica en cáncer medular de tiroides hereditario. Rev Chil Cir. 2017 [citado 26 de mar 2018]; 69(3): 1-5. Disponible en: <http://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcir/v69n3/art17.pdf>
9. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma ductal de la mama: un estudio metaanalítico. Rev Cubana Invest. Bioméd. 2004; 23(3):2-9.
10. Sanz Pupo NJ, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz RP Augusto, Fernández PA. La digitalización de imágenes aplicadas a la anatomía patológica. Experiencias en la provincia Holguín, Cuba. Rev Cubana Invest Bioméd. 2006; 25(4):7-10.
11. Hend S. A. Abo Safia, Samir N. Mina, Zeinab M. K. El-Guindy, Omnia M. K. Rizk and Dareen A. M. Ali. 2018. Nuclear Morphometric Study in Different Thyroid Lesions. Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci. 7(09): 3483-3494. doi: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.709.432>
12. Ferreira RC, Cunha LL, Matos PS, Adam RL, Soares FC, Vassallo. J et. al. Chromatin changes in papillary thyroid carcinomas may predict patient outcome. Cell Oncol . 2013 [citado 18 abr 2018]; 36 (3): 1-7 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13402-012-0116->
13. Sabo E, Beck AH, Montgomery EA, Bhattacharya B, Meitner P, Wang JY, Resnick MB. Computerized morphometry as an aid indetermining the grade of dysplasia and progression to adenocarcinoma in Barrett's esophagus. Laboratory Investigation. 2006 [citado 18 de abr 2019]; 86(4): 1-8 Disponible en: <https://www.laboratoryinvestigation.org>
14. Heidarian A, Yousefi E, Somma J. Digital Image Analysis of Nuclear Morphometry in Thyroid Fine Needle Biopsies. Journal of the American Society of Cytopathology. 2017 [citado 18 de abr 2019]; 6(5):1-2
15. Jung Mendaçolli P, Vilaverde Schmitt J, Amante Miot H. Nuclear morphometry and chromatin textural characteristics of basal cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2015[citado 18 abr 2018]; 90(6):87 4-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20154076>



16. López PR, García GM. Estudio histomorfométrico del núcleo celular del carcinoma papilar de Tiroides. *Medicent Electrón* . 2013 [citado 18 abr 2018]; 17(1): 1-8 Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v17n1/mdc03113.pdf>
17. Esin Celik Z, Altinay S, Kilinc F, Arslan N, Sanal Yilmaz B, Karabagli P, et al. Using Computerized Cytomorphometry to Distinguish between Benign and Malignant. Cases in Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology. *Diagnostic Cytopathol* . 2016 [citado 23 de marz 2018]; 44(11): 2-8 Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/dc.23611/asset/-dc23611.pdf>
18. Elizondo CA. Histopatología del cáncer de tiroides. *Rev MED Costa Rica y Centroamérica*. 2014 [citado 11 may de 2015]; LXXI (610):253 – 258. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/610/art15.pdf>
19. Yourha K, Min-Hee K, Sora J, Jeeyoon K, Chankyung K, Ja Seong B, et al. Prognostic implication of histological features. *PLOSONE*. 2017 [citado 23 de marz 2018]; 12(3): 3-11 Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174737>
20. Lopamudra D, Shilpa G, Ruchika G, Kusum G, Kaur CG, Sompal S. Nuclear morphometry and texture analysis on cytological smears. *Malaysian J Pathol* . 2017 [citado 23 de mar 2018]; 39(1): 4-12 Disponible en: <http://www.mjpath.org.my/2017/v39n1/nuclear-morphometry.pdf>
21. Macedo AA, Pessoti HC, Almansa LF, Felipe JC, Kimura ET. Morphometric information to reduce the semantic. *Comp Method Programs Biomedic*. 2016 [citado 23 de marz 2018]; 130: 2-9. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S016926071630236X.pdf?locale=es_ES
22. Youngjin K, Yoo Jin L, Jiyeon J, Youngseok Lee, Nam Hee W, Yang Seok C. Morphometric Analysis of Thyroid Follicular Cells with Atypia. *J Pathol Translat Med* . 2016 [citado 23 de marz 2018]; 50:1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963972/pdf/jptm-2016-04-04.pdf>
23. Instituto Nacional del Cáncer. Institutos Nacionales de Salud de los EEUU. Estados Unidos de Norte America. Conceptos de diferenciación. 2018 Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/-buscar?contains=false&q=diferenciaci%C3%B3n>



24. Chung YJ, Lee JS, Park SY, Park HJ, Cho BY, Park SJ, et al. Histomorphological factors in the risk prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Histopathol. 2013 [citado 18 de abr 2018]; 62(4): 3-8 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23379688>

Anexos

Anexo 1



Figura1. Microfotografía óptica de carcinoma papilar de tiroides.

Aumento 2125x. H-E

Anexo 2



Figura 2. Imagen transformada a 8 bit. Imagen a 2125x de CPT. H-E



Anexo 3

Cuadro 1. Caracterización del comportamiento de la densidad óptica nuclear en el carcinoma papilar de tiroides.

Estadígrafos	Densidad óptica nuclear
Campos*	36
Mínimo	0,79
Máximo	1,72
Media Aritmética	1,14
Desviación Estándar	0,24
Coeficiente de Variación	0,21
* Representan 965 núcleos medidos.	

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.