

REVISIÓN

Anatomía de la glándula mamaria humana: estado actual del conocimiento

FOTEINI HASSIOTOU^{1,2} y DONNA GEDDES^{1*}

¹ *Hartmann Human Lactation Research Group, Escuela de química y bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Australia Occidental, Crawley, Australia Occidental, Australia*

² *Escuela de anatomía, fisiología y biología humana, Facultad de Ciencias, Universidad de Australia Occidental, Crawley, Australia Occidental, Australia*

Las glándulas mamarias son exclusivas de los mamíferos, con su función específica de sintetizar, secretar y proporcionar leche al recién nacido. Dada esta función, es solo durante el ciclo de embarazo/lactancia que la glándula alcanza un estado de desarrollo maduro gracias a las influencias hormonales a nivel celular que provocan modificaciones drásticas en la micro y macroanatomía de la glándula, transformándola en un órgano secretor de leche. El desarrollo puberal y postpuberal de la mama en las mujeres ayuda a preparar la glándula para que asuma un estado funcional durante el embarazo y la lactancia. Sorprendentemente, este órgano tiene la capacidad de regresar a un estado de reposo tras el cese de la lactancia y, a continuación, volver a someterse al mismo ciclo de expansión y regresión de nuevo en embarazos posteriores durante toda la vida reproductiva. Esta plasticidad sugiere una estrecha regulación hormonal, de suma importancia para el funcionamiento normal de la glándula. En este artículo de revisión se presenta el estado actual del conocimiento de la macro y microanatomía normal de la glándula mamaria humana y los distintos cambios que sufre durante las etapas clave del desarrollo que la caracterizan, desde la vida embrionaria hasta la postmenopausia. Además, se analizan los avances recientes en el conocimiento del funcionamiento normal de la mama durante la lactancia, con especial referencia a la leche materna, su composición y cómo puede utilizarse como herramienta para aumentar los conocimientos sobre el desarrollo y la función normales y anómalos de la mama. Por último, se analizan los rasgos anatómicos y moleculares asociados con la expansión anómala de la mama para sentar las bases para futuras comparaciones que puedan arrojar luz sobre el origen del cáncer de mama. *Clin. Anat. Clin. Anat. 00:000-000, 2012. © 2012 Wiley Periodicals, Inc.*

Palabras clave: mama; glándula mamaria; anatomía; histología; células madre; lactocitos; lactancia; cáncer de mama

Patrocinadores de la beca: Medela AG, Women and Infants Research Foundation.

* Correspondencia: Donna Geddes, Hartmann Human Lactation Research Group, Escuela de química y bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Australia Occidental, 35 Stirling Highway, Crawley, Australia Occidental 6009, Australia. Correo electrónico: donna.geddes@uwa.edu.au

Recibido el 2 de julio de 2012, aceptado el 16 de agosto de 2012

Publicado en internet en la Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/ca.22165

© 2012 Wiley Periodicals, Inc.

INTRODUCCIÓN

La glándula mamaria es un órgano exclusivo de la clase Mammalia, con su función específica de sintetizar, secretar y proporcionar leche al recién nacido según su demanda para garantizar una nutrición, protección y desarrollo óptimos (Medina, 1996). Las leches de diferentes especies de mamíferos varían en su composición, que resulta apropiada exactamente para la especie para la que ha sido sintetizada. En los seres humanos, el ciclo de vida de la glándula mamaria femenina se caracteriza por modificaciones drásticas en su composición, arquitectura y funcionalidad, mediadas por cambios marcados en la expresión genética y que definen las etapas fisiológicas de desarrollo; modificaciones todas ellas cuyo único objetivo es permitirle realizar su función como órgano productor de leche tras el nacimiento de un bebé. Las etapas clave del desarrollo mamario incluyen el crecimiento fetal, el crecimiento infantil (prepuberal), la expansión puberal, la remodelación asociada al embarazo y lactancia, y la involución postlactancia y postmenopáusica (Russo, 2004; Geddes, 2007). Es fundamental contar con conocimientos sólidos del desarrollo, la anatomía, la fisiología y la regulación de la mama para poder comprender tanto la biología y la función normal de este órgano como sus patologías benignas y malignas, así como los tratamientos adecuados.

A diferencia de la mayoría de los demás órganos del cuerpo, que se desarrollan hasta un estado relativamente maduro durante la vida embrionaria, la glándula mamaria alcanza un estado funcional maduro solo durante el ciclo de embarazo y lactancia (CEL) en la mujer adulta. Por lo tanto, esta es la etapa de desarrollo más importante de la mama, caracterizada por una muy alta demanda metabólica que requiere aproximadamente el 25 % de la ingesta energética diaria de la madre durante la lactancia para producir leche (Hartmann, 2007). La leche humana tiene una composición bioquímica y celular única que proporciona al lactante factores óptimos en cuanto a nutrición, protección y desarrollo. Por ello, la Academia Americana de Pediatría (AAP, 2005) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la lactancia materna (o la administración de leche de la madre) para todos los bebés, incluidos los de alto riesgo y los prematuros. A pesar de esto, son pocas las mujeres, especialmente en los países desarrollados, que alcanzan las recomendaciones actuales de duración de la lactancia: lactancia materna exclusiva hasta los seis meses postparto y complementada con otros alimentos hasta los dos años o más. Esta situación sugiere que no hay suficiente apoyo para que la díada madre-bebé (tanto nacidos a término como prematuros) consiga y mantenga una lactancia exitosa, lo que demuestra una clara necesidad de vincular la investigación científica sobre el funcionamiento de la mama con el desarrollo de tratamientos médicos basados en la evidencia.

Además de las patologías asociadas a una lactancia exitosa, el cáncer de mama es otra patología devastadora de la glándula mamaria, y las estadísticas actuales lo señalan como el más frecuente tipo de cáncer y causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo (AIHW, 2010). A pesar de los importantes esfuerzos científicos por dilucidar la causa primaria del cáncer de mama, las distintas respuestas a la terapia y las características de los diversos subtipos (Perou et al., 2000), junto con la falta de conocimientos básicos sobre la fisiología de la mama, han dificultado el desarrollo de pautas preventivas adecuadas y opciones de tratamiento para estas pacientes. En este artículo de revisión se resume el conocimiento actual de la anatomía normal de la mama humana así como los distintos cambios que se producen durante las etapas clave de desarrollo que la caracterizan. Además, se analizan los rasgos anatómicos y moleculares asociados con la expansión anómala de la mama para sentar las bases para futuras comparaciones que puedan arrojar luz sobre el origen del cáncer de mama.

DESARROLLO DE LA MAMA

El desarrollo de la mama durante la vida de la mujer se caracteriza por distintas fases. Comienza por la formación de la cresta mamaria y posteriormente las yemas mamarias primitivas durante la vida embrionaria, continúa con un crecimiento mínimo durante la infancia y sigue con una fase de rápido crecimiento durante la pubertad en la mujer. El desarrollo de la mama culmina durante el ciclo de embarazo y lactancia (CEL), cuando la glándula mamaria se remodela completamente y madura hasta convertirse en un órgano secretor de leche. La regresión del crecimiento inducido por el CEL comienza al iniciarse la alimentación complementaria del lactante y termina cuando la mama ha involucionado al estado de reposo. Sorprendentemente, el crecimiento mamario inducido por el CEL y la subsecuente involución pueden repetirse con cada embarazo que viva una mujer durante su vida reproductiva. El ciclo finaliza con una nueva fase de involución después de la menopausia. El desarrollo pleno de la mama durante la lactancia es esencial para proporcionar el volumen y la composición adecuados de leche materna para el crecimiento, la protección y el desarrollo del lactante. Además, se ha demostrado que el CEL protege contra el desarrollo de cáncer de mama a largo plazo (Key et al., 2001), especialmente cuando se produce antes de los 30 años de edad y con un intervalo de menos de 14 años entre la menarquia y el primer embarazo. La multiparidad aumenta ligeramente la protección, aunque el efecto no es tan grande como el del primer embarazo (Russo, 2011). Todo lo anterior sugiere claramente que el embarazo y la lactancia inducen cambios permanentes en la mama que ejercen un efecto protector contra patologías mamarias malignas, aunque todavía no se conoce por completo dicho efecto.

Desarrollo fetal

El desarrollo embrionario de la mama se inicia antes de la sexta semana de gestación a partir de un engrosamiento del reborde ectodérmico que se extiende desde la ingle hasta la axila en la superficie anterior del embrión (línea mamaria). Todo el reborde (excepto la región pectoral, de la segunda a la sexta costilla) remite para formar la glándula mamaria. Un 2-6 % de las mujeres pueden desarrollar glándulas supernumerarias, bien en forma de glándulas mamarias o pezones accesorios, en cualquier punto del reborde ectodérmico (Vorherr, 1974; Schmidt, 1998; Russo, 2004).

Entre las semanas 7 y 8 de gestación (embrión de 10-11 mm), el parénquima mamario invade el estroma y forma una elevación que se denomina cresta mamaria. Una membrana basal separa del mesodermo subyacente las células ectodérmicas que lo infiltran. Entre las 10 y 12 semanas de gestación (embrión de 30-68 mm), se forman las yemas epiteliales mamarias, una fase que marca el inicio de patrones de diferenciación claros. En esta fase, se pueden observar sutiles diferencias según el sexo, como la forma de la yema, ovoide en el embrión femenino y esférica en el masculino, así como un menor volumen de la yema en el embrión femenino. La musculatura lisa de la areola y el pezón se forman entre las semanas 12 y 16. El aspecto de las yemas mamarias no cambia significativamente hasta las semanas 13-20, cuando se forma una depresión en su superficie y la proliferación de distintas poblaciones de células progenitoras epiteliales provoca la formación y ramificación de yemas secundarias. Alrededor de las 20 semanas de gestación (feto de 10 cm), las yemas secundarias que gradualmente se han alargado se ven como 15-25 cordones sólidos que crecen hacia el estroma y llegan al tejido subcutáneo por debajo del mesénquima (Hovey, 2002; Russo, 2004). Para las 32 semanas de gestación, la ramificación y canalización de los cordones provoca la formación de monocapas de

conductos mamarios (galactóforos) primarios (Hovey, 2002). El grado de desarrollo mamario en el momento del nacimiento varía desde túbulos simples a conductos ramificados; sin embargo, no se han observado relaciones entre el estado de desarrollo de las mamas en el momento del nacimiento y su potencial para expandirse y madurar hasta el estado funcional durante la vida (Anbazhagan y Gusterson, 1994; Osin et al., 1998; Howard y Gusterson, 2000).

La formación del sistema vascular mamario comienza a las 7 semanas, cuando las células mesenquimales se diferencian en eritroblastos y vasos sanguíneos primitivos. A esto le sigue la aparición de pequeños capilares entre las semanas 9 y 10, y la posterior formación de una red vascular concéntrica a las 12-13 semanas de gestación. El desarrollo del sistema vascular se completa en la semana 16, cuando circula sangre a la piel y los tejidos secretor, adiposo y conjuntivo de la glándula.

En las últimas 8 semanas de gestación aumenta la densidad del estroma periductal junto con un desarrollo lóbulo-alveolar limitado (Naccarato et al., 2000). Los conductos se abren hacia la zona del pezón a las 32 semanas de gestación (Tobon y Salazar, 1974). También se produce la pigmentación de la piel alrededor del pezón y el desarrollo de las glándulas de Montgomery. Se cree que el tejido adiposo de la glándula mamaria, considerado esencial para mediar el posterior crecimiento del parénquima mamario mediante cascadas de señalización, está formado por tejido conjuntivo especializado del mesénquima subcutáneo más profundo que ha perdido su capacidad de formar fibras (Vorherr, 1974). Se cree que la hormona del crecimiento tiene un papel importante en el desarrollo y la expansión epitelial mamarios durante la vida fetal y adulta, según se ha demostrado en estudios con ratones (Nandi, 1958). Curiosamente, las hormonas lactogénicas que proceden de la madre y están presentes en la circulación fetal en el momento del nacimiento pueden causar la producción de pequeñas cantidades de calostro que pueden salir de las glándulas mamarias del recién nacido poco después del parto. La regresión de la glándula mamaria del lactante se produce normalmente de forma espontánea en las primeras cuatro semanas postparto, coincidiendo con la disminución de los niveles de prolactina del lactante (Vorherr, 1974; Russo et al., 1982).

Desarrollo neonatal y prepuberal

La mama de un recién nacido se compone de conductos rudimentarios con pequeños terminales alargados que remiten poco después del nacimiento. Hasta los primeros años de la infancia, la glándula mamaria permanece en un estado de reposo inmaduro, con un desarrollo mínimo y una estructura prácticamente idéntica entre los varones y las mujeres (Russo, 2004). El crecimiento de la glándula es isométrico antes de la pubertad, y es en esta etapa (8 a 12 años de edad) cuando se inicia el crecimiento alométrico del estroma y el epitelio mamario (Russo, 2004).

Pubertad

La pubertad induce un rápido crecimiento de la mama, impulsado por la ovulación y el establecimiento de ciclos menstruales regulares. El aumento del tamaño de los pechos se debe principalmente a una mayor deposición de tejido adiposo en el interior de la glándula (Russo et al., 1987). Pero también se observan cambios inequívocos como un mayor desarrollo del estroma y el epitelio, mediados por el circuito de hormonas ováricas que actúan sobre las poblaciones de células madre mamarias (CMM) que se piensa que existen en la capa ductal basal (Neville et al., 2002; Anderson y Clarke, 2004; Russo, 2004; Visvader, 2009; Asselin-Labat et al., 2010). Estos cambios incluyen la elongación de los conductos existentes y la ramificación en conductos secundarios, en cuyos terminales aparecen yemas epiteliales de dos capas que forman

grupos denominados lobulillos (Russo y Russo, 1992; Russo, 2004). Normalmente, la minirremodelación mamaria que se produce con cada ciclo menstrual no remite completamente al final del ciclo. Por lo tanto, este desarrollo epitelial compuesto continúa gradualmente durante toda la adolescencia hasta la edad adulta, hasta aproximadamente los 35 años (Russo y Russo, 1992; Russo, 2004). En el estado virginal maduro, se han observado tres tipos distintos de lobulillos, que se clasifican según su grado de desarrollo. Lóbulo 1, que consta de aproximadamente 11 ductulos; Lóbulo 2, de alrededor de 47 ductulos; y Lóbulo 3, de aproximadamente 80 ductulos (Russo, 2004). Las proporciones de cada tipo de lobulillo varían ampliamente entre las mujeres. Sin embargo, normalmente durante el embarazo se observa un cambio de lóbulos 1-3 a un cuarto tipo de lobulillo (lóbulo 4), que contiene alvéolos maduros.

Embarazo

Aunque con cada ciclo menstrual se produce una minirremodelación de la mama, no es hasta el ciclo de embarazo y lactancia que se produce una remodelación completa de la mama, que gradualmente se transforma en un órgano maduro y completamente funcional. Esta remodelación surte efecto mediante cambios en los complejos hormonales circulantes que activan las poblaciones de CMM.

Las fases de maduración vienen reguladas directamente por el aumento del complejo hormonal lactogénico en circulación (estrógeno, progesterona y prolactina) que induce la ramificación de los conductos, la morfogénesis alveolar y la diferenciación secretora (Pang y Hartmann, 2007). Otras hormonas y factores de crecimiento que actúan directamente como reguladores de la expansión mamaria durante el embarazo son el lactógeno placentario, el factor de crecimiento epidérmico, el TGF α y los factores paracrinos estromales, mientras que la insulina, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y los factores de crecimiento de fibroblastos están implicados de manera indirecta (Medina, 1996; Czank, 2007). El lactógeno placentario en sangre ha demostrado estar relacionado estrechamente con el crecimiento mamario (Hartmann, 2007), probablemente mediante la estimulación de proliferación de células madre/progenitoras. Durante el embarazo, una fase inicial de proliferación celular de CMM y células progenitoras provoca la síntesis *de novo* de nuevos conductos, el alargamiento de los conductos existentes mediante la actividad mitótica en la yema final terminal, una amplia ramificación epitelial y la formación y expansión de estructuras esféricas llamadas alvéolos en las yemas terminales (mamogénesis) (Sternlicht et al., 2006a; Sternlicht et al., 2006B). Cada alvéolo está incrustado en el estroma y separado de este por la membrana basal. Se compone de una capa basal similar a una redcilla de células mioepiteliales que rodean a una capa de células epiteliales que, a su vez, encapsulan el lumen alveolar (Russo et al., 2001; Russo, 2004; Sternlicht et al., 2006c; Watson y Khaled, 2008). Las células mioepiteliales tienen las características funcionales y fenotípicas de células de músculo liso. Se contraen como respuesta a la oxitocina estimulada por la succión del lactante, lo que provoca la expulsión de la leche desde los alvéolos a través del lumen ductal hacia el pezón (eyección de leche). La oxitocina se libera de forma pulsátil, provocando el flujo de leche desde los alvéolos, la expansión de los conductos y el aumento de la presión intraductal. La eyección de leche es el período en que la leche está disponible para ser extraída, bien mediante el mecanismo de succión del lactante, bien por un sacaleches; y en su ausencia, se puede extraer poca leche. Recientemente se ha demostrado que cada madre tiene un perfil pulsátil diferenciado relativamente constante, al menos durante la extracción, y se han observado grandes diferencias entre mujeres (Prime et al., 2011).

En el segundo trimestre de embarazo, después de la etapa de expansión (desarrollo alveolar/mamogénesis), el aumento gradual del nivel de prolactina estimula la diferenciación celular en los alveolos, donde las células epiteliales mamarias de la capa

luminal continúan diferenciándose en lactocitos (Czank, 2007). Esta diferenciación secretora (lactogénesis I) se produce alrededor de las 24 semanas de gestación y a menudo va acompañada de la acumulación de la primera secreción (calostro) dentro de los alvéolos y conductos.

Los cambios en la mama inducidos por el embarazo se reflejan clínicamente como un aumento del volumen mamario, y en la mayoría de las mujeres, finalizan hacia la semana 22. Sin embargo, hay una enorme variación entre mujeres en términos de crecimiento mamario, desde un aumento escaso o nulo hasta un aumento considerable de tamaño, que puede producirse rápidamente durante el primer trimestre o más gradualmente a lo largo de todo el embarazo (Cox et al., 1999). Por lo tanto, el tamaño del pecho durante el embarazo no es un indicador fiable de la capacidad potencial de lactancia, sobre todo porque no refleja la cantidad de tejido secretor contenido en la mama. Es necesario destacar, sin embargo, que en las madres que tienen un parto prematuro (<28 semanas) el desarrollo de la mama puede verse interrumpido. Esto puede afectar a la eficiencia de la lactancia, provocando un retraso en la activación secretora (lactogénesis II) y una disminución de la producción de leche en la o las primeras semanas postparto (Henderson et al., 2003). Es necesario llevar a cabo nuevos estudios para dilucidar el grado de desarrollo mamario en las embarazadas que dan a luz a término vs. de forma prematura, e investigar posibles estrategias para mejorar la eficiencia de la lactancia en mujeres que paren antes de término. Es importante destacar que el componente celular de las secreciones mamarias puede utilizarse como un indicador potencial del desarrollo mamario, por lo que constituye una herramienta útil para valorar la capacidad potencial de la lactancia.

Lactancia

La activación secretora permite una rápida regulación al alza de la síntesis de leche y normalmente se produce a las 48-72 horas tras el parto, desencadenada por una disminución de la progesterona en sangre (después del alumbramiento de la placenta) y el aumento de los niveles de prolactina (Suzuki et al., 2000; Czank, 2007; Pang y Hartmann, 2007). Los niveles de prolactina en sangre son altos en la primera etapa de la lactancia y disminuyen gradualmente a medida que esta progresa (Jacobs, 1977; Cox et al., 1996). Los efectos de la prolactina en la glándula mamaria durante el CEL son complejos, ya que se ha demostrado que no solo estimula la síntesis de leche sino también la proliferación celular (Neville et al., 2002). Este podría ser un mecanismo que permita la regeneración y diferenciación concurrentes del epitelio lactante y el mantenimiento y la renovación dinámicos del tejido secretor durante el transcurso de la lactancia. También podría indicar que la prolactina tiene funciones diversas/variables durante el transcurso de la lactancia (Czank, 2007). Tras el parto, se observa un cambio característico en la integridad de la membrana basal que separa el estroma mamario del epitelio, que se aprieta y pierde permeabilidad. Esto sirve para controlar tanto la señalización sistémica y del estroma hacia el epitelio mamario como el movimiento de los componentes de la leche o sus precursores desde la circulación sistémica bien hacia el lumen alveolar, bien hacia el lactocito.

Habitualmente, el calostro está presente los primeros 3-5 días posteriores al parto, seguido de la leche de transición hasta unas 2-3 semanas postparto, después de lo cual ya se habla de leche materna madura. El calostro tiene una composición bioquímica y celular diferenciada, con el fin de proporcionar al recién nacido una mayor protección inmunológica, soporte nutricional y factores de desarrollo. Además de altas concentraciones de factores que proporcionan soporte/protección inmunitaria, tales como inmunoglobulinas, lactoferrina, oligosacáridos y células inmunitarias viables activas, contienen factores que inducen la proliferación celular, que se cree que favorecen el desarrollo del tracto gastrointestinal del recién nacido y estimulan la hematopoyesis y la maduración inmunitaria (Bessler et al., 1996; Playford et al., 2000;

Bode y Jantscher-Krenn , 2012). Se ha sugerido que un retraso de uno o dos días en la aparición de la activación secretora después del parto podría tener el objetivo de maximizar la exposición del bebé a los factores inmunomoduladores del calostro (Hartmann, 2007) durante un período en el que el propio sistema inmunitario es aún inmaduro. Al mismo tiempo, el calostro tiene un mayor contenido de proteína (30-70 g/l o 3-7 %) que la leche madura (7-25 g/l o 0,7-2,5 %), lo que puede proporcionar una ventaja adicional al recién nacido en los primeros días tras el nacimiento (Saint et al., 1984; Playford et al., 2000; Mitoulas et al., 2002; Saarela et al., 2005). Queda aún por establecerse cómo el muy bajo contenido de proteínas de la leche materna madura satisface los requisitos de crecimiento del recién nacido a término en el período de mayor velocidad de crecimiento de toda la vida de una persona. De hecho, en comparación con la leche de vaca, la leche humana contiene al menos tres veces menos proteína (Frank, 1988). Esto sugiere que las fórmulas infantiles basadas en leche de origen animal, con sus más elevadas cantidades de proteínas y diferentes proporciones de tipos de proteínas (p. ej. caseínas frente a proteínas séricas), pueden inducir cambios en el desarrollo infantil que pueden estar asociados a enfermedades a corto y largo plazo. Por ejemplo, está bien establecido que la tasa de coagulación en el estómago del bebé de las fórmulas infantiles hechas a partir de leche de vaca, superior a la de la leche materna, se asocia con un vaciado gástrico más lento y con una colonización diferente del intestino en comparación con los bebés alimentados con leche materna (Meier et al., 2010). Además, la alimentación con fórmulas artificiales se ha asociado con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en etapas posteriores de la vida (Stettler, 2011; Pirila et al., 2012). Las futuras investigaciones sobre la superioridad del contenido y calidad de la proteína de la leche humana para el crecimiento infantil pueden sentar las bases para mejorar las recomendaciones nutricionales actuales, no solo para los niños sino también para los adultos.

El conocimiento actual indica que tanto la composición de la leche materna madura y la estructura y composición de la mama no cambian de manera significativa durante la lactancia hasta que se reduce o cesa completamente la extracción de leche del pecho. No obstante, se han documentado con anterioridad cambios en la grasa y las células que componen la leche como respuesta a la alimentación (Kent et al., 2006; Hassiotou et al., 2012b). Aún no está claro si estos cambios celulares a corto plazo observados en la leche materna reflejan cambios regionales a corto plazo en la estructura y el microdesarrollo alveolar. Al mismo tiempo, un estudio transversal que examinó poblaciones celulares de leche materna recogidas en diferentes momentos a lo largo de la lactancia demostró cambios en la expresión de biomarcadores a nivel de proteína y del ARNm con la lactancia, lo que sugiere cambios correspondientes en el epitelio mamario (Hassiotou et al., 2012e). Todo esto, junto con la evidencia epidemiológica que documenta un efecto protector de la lactancia prolongada contra el cáncer de mama, avala el concepto de que el CEL induce cambios permanentes en el pecho que se producen, al menos en parte, durante el transcurso de la lactancia.

Aunque el embarazo y la lactancia se suelen estudiar como fenómenos independientes, no es extraño que la mujer amamante a un niño mientras está embarazada del siguiente. Esto es especialmente habitual en sociedades más tradicionales, donde las mujeres dan el pecho durante períodos prolongados (Merchant et al., 1990). El embarazo concurrente con la lactancia no se ha estudiado en profundidad en la mujer pero, por lo general, provoca una reducción del suministro de leche o el cese total de la producción, especialmente en la segunda mitad del embarazo, como también se ha demostrado en vacas (Merchant et al., 1990). Merchant et al. (1990) indicaron que, entre las mujeres examinadas que se quedaron embarazadas y continuaron dando el pecho, el 41,4 % siguió amamantando en el segundo trimestre de embarazo, un valor que disminuyó al 3,2 % en el tercer trimestre. También cambian durante este período la composición y el aspecto de la leche, que pasa a tener un tono más amarillento, como el calostro. Todavía no se conocen bien los mecanismos que intervienen en la

reducción y cese de la producción de leche inducidos por el embarazo. Algunos estudios con ganado vacuno sugieren que hay una relación con el aumento de los niveles de estrógeno en plasma (Robertson y King, 1979; Bachman, 1982). Puede plantearse la posibilidad de que el aumento de factores que inducen la proliferación durante el embarazo contrarresten los factores que inducen la síntesis de leche, dado que ambos ejercen efectos antagónicos. Además, podría existir un bucle de señales de retroalimentación entre los lactocitos y las células madre/progenitoras del epitelio mamario, lo que provocaría una regulación a la baja de la síntesis de leche en los lactocitos y la diferenciación durante un período crítico para expansión de las CMM. Todo ello debe ser objeto de futuras investigaciones.

El efecto de la nutrición en el desarrollo de la glándula mamaria durante el CEL no se ha estudiado en profundidad en las mujeres. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que las mujeres con sobrepeso y obesidad tienen menos probabilidades de iniciar la lactancia (Hilson, 1997; Donath, 2000; Li, 2003; Kugyelka et al., 2004; Mok, 2008; Liu, 2010), más probabilidades de sufrir dificultades en el amamantamiento por problemas en el agarre del bebé (Mok, 2008), lactancias más cortas (Hilson, 1997; Donath, 2000; Li, 2003; Kugyelka et al., 2004; Baker, 2007; Mok, 2008; Liu, 2010), y el doble de probabilidades de no poder sacarse leche en comparación con mujeres con normopeso. Curiosamente, las mujeres con sobrepeso y obesas que consiguen sacarse leche materna tienden a tener lactancias más prolongadas que aquellas que no lo hacen (Leonard, 2011). Los estudios con animales han demostrado resultados similares, lo que esboza una asociación entre la obesidad y el fracaso en la lactancia (Lovelady, 2005; Rasmussen, 2007). Se ha demostrado que una ingesta dietética superior a los requisitos energéticos altera el desarrollo mamario y la posterior eficacia de la lactancia (Sejrsen et al., 1982; Sejrsen y Purup, 1997; Kamikawa et al., 2009), lo que sugiere una fuerte relación entre la nutrición y el desarrollo y funcionalidad normales de la mama. Un aumento del 40 % en la ingesta energética en ratones provocó un desarrollo alveolar claramente anormal y el subsiguiente retraso en el inicio de la lactancia (Flint et al., 2005). Por el contrario, con una restricción de la ingesta energética del 40 % en la primera parte del embarazo en un modelo de rata se observó un aumento del 46 % en la proliferación de células mamarias y del 14 % en la producción de leche (Kim y Park, 2004). Por lo tanto, es evidente que la dieta y el aporte nutricional pueden influir en el inicio, eficacia y eficiencia de la lactancia. Los efectos de la dieta en la eficacia y la eficiencia de la lactancia probablemente están mediados por la modulación de la acción hormonal en la glándula mamaria (Ceriani, 1974). Dadas las numerosas ventajas de la lactancia y la leche materna tanto para los bebés como para las madres, es importante continuar dilucidando la repercusión de la nutrición materna en el desarrollo de la mama y la lactancia.

Ciclo de embarazo/lactancia y el cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad devastadora que afecta a cada vez más mujeres. Se desarrolla durante varias alteraciones en las firmas moleculares, la función y la estructura de las células afectadas y, por tanto, se caracteriza por diversas etapas (Medina, 1996). Entre ellas se incluyen la inmortalidad celular, hiperplasia, tumorigenicidad e invasividad, y resultan evidentes desde el punto de vista estructural como una hiperplasia epitelial inicial que avanza a una atipia celular y la oclusión del conducto, carcinoma intraductal, y una progresión a un carcinoma local invasivo que puede metastatizarse a varios órganos, como los pulmones, los huesos y el hígado (Medina, 1996; Lu et al., 2009; Oskarsson et al., 2011). El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diferentes subtipos que se caracterizan por una firma molecular bien diferenciada, con distintas respuestas a la terapia y diferencias en la supervivencia del paciente (Perou et al., 2000). Se ha sugerido que detrás de cada

subtipo de cáncer mamario hay distintos tipos de células o la transformación de CMM detenida en diferentes etapas del desarrollo (Prat y Perou, 2009; Visvader, 2009). Por tanto, es importante dilucidar qué transforma una célula y en qué condiciones, con especial énfasis en los factores de protección que pueden reducir los riesgos.

El efecto protector de la lactancia prolongada frente al desarrollo de cáncer de mama a largo plazo está bien documentado (Key et al., 2001). De hecho, un estudio reciente demostró que amamantar durante al menos un año redujo significativamente el riesgo de cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años (Kotsopoulos et al., 2012). Todavía se desconocen los mecanismos que median estos efectos protectores. Sin embargo, se han propuesto una serie de teorías. Se considera que el inicio del cáncer de mama está asociado con el grado de madurez de la glándula mamaria (Pike et al., 1983; Russo y Russo, 1992). Se ha sugerido que una diferenciación completa y temprana de la glándula mamaria, obtenida gracias a la lactancia, confiere protección frente al desarrollo del cáncer de mama (Key et al., 2001; Kotsopoulos et al., 2012). Por lo general, la mama de las mujeres nulíparas (con o sin cáncer de mama) comprende principalmente estructuras de tipo lóbulo 1, mientras que las mujeres que han dado a luz y no tienen cáncer muestran una mayor proporción de estructuras de tipo lóbulo 3. Por el contrario, se ha observado que las mujeres que han dado a luz y tienen cáncer de mama tienen un mayor porcentaje de estructuras de tipo lóbulo 1 y una menor proporción de lóbulo 3 que las mujeres que han dado a luz y no tienen cáncer de mama (Russo, 1994). Cada vez hay más evidencia que demuestra que los distintos tipos de cáncer de mama se originan de diferentes subtipos epiteliales mamarios: de ellos, los cánceres de mama más agresivos se originan de las poblaciones de células madre/progenitoras mamarias y los menos agresivos, de células mamarias más diferenciadas (Stingl y Caldas, 2007; Visvader, 2009). De hecho, hay más células madre cancerosas presentes en tumores poco diferenciados que en los tumores bien diferenciados, y los primeros se asocian con una baja tasa de supervivencia y una alta invasividad (Pece et al., 2010; Zhou et al., 2010). Se ha sugerido que una mayor duración de la lactancia permite una mejor depleción de la glándula mamaria en las poblaciones de células madre/progenitoras con capacidad proliferativa, lo que reduce el riesgo de desarrollo de cáncer de mama agresivo.

En un reciente metanálisis se examinaron las vías críticas en el desarrollo mamario en ratonas mediante un análisis de enriquecimiento en conjuntos de genes (GSEA) (Zhao et al., 2012). Se observó que, durante el CEL, las vías relacionadas con varios tipos de cáncer distintos se regulan a la baja en la glándula mamaria. Esto concordaba en parte con un estudio anterior, en el que se había demostrado que los factores estromales que jugaban un papel fundamental en el desarrollo mamario también estaban asociados con la carcinogénesis mamaria, algunos como protectores frente al cáncer de mama y algunos como promotores de este (Wiseman y Werb, 2002). De hecho, la glándula mamaria durante el CEL muestra características transitorias relacionadas con el cáncer de mama: en un estudio realizado en ratonas, se encontraron pruebas de transición epitelio-mesénquima (TEM), una característica clave del cáncer de mama, en la yema terminal durante el CEL (May et al., 2011). Esto se ha confirmado recientemente en mujeres (Hassiotou et al., 2011), lo que sugiere claramente que al menos algunas de las vías de señalización que promueven la morfogénesis mamaria normal durante el CEL también intervienen en el inicio y progresión del cáncer de mama cuando se activan o suprimen de manera anómala. Es necesario continuar investigando estas vías en la mama lactante y la mama afectada de cáncer a través de estudios comparativos con el fin de identificar la desregulación que pudiera derivar en cáncer. Dado que es difícil obtener muestras de tejido mamario lactante de mujeres, las muestras de leche materna podrían ofrecer una alternativa abundante y no invasiva de acceso a la jerarquía celular de la glándula mamaria madura.

Es necesario realizar más estudios para dilucidar cómo la diferenciación mamaria inducida por la lactancia confiere protección contra el cáncer de mama y para obtener

conocimientos mecanicistas de las vías asociadas al desarrollo mamario normal y anómalo. A este respecto, la leche materna representa una herramienta útil de acceso a la jerarquía celular normal de la glándula totalmente diferenciada, para compararla con la jerarquía celular de los subtipos del cáncer de mama (Hassiotou et al., 2012A). De hecho, se ha demostrado que hay factores de transcripción autorrenovables en común entre las células madre normales de la leche materna y ciertos tipos de tumores de mama agresivos, lo que sugiere que el origen de esta enfermedad está en el desequilibrio de determinadas redes de regulación genética (Hassiotou et al., 2012A).

Se cree que la exposición a agentes cancerígenos a través de la dieta y otros medios, así como los niveles desequilibrados de hormonas y factores de crecimiento durante el CEL (a pesar de su brevedad), influyen en el desarrollo del cáncer de mama al afectar a la expresión genética, la proliferación celular y la invasividad. La relación causa-efecto aún no está clara; sin embargo, el aumento de la incidencia de cáncer debido a procesos migratorios y la incidencia de cáncer de mama significativamente menor en ratonas silvestres que en ratonas de laboratorio sugieren que la alta incidencia de cáncer de mama es anómala y refleja un origen alimentario de esta enfermedad, que podría prevenirse (Medina, 1996; Grover y Martin, 2002). De hecho, las directrices de la American Cancer Society para la prevención del cáncer hacen hincapié en la dieta como factor clave en la aparición del cáncer, indicando que "la mayor parte de la variación del riesgo de cáncer entre grupos de población y entre individuos se debe a factores no hereditarios" (Byers et al., 2002). Cada vez más evidencia sugiere que los alimentos de origen animal promueven el cáncer, mientras que los alimentos de origen vegetal lo previenen (Michaud et al., 2001; Byers et al., 2002; Kris-etherton et al., 2002). Esto puede estar relacionado con ciertos factores de crecimiento presentes en los alimentos de origen animal, que favorecen la proliferación celular, así como con la presencia de agentes carcinógenos que se generan durante la cocción o digestión de dichos alimentos (Grover y Martin, 2002). Ciertamente, una lactancia prolongada puede reducir potencialmente el riesgo de cáncer de mama mediante la depleción de la población de células mamarias que es sensible a los factores que inducen mutaciones y la proliferación anómala. La pregunta lógica que cabe plantearse a continuación es si eliminar estos factores de nuestra dieta y estilo de vida podría reducir aún más el riesgo de cáncer de mama.

Involución postlactancia y postmenopáusica

El cese o una reducción significativa (destete) de la extracción de leche de la mama provoca la involución postlactancia, durante la cual la glándula mamaria pasa a un estado de reposo no lactante (Hurley, 1989). Aunque en algunos animales como las ratonas, la involución se produce a los pocos días tras el cese de la extracción de leche, en el caso de las mujeres el proceso es más gradual y prolongado, incluso en el destete brusco (Hartmann y Kulski, 1978). Durante la involución, se eliminan las células alveolares mamarias con el fin de permitir la regresión del pecho a su estado de órgano no funcional hasta el siguiente CEL. Aún no está claro cómo el cese de la extracción o succión y el estasis de leche desencadenan una involución, aunque algunos estudios sugieren una respuesta inflamatoria asociada a la apoptosis de las células alveolares (Hughes, 2012). Se ha sugerido que algunos componentes lácteos, como la alfa-lactoalbúmina, pueden ser posibles factores desencadenantes de la apoptosis (Hakansson et al., 1995; Hakansson et al., 1999). Sin duda, se trata de un proceso bien organizado que implica la regulación de factores mamarios sistémicos y locales que controlan la lactancia y que está asociado con la estasis de leche. Además de la involución postlactancia, la mama atraviesa una segunda fase de involución durante la menopausia. La involución mamaria postmenopáusica está relacionada con

el deterioro funcional de los ovarios y se caracteriza por la reducción del tejido glandular mamario y el aumento del tejido adiposo que lo rodea (Hutson et al., 1985). No está bien establecido si la remodelación postmenopáusica de la mama elimina la posibilidad de que la glándula vuelva a funcionar correctamente, por ejemplo, tras una estimulación hormonal.

ANATOMÍA DEL PECHO

El conocimiento de la anatomía macroscópica de la mama y sus variaciones tiene muchas aplicaciones clínicas que van desde el apoyo a la lactancia hasta la detección, el diagnóstico y la extirpación de lesiones benignas y malignas. En este contexto, las células epiteliales que recubren las paredes de los conductos suponen el origen de la mayoría de las anomalías malignas de la mama (Li et al., 2003), lo que subraya la importancia de contar con conocimientos exhaustivos de la anatomía de la mama.

La incidencia de patologías del pecho durante la lactancia está en aumento dado que las mujeres tienen su primer hijo cada vez más tarde (Ventura, 1989; Stensheim et al., 2009). Si bien las lesiones del pecho son menos frecuentes durante la lactancia, es posible que una masa, benigna o maligna, obstruya el flujo de leche. Según la ubicación de la masa, esto puede provocar una reacción en cadena en la que la estasis de la leche provoca el bloqueo de conductos/lóbulos y, a menudo, una mastitis. Si no se trata correctamente, esto puede producir una disminución de la síntesis de leche y, a la larga, una involución del tejido glandular cercano a la obstrucción. Por lo tanto, contar con conocimientos fundamentales de la anatomía de la mama permite un mejor diagnóstico y tratamiento de las mujeres, estén o no amamantando.

Mama madura no lactante

Las descripciones actuales de la anatomía de la mama se basan en las disecciones de Cooper de mamas durante el periodo de lactancia (Cooper, 1840). Sin embargo, se ha renovado el interés por investigar la anatomía de la mama, especialmente la del sistema ductal, con el motivo de comprender mejor los orígenes del cáncer de mama y el potencial de las terapias intraductales localizadas (Going y Mohun, 2006). La mama se compone de tejido glandular (secretor) y adiposo (grasa), sostenido por un marco flexible de tejido conjuntivo fibroso llamado ligamentos de Cooper. El tejido secretor se drena por un sistema ductal que almacena la leche y la transporta al pezón durante la lactancia.

Pezón. El pezón se compone de fibras musculares lisas horizontales y longitudinales respecto a la base del pezón. Estos músculos o bien permanecen separados o bien se mezclan con fibras longitudinales a menudo relacionadas con los conductos del pezón (Tezer et al., 2011). Los conductos del pezón son estriados y tienen un diámetro aproximado de 0,5 mm (Taneri et al., 2006; Rusby et al., 2007), con músculos orientados en sentido horizontal situados en una zona distal que proporcionan una función similar a la de un esfínter (Tezer et al., 2011). En cortes histológicos de muestras de mastectomías se ha documentado sistemáticamente una media de 23-27 conductos en la base del pezón (Going y Moffat, 2004; Taneri et al., 2006; Rusby et al., 2007). Estos resultados no concuerdan con otros métodos de investigación, dado que algunos conductos se pueden canular pero no parecen entrar en la mama, y muchos menos conductos (de cinco a nueve) parecen suministrar leche (Love y Barsky, 2004). La ramificación ductal dentro del pezón no explica esta discrepancia (Going y Mohun, 2006), por lo que la permeabilidad de los conductos parece ser una explicación más probable. De hecho, en algunos conductos dentro del pezón no se puede seguir su recorrido hasta la punta del pezón (Going y Moffat, 2004; Going y Mohun, 2006; Rusby et al., 2007). Rusby (Rusby et al., 2007) ha descrito aún más la morfología de los conductos del pezón, indicando que se estrechan considerablemente

antes de salir del pezón a través de los poros de su superficie.

Sistema ductal mamario. Las descripciones clásicas de los libros de texto describen el sistema ductal como un conjunto de numerosos conductos pequeños que drenan los alvéolos y se fusionan para culminar en un conducto principal que se dilata ligeramente formando un seno lactífero (2-4,5 mm) (Venta et al., 1994). A continuación, el conducto principal se estrecha en una «cintura» antes de pasar por el pezón y abrirse en su superficie (Rusby et al., 2007). Por lo general, los conductos dilatados identificados por ecografías en mamas no lactantes se asocian a patologías como ectasia ductal, enfermedad fibroquística, adenoma intraductal o tumor maligno (Stavros, 2004).

Lóbulos. En las mujeres, el tejido glandular se compone de lóbulos, formados por lobulillos, que contienen a su vez entre 10 y 100 alveolos de aprox. 0,12 mm de diámetro (Hartmann, 1991). Generalmente se considera que cada lóbulo mamario existe como una entidad única (Cooper, 1840; Going y Moffat, 2004; Love y Barsky, 2004). Sin embargo, en un estudio se realizaron cortes en serie (de 100- μ m de espesor) de una mama mastectomizada de una mujer de 69 años con los que se identificaron dos conexiones entre diferentes lóbulos (de un total de 16 lóbulos identificados) (Ohtake et al., 2001). Cooper (Cooper, 1840) solo había encontrado alguna vez una anastomosis en todas sus disecciones. En los libros de texto también se explica desde hace tiempo que los lóbulos son del mismo tamaño y están dispuestos radialmente, a pesar de que Cooper describiera que los lóbulos están entrelazados, lo cual es coherente con el hecho de que es imposible extirpar quirúrgicamente solo un lóbulo de la mama. Desde entonces, se ha confirmado que la disposición y el volumen de tejido asociado a cada lóbulo dentro de la mama es muy variable, con diferencias de volumen lobular de entre 20 y 30 veces (Moffat y Going, 1996).

Histología. La mama en reposo se compone de tejido epitelial ductal integrado en un estroma fibroso. La pared de cada conducto está revestida por dos capas de células epiteliales: una capa interior que encapsula el lumen ductal y que contiene células epiteliales cuboidales, algunas de las cuales (por lo general, las del conducto terminal) tienen el potencial de diferenciarse aún más en células secretoras de leche (lactocitos) durante la lactancia; y una capa exterior/basal de células mioepiteliales contráctiles que rodean firmemente la capa luminal y tienen propiedades de células de músculo liso (Figs. 1A-1D). La capa basal se encuentra sobre la membrana basal, y se cree que contiene poblaciones de CMM bipotenciales (Visvader, 2009).

La presencia de células madre en este órgano se planteó en un primer momento debido a su capacidad de expandirse y remitir de forma reiterada a lo largo de la vida adulta (Taylor- Papadimitriou et al., 1977). Este argumento se vio respaldado con el paso y mantenimiento de células mioepiteliales y luminales de la mama en cultivos 2D. Ensayos 3D de la mamosfera demostraron la presencia de CMM bipotenciales autorrenovables y células progenitoras unipotenciales en el epitelio en reposo (Dontu et al., 2003). La reconstitución de una almohadilla de grasa mamaria eliminada por una única CMM aislada, que formó una glándula mamaria totalmente funcional en una ratona (Shackleton et al., 2006), revolucionó el campo de las células madre mamarias. No obstante, la mayoría de los estudios se han realizado en ratonas, y la glándula humana se ha estudiado principalmente en estado de reposo, lo cual no es representativo del órgano maduro funcional. Por lo tanto, la escasez y quiescencia de CMM en la mama en reposo podría explicar en parte la lenta progresión en la identificación de marcadores específicos de CMM. Cada vez más evidencia sugiere que es el perfil CD49F^{alta}/CD29⁺/CD24^{baja} el que caracteriza una población de células madre bipotenciales en la mama en reposo, capaz de diferenciarse tanto en las células luminales como en las mioepiteliales del epitelio mamario (Visvader, 2009; Asselin-Labat et al., 2010; Joshi et al., 2010). También se cree que las CMM están marcadas por la expresión de citoqueratina 5 (CK5), que parece ser altamente específica de la capa basal en la mama tanto en reposo como en etapa de lactancia (Fig. 1E).

La diferenciación entre tipos de células a medida que avanza la jerarquía mamaria generalmente se realiza mediante citoqueratina 19 (CK19) para las células lumbinales ductales, citoqueratina 18 (CK18) para las células lumbinales alveolares, y citoqueratina 14 (CK14) para las células mioepiteliales, que también son positivas para la actina de músculo liso (SMA). Aunque la expresión de citoqueratina se utiliza de forma generalizada para diferenciar entre estos subtipos epiteliales mamarios, algunas investigaciones han demostrado que también hay pequeñas cantidades de células dobles positivas CK19/CK14 o CK18/CK14 en el epitelio mamario, lo cual podría ser indicio de células en transición, ya que también se cree que la CK14 es un marcador de CMM o células progenitoras mioepiteliales (Gusterson et al., 2005; Villadsen et al., 2007). Esto refuerza aún más la presencia de un continuo jerárquico dentro del epitelio mamario e implica la necesidad de que haya mejores marcadores, específicos para las distintas etapas de desarrollo celular a lo largo de este continuo.

Un conjunto de estructuras ductales puede estar agrupado en un mismo lobulillo, cuyos conductos centrales a menudo suelen estar un poco más "apretados" que los conductos exteriores. El estroma mamario es altamente fibroso en comparación con otras especies como los ratones, en donde se compone de tejido conjuntivo fibroso denso que integra el tejido adiposo (estroma interlobulillar). Rodeando a los lobulillos, el estroma intralobular consta de células mesenquimales muy sensibles a estímulos microambientales hormonales que se han asociado con el inicio y la progresión de diversas fases del desarrollo mamario mediante una intercomunicación con el epitelio mamario (Bissell et al., 1999; Wiseman y Werb, 2002). Poco se sabe acerca de las cascadas de señalización entre el estroma y el epitelio que impulsan el desarrollo mamario, así como de los cambios histológicos dentro del estroma y el epitelio durante el CEL y los marcadores que identifican tipos de células específicos en la glándula en reposo y totalmente madura. Recientemente hemos demostrado que la jerarquía celular de la mama lactante está representada en la leche materna, que incluye células madre de fase temprana, células progenitoras y células secretoras y mioepiteliales más diferenciadas como principales tipos celulares en un continuo de desarrollo mamario (Hassiotou et al., 2012D).

Mama lactante

Pocos estudios se han centrado en la anatomía de la mama lactante desde las exhaustivas disecciones de Cooper (1840) de mama de mujeres que habían fallecido en etapa de lactancia. Curiosamente, Cooper utilizó cadáveres de mujeres que estuvieran lactando porque las estructuras del pecho de mujeres no lactantes suponían demasiadas dificultades técnicas como para proporcionar la información adecuada.

Pezón. El tamaño y el aspecto de los pezones difieren ampliamente entre las mujeres. El tamaño del pezón normalmente aumenta durante el embarazo y está relacionado con los niveles de prolactina en plasma (Cox et al., 1996). Los diámetros de pezón documentados oscilan entre 9 mm y más de 23 mm (Cox et al., 1996; Ramsay et al., 2005; Wilson-Clay y Hoover, 2005), y los pezones grandes se han relacionado con dificultades en la lactancia, probablemente por problemas de agarre del bebé.

Sistema ductal mamario. Mientras que en los textos se describen 15-20 conductos y lóbulos en el pecho, Cooper identificó hasta 22 conductos, pero observó que generalmente solo 7-12 estaban abiertos (Cooper, 1840). Los estudios realizados desde entonces han confirmado este número. Love et al. (2004) y Love y Barsky (2004) observaron cinco aberturas reales del pezón (intervalo de 1-17) en mujeres lactantes y de cinco a nueve orificios en el pezón en 10 pezones de mastectomía de mamas no lactantes. Ramsay et al. (2005) determinaron una media de nueve conductos galactóforos principales (intervalo de 4-18) en la base del pezón del pecho lactante mediante ecografía 2D, mientras que Going y Moffat (2004), en una mastectomía en etapa de lactancia, descubrieron que solo cuatro conductos del pezón

estaban conectados a lóbulos funcionales. Esto apoya la noción de actividad localizada y maduración diferencial/diferenciación de los distintos lóbulos dentro de la misma mama, lo que sugiere que no todos los sistemas ductales han de ser funcionales al mismo tiempo para satisfacer las demandas del bebé (Gooding et al., 2010).

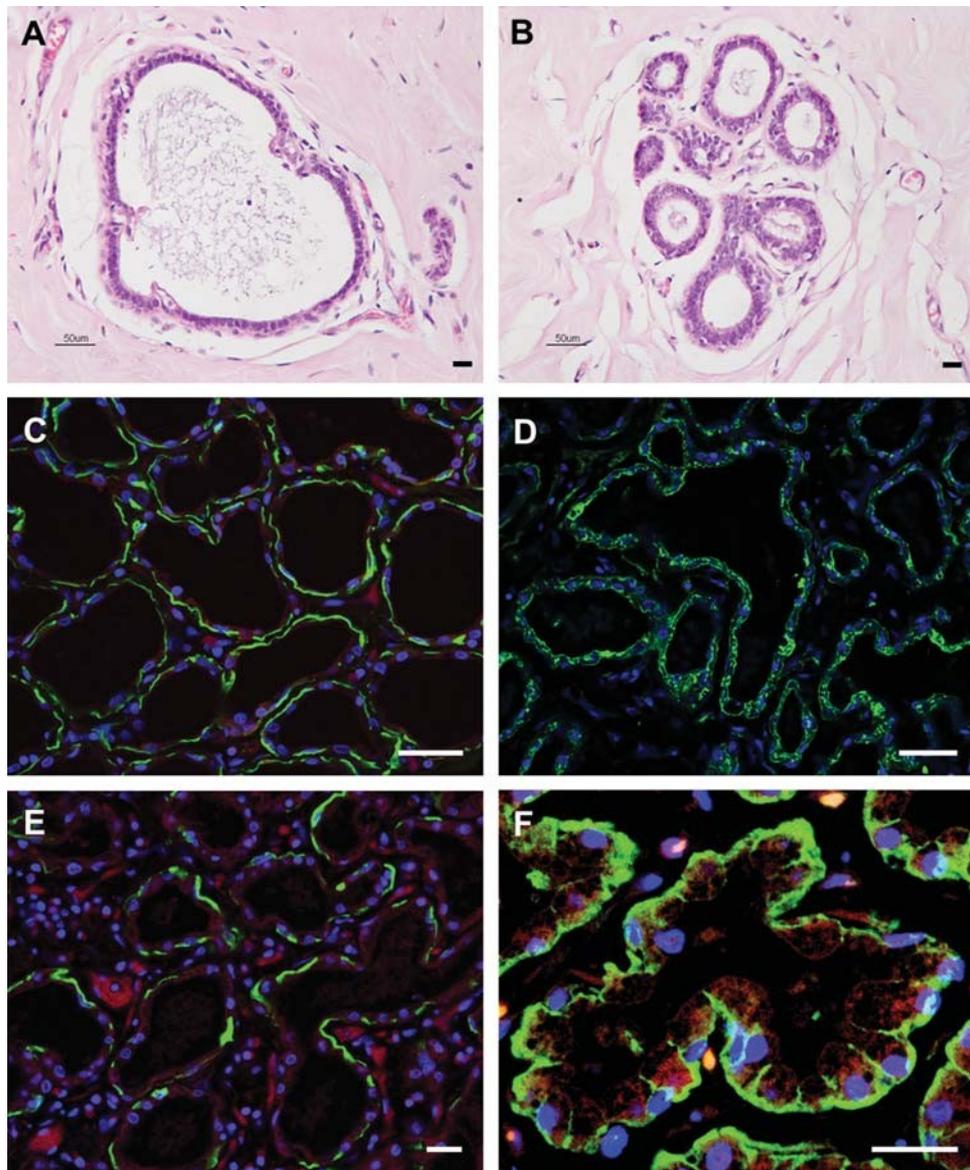


Fig. 1. Anatomía e histología de la mama lactante humana. A, B: Inmunohistoquímica de la mama lactante humana, donde se ven A: un conducto y B: un grupo de alvéolos, integrados en el estroma fibroso. C-F: Inmunofluorescencia de tejido mamario humano en etapa de lactancia. C: Células mioepiteliales alveolares en verde mediante tinción de actina de músculo liso. D: Lactocitos alveolares en verde mediante tinción de alfa-lactoalbúmina. E: Células madre mamarias identificadas por tinción de citoqueratina 5 (verde) en la capa basal de un grupo de alvéolos. F: Células alveolares luminales polarizadas teñidas para EpCAM (verde). Los núcleos se muestran en azul (tinción DAPI). La actina se muestra en rojo (tinción por faloidina). Barras de escala: 20 µm.

A menudo se da por hecho que los conductos en el pecho lactante son más grandes que en el no lactante, a pesar de que no hay evidencia clínica que respalde

este concepto. Ramsay et al. (2005) y Gooding et al. (2010) hallaron que los conductos principales son relativamente pequeños (2 mm, rango: 1,0-4,4 mm), de forma similar a los de las mujeres no lactantes (2-4,5 mm) (Venta et al., 1994), algo que fue respaldado por galactografía más adelante. Esto sugiere que el aumento de tamaño de los conductos no se produce necesariamente. La variación en los diámetros de los conductos entre mujeres probablemente se deba a la cantidad de leche almacenada o sintetizada en cualquier momento dentro de la mama (Ramsay et al., 2006), y un mayor volumen de leche se asocia a un mayor diámetro del conducto. Además, los cambios asociados al CEL que se producen en el diámetro del conducto puede estar relacionados con o controlados por la proliferación y expansión de las células ductales, que pueden diferir entre las mujeres, dado que están reguladas por la expresión genética y otros factores. Los aumentos temporales de los diámetros de los conductos también se asocian a la eyección de leche (Ramsay et al., 2004).

Cooper (1840) describió originalmente los conductos proximales como grandes estructuras en forma de saco que contenían importantes cantidades de leche. Sin embargo, los últimos estudios ecográficos desde entonces han demostrado que estas áreas no son como se habían descrito. Ramsay et al. (2005) descubrieron que los conductos galactóforos principales eran relativamente pequeños con áreas ampliadas que coincidían con la fusión de los ductos. Esto se ha demostrado con un pequeño estudio piloto en el que, mediante imágenes ecográficas en 3D, se confirmó la presencia de conductos ampliados en la zona más interna de la mama, con conductos más estrechos hallados a menudo entre los conductos más grandes (Gooding et al., 2010). Los conductos debajo de la areola son superficiales (Ramsay et al., 2005) y se comprimen fácilmente. En este contexto, se ha sugerido la compresión de los conductos como un factor que puede contribuir a la estasis de leche y, por consiguiente, el bloqueo de conductos (Geddes, 2009).

Lóbulos. A pesar de las importantes mejoras en las técnicas de imágenes, no se ha cuantificado el volumen de tejido glandular en la mama. Esto se debe al entrelazamiento de tejido adiposo y glandular en toda la mama. En una medición semicuantitativa del tejido glandular y adiposo realizada a partir de imágenes por ultrasonido de 21 madres de raza blanca, se halló que la proporción de tejido glandular a adiposo es de aproximadamente 2:1 (Ramsay et al., 2005). Se observa una enorme variabilidad en las proporciones de tejido entre mujeres, de forma similar a lo que ocurre con la mama no lactante, desde la mitad hasta casi toda la mama formada por tejido glandular. Esto demuestra aún más que el tamaño del pecho no es indicativo del potencial de lactancia. Además, la cantidad de grasa situada entre el tejido glandular también es muy variable y puede variar no solo entre mujeres, sino también en una misma mujer a lo largo de su vida adulta.

Histología. La mama solo alcanza su pleno desarrollo durante el embarazo y la lactancia, cuando se produce una remodelación completa de los distintos tipos de tejido mamario. Bajo el efecto del complejo hormonal lactogénico, y mediante la intercomunicación entre el estroma y el epitelio, se observa una expansión masiva del epitelio que da lugar a la inversión de la proporción de estroma/epitelio en reposo. Al final del embarazo, la mama se compone principalmente de tejido epitelial lobular muy ramificado separado por algo de estroma fibroso. Hacia el tercer trimestre de embarazo, tiene lugar la diferenciación secretora en algunas células luminales de los alvéolos, lo que causa la formación de glóbulos de grasa visibles dentro de las células. A menudo se puede extraer algo de calostro antes del parto, pero es la retirada de la progesterona después del nacimiento lo que estimula una cascada de señales asociadas con la activación secretora y la abundante síntesis de leche.

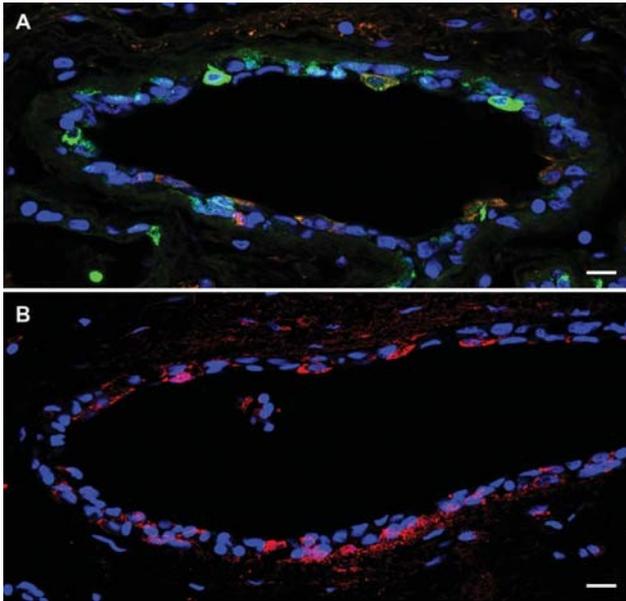


Fig. 2. Células luminales en transición con características secretoras en la zona ductal cerca de los alvéolos. A: Citoqueratina 18 (verde) y lactoferrina (rojo) en un conducto. Se pueden ver células en transición simples y dobles positivas. B: Alfa-lactoalbúmina (rojo) en un conducto. Los núcleos se muestran en azul (tinción DAPI). Barras de escala: 5 μ m.

En los terminales del conducto, se forman alveolos que contienen los lactocitos en la capa luminal, rodeados por la capa de células mioepiteliales (Fig. 1A- 1D) (Sternlicht, 2006; Watson y Khaled, 2008). El lactocito es una célula cuboidal altamente polarizada (Fig. 1F), y es esta polarización la que garantiza el movimiento de los componentes de la leche hacia el lumen (Lavialle et al., 2000). Aunque los lactocitos normalmente están restringidos al compartimento alveolar, también se pueden ver algunas células luminales en transición con características secretoras en la zona ductal cerca de los alvéolos (Fig. 2). Bajo el efecto de la oxitocina, las células mioepiteliales SMA⁺ se contraen, provocando la secreción de leche desde los lactocitos CK18⁺ en el lumen alveolar. A continuación, la leche se drena a través del lumen ductal hacia el pezón durante el amamantamiento, llevando consigo no solo los factores bioquímicos secretados por los lactocitos sino también una serie de células del epitelio.

Los avances recientes en nuestro laboratorio han identificado diversos tipos de células presentes en la leche materna *ex vivo*, desde células madre de etapa temprana (denominadas células madre de leche materna humana, CMLh) con propiedades parecidas a las embrionarias y potencial de diferenciación multilineal, hasta la ya conocida población de CMM CD49f⁺ descrita en la mama en reposo y las células secretoras y mioepiteliales maduras (Fig. 3) (Hassiotou et al., 2012d; Hassiotou et al., 2012e), lo que revela una jerarquía celular a lo largo de un complejo continuo de desarrollo hasta el órgano completamente maduro. Hemos examinado la localización de estas distintas poblaciones de células de la leche materna en el pecho lactante con muestras de tejido mamario lactante normal, algo que es muy poco frecuente, (Fig. 1) y hemos comparado la expresión de marcadores con la mama en reposo. A diferencia de lo que ocurre en la mama lactante, en la mama en reposo se encontró una representación mínima o nula de CMLh, lo que sugiere la ausencia o estado de quiescencia de estas células fuera del CEL (Hassiotou et al., 2012D). No se sabe si y en qué medida en distintas mujeres el ciclo menstrual influye en la expresión genética en la mama en reposo fuera del CEL, y si este activa de forma temporal la red genética embrionaria característica de las CMLh para inducir una proliferación celular transitoria. De hecho, esto es probable dada la activación de la población de CMM CD49f⁺ descrita anteriormente tras el efecto del aumento de progesterona durante la fase diestro lútea del ciclo menstrual en ratonas (Joshi et al.,

2010), y amerita más investigación. Es importante destacar que ahora hemos demostrado que hay células con fenotipos de células madre no solo en la capa basal mioepitelial, sino también en la capa luminal en el pecho lactante (Hassiotou et al., 2012D; Hassiotou et al., 2012e). A través de la leche materna se puede acceder a estas células, que en cultivos 3D son capaces de formar estructuras esféricas similares a las ductales y alveolares (Thomas et al., 2011; Hassiotou et al., 2012D) (Fig. 4), lo que ofrece una alternativa no invasiva a las biopsias de tejido de la mama lactante humana, algo muy poco frecuente. Por lo tanto, la leche materna se convierte en una fuente extremadamente útil de células para estudiar la interacción entre los diferentes tipos celulares de la mama durante la lactancia normal, así como los factores asociados con dificultades en la lactancia y el/los posibles papeles de estas células para el bebé. Asimismo, ofrece una potencial fuente ética, no invasiva y abundante de células madre para la medicina regenerativa.

Se cree que el componente celular de la leche materna representa el pecho lactante como un todo, pero en una interpretación más correcta se incluirían solamente los conductos por donde ha salido la leche en el momento de la recogida. Es difícil, por tanto, sacar conclusiones respecto a las características histológicas y la etapa de maduración de diferentes grupos alveolares dentro de la misma mama. De hecho, el pecho de una mujer lactante no es histológicamente homogéneo. Se ha informado de diferencias en la maduración de diferentes grupos de alvéolos (lobulillos) dentro de la misma mama (Molenaar et al., 1992). Estudios más recientes en nuestro laboratorio han sugerido que no todos los alvéolos están en la misma fase de desarrollo en una misma mama, en función de la expresión de células madre, células progenitoras, y marcadores de diferenciación funcional (proteínas de la leche) (Fig. 5). Esto está en concordancia con la presencia de algunos conductos no operativos en cualquier momento en el pecho lactante (Going y Moffat, 2004). Es necesario seguir investigando para dilucidar las cascadas de señalización que influyen en el desarrollo y la diferenciación alveolar, así como los factores que permiten/afectan a los diferentes patrones de desarrollo entre distintos lobulillos. La vascularización de los lobulillos individuales puede estar involucrada en la heterogeneidad funcional del pecho lactante.

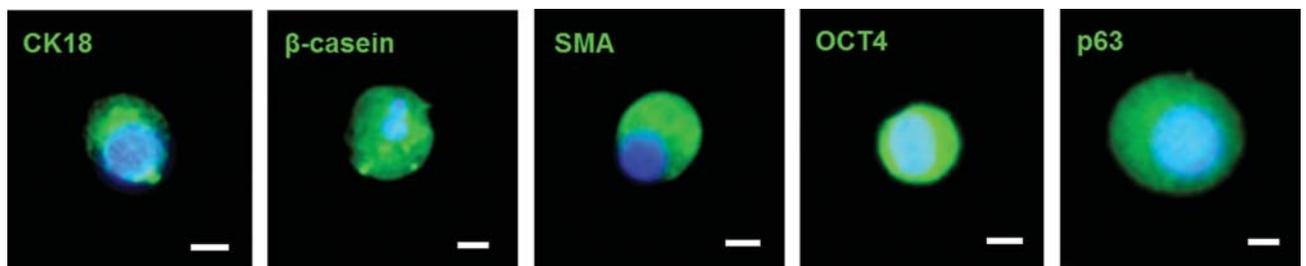


Fig. 3. La leche materna contiene una jerarquía celular. En ella se puede encontrar una gran variedad de tipos de células, incluidas células positivas para el marcador epitelial luminal citoqueratina 18 (CK18), el marcador de lactocito β -caseína, el marcador de células mioepiteliales actina de músculo liso (SMA), el marcador de células madre OCT4, y el marcador de células progenitoras epiteliales p63. Los núcleos se muestran en azul. Barras de escala: 5 μ m.

Involución postlactancia

La producción de leche materna continúa hasta el destete y el cese de la lactancia, cuando a la reducción rápida de la producción de leche le sigue el cese de la síntesis de leche y la involución mamaria. La acumulación y estasis de leche materna en los conductos inicia la involución, aunque no se conocen bien los mecanismos y factores implicados. Sea ya un fenómeno físico de acumulación y estasis de leche en los conductos o mediado por uno o más factores bioquímicos en la leche materna o la sangre (Pang y Hartmann, 2007; Sutherland et al., 2007), la involución consta de dos fases.

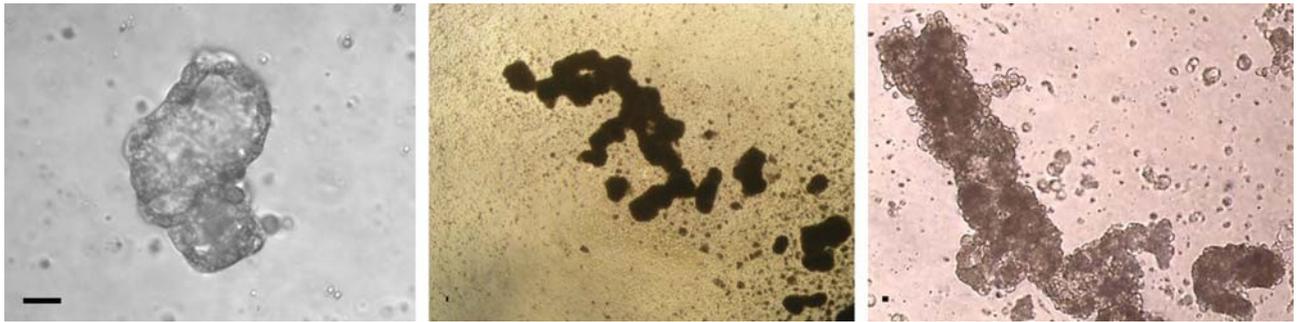


Fig. 4. Células madre aisladas a partir de leche materna forman estructuras funcionales similares a las ductales y alveolares en cultivos 3D. Barras de escala: 20 μ m.

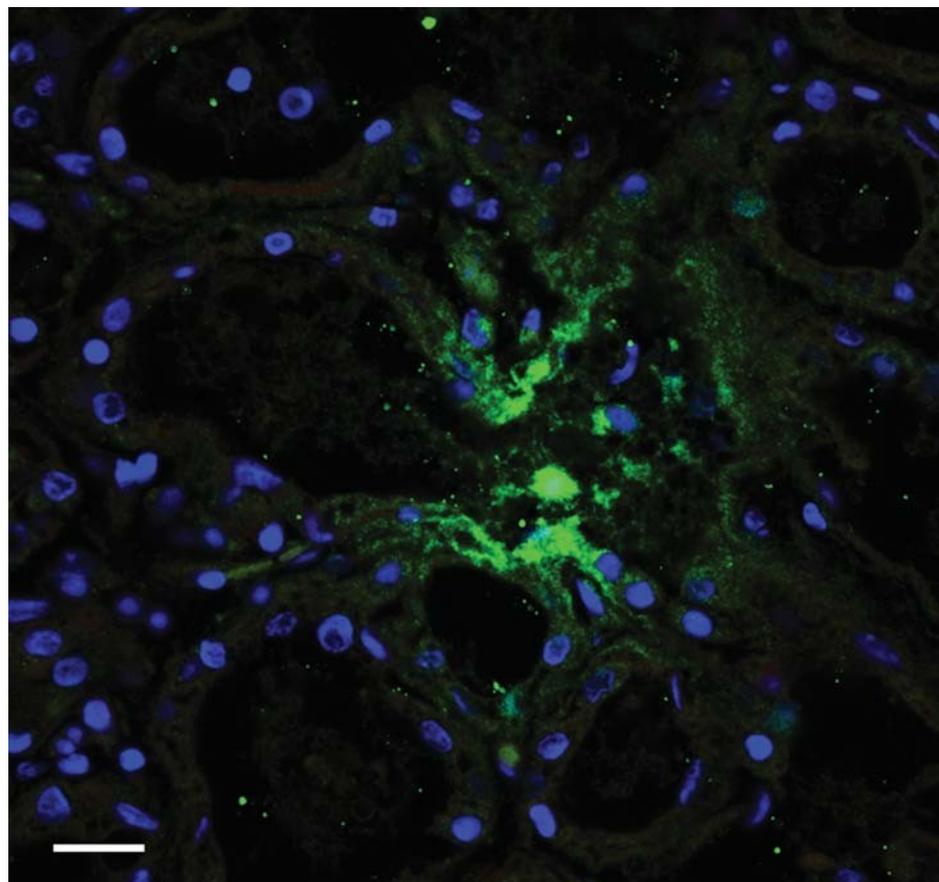


Fig. 5. Heterogeneidad en el desarrollo de la mama lactante humana al nivel alveolar y celular. Un grupo de alvéolos teñido para el marcador de lactocitos maduros *b*-caseína (verde). Los núcleos se muestran en azul. Barra de escala: 10 μ m.

La primera fase se caracteriza por la activación de la muerte celular programada y la regresión de los tejidos epiteliales y estromales de la mama (Monks y Henson, 2009). Se cree que la eliminación de los componentes residuales de la leche viene auxiliada por un aumento de enzimas hidrolíticas y de otros tipos (Hurley, 1989). La fase I puede durar hasta dos semanas y es reversible; es decir, una extracción de leche frecuente del pecho puede reestablecer el suministro de leche. La fase II de la involución es irreversible y se caracteriza por la pérdida de células luminales y una

amplia remodelación del estroma. Se cree que esto último se ve afectado por la señalización epitelio-estroma que estimula la expresión de factores de remodelación de la matriz en fibroblastos estromales (Wiseman y Werb, 2002; Monks y Henson, 2009). Las células epiteliales luminales que han iniciado un proceso de apoptosis se envían al lumen alveolar y desaparecen gradualmente. No se sabe si todos los grupos alveolares entran simultáneamente en la fase I y II de la involución o si hay diferencias entre los distintos compartimentos epiteliales dentro de una misma mama.

Cuando concluye la involución, la mama vuelve a un estado de reposo (no lactante). Sin embargo, la estructura y la morfología de la glándula no vuelve a ser idéntica al estado previo al embarazo (fase nulípara) (Russo et al., 2001; McDaniel et al., 2006; Watson, 2006). Tras la involución de la glándula hay muchas más estructuras de tipo lóbulo 2 y 3, y con menos frecuencia, incluso lóbulo 4, en comparación con la glándula de mujeres nulíparas, además de cambios a nivel celular. Wagner et al. (2002) propusieron que algunas células epiteliales parcialmente diferenciadas se escapan durante la involución y actúan como «células precursoras de memoria» en embarazos posteriores. Esto ha sido respaldado recientemente por Van Keymeulen et al. (2011) en un modelo murino de desarrollo mamario, que ha demostrado la presencia de células progenitoras epiteliales unipotenciales que persisten tras una involución y que impulsan la remodelación mamaria en embarazos posteriores. Se necesita seguir investigando para establecer las propiedades de estas células y la posición en la jerarquía de desarrollo mamario, cómo se regulan y si pueden actuar como objetivos de transformación maligna que influyan en el riesgo de cáncer de mama. La secreción de leche de la glándula que está involucionando puede proporcionar información significativa acerca de los cambios de desarrollo que se producen en esta durante la involución en la mujer.

La mayoría de nuestros conocimientos sobre los mecanismos y el proceso de involución, así como de la composición de la secreción de la glándula que está involucionando, se basan en modelos de animales, especialmente de vacas lecheras y ratonas, debido a los intereses comerciales en el primer caso y la disponibilidad de animales de estudio en el segundo. La poca investigación realizada en mujeres ha demostrado cambios marcados en la composición bioquímica de la leche durante la involución, con un aumento de las concentraciones de sodio, potasio y proteína, y una disminución de las concentraciones de lactosa y potasio; y la secreción de la glándula en esta fase de involución es más similar al calostro que a la leche materna madura (Hartmann y Kulski, 1978). Aumentan los niveles de lactoferrina, enzimas hidrolíticas e inmunoglobulinas, en consonancia con una respuesta proinflamatoria que se cree que tiene lugar en la mama, lo cual refleja un entorno celular y bioquímico cambiante, mediado por cambios marcados en la expresión genética (Hurley, 1989; Humphreys et al., 2002; Kreuzaler et al., 2011; Watson y Kreuzaler, 2011; Hughes, 2012).

Una serie de estudios en vacas lecheras han sugerido que la glándula mamaria se llena de macrófagos durante la involución, lo que ayuda a la fagocitosis de las células epiteliales apoptóticas (Hurley, 1989). Sin embargo, los estudios realizados en ratonas apoyan la idea de que una subpoblación de células epiteliales mamarias podría encargarse de la fagocitosis (Monks et al., 2002). Más recientemente, en un modelo murino de involución se observó que una población de células epiteliales viables envolvía las células epiteliales apoptóticas intactas, eliminando todo el tejido glandular en un plazo de cuatro días (Monks et al., 2008). Las células inflamatorias inmunitarias como los macrófagos no parecían contribuir a la eliminación ni de células epiteliales ni de la leche residual, y se halló que ambos procesos estaban relacionados con el propio epitelio (Monks et al., 2008). Esto está en consonancia con otros eventos descritos recientemente de "fagocitosis" de células apoptóticas por parte de células no hematopoyéticas aledañas (Henson, 2005; Gardai et al., 2006). Es necesario realizar más estudios para dilucidar los tipos de células que intervienen y se activan en el proceso de involución en la mama humana, sus propiedades y las redes de regulación genética participantes, así como los mecanismos que inician y llevan a cabo la involución correctamente para permitir una activación posterior de la glándula mamaria en el siguiente CEL.

Involución postmenopáusica

La involución postmenopáusica se activa con la pérdida de la función ovárica y, con ello, la reducción de los niveles en sangre de las hormonas esteroides sexuales (estrógeno, progesterona). Esto provoca una regresión ulterior y atrofia del tejido glandular de la mama y un aumento simultáneo del tejido adiposo (Vorherr, 1974; Williams, 1995). La reducción del tejido glandular puede ser de hasta aproximadamente un tercio del volumen original (Tavassoli, 1992), aunque la proporción de tejido adiposo a glandular varía entre mujeres durante este período. No obstante, por lo general se observa una disminución de esta proporción junto con la menor elasticidad del tejido conjuntivo de sostén (Hutson et al., 1985). La disminución paralela del volumen de tejido adiposo empieza en la periferia de la mama y progresa hacia adentro y hacia el pezón (Vorherr, 1974; Williams, 1995). El efecto de la menopausia sobre la anatomía de la mama puede verse alterado por la terapia de reemplazo hormonal (TRH). La mayor densidad mamográfica (tejido glandular) observada en mujeres que han recibido TRH se debe a una proliferación epitelial y/o estromal inducida por las hormonas (Greendale et al., 2005). Sin embargo, la TRH aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama y no se considera segura (NH&MRC, 2005). Los interruptores moleculares que estimulan la expansión epitelial o estromal durante la TRH podrían ser similares a los que intervienen en la remodelación mamaria normal debida al CEL y en la transformación celular mamaria anómala del cáncer de mama. Las diferencias entre estos dos son de gran interés científico para comprender tanto la biología mamaria normal como las condiciones anómalas de la mama.

SUMINISTRO SANGUÍNEO

Existen pocas descripciones completas del suministro sanguíneo a la mama, y estas se basan principalmente en las disecciones clásicas de cadáveres de mujeres lactantes realizadas por Cooper (Cooper, 1840). Los métodos de investigación de la vasculatura mamaria incluyen la inyección de cera coloreada o de mercurio en los vasos sanguíneos (Cooper, 1840), la disección quirúrgica (Anson, 1939) de muestras, la inyección de una suspensión de plomo fino y la radiografía del suministro sanguíneo en una mujer no lactante (Salmon, 1939). Más recientemente se han llevado a cabo inyecciones de látex en los vasos sanguíneos de cadáveres antes de la disección (van Deventer, 2004).

La mayor parte del suministro sanguíneo se deriva de las ramas mediales anterior y posterior de la arteria mamaria interna (AMI) (60 %) y la rama mamaria lateral de la arteria torácica lateral (30 %) (Vorherr, 1974; Cunningham, 1977; Doughty et al., 1996). Los vasos y capilares sanguíneos se alojan dentro de la matriz estromal mamaria y suministran componentes bioquímicos y celulares esenciales para la función de la glándula y la síntesis de leche (Hennighausen y Robinson, 2005). El suministro de sangre es variable entre mujeres, y los estudios a menudo son contradictorios. Cooper (Cooper, 1840) demostró que las cuatro ramas perforantes anteriores de la AMI eran de tamaño similar, aunque Maliniak (1934) comprobó que la rama del nivel del segundo espacio intercostal es mucho más grande y suministra la mayor parte de la sangre. Anson et al. (Anson, 1939) hallaron dos ramas principales. Recientemente, Aljazaf (2005) demostró que, con mayor frecuencia, hay una arteria dominante, y la presencia de varias arterias es menos habitual. Se considera que la arteria torácica lateral suministra hasta una tercera parte de la sangre al pecho, aunque está ausente en hasta un tercio de las mujeres (Doughty et al., 1996). Existe una amplia variación en la proporción de sangre que suministra cada arteria (Doughty et al., 1996; Geddes et al., 2012). Las arterias intercostales posteriores pectorales y la rama pectoral de la arteria toracoacromial son también fuentes menores de sangre arterial (Freeman et al., 1981; Williams, 1995). Curiosamente, el curso de las arterias no sigue el sistema ductal mamario (Cooper, 1840), y hay poca evidencia de simetría arterial entre los pechos (Anson, 1939; Aljazaf, 2005).

La fase de rápido crecimiento en el embarazo se ve reflejada en la duplicación del flujo sanguíneo mamario (FSM) hacia la semana 24 de gestación, después de lo cual se mantiene constante durante la lactancia (Vorherr, 1974; Yhoresen y Wesche, 1988; Geddes et al., 2012). El aumento del flujo sanguíneo también se ve acompañado de un incremento en el tamaño de las venas superficiales del pecho, volviéndose más visibles durante el embarazo y la lactancia. Durante mucho tiempo se ha creído que el flujo sanguíneo mamario promueve (en parte) la síntesis de leche, dado que un aumento del flujo sanguíneo produce un incremento recíproco de la producción de leche. Pero una teoría alternativa basada en evidencia reciente propone lo contrario: que la actividad metabólica de la glándula mamaria regula el FSM (Prosser et al., 1996) y que la producción de leche varía independientemente del FSM. Este proceso se ha ilustrado en cabras, donde el aumento del FSM solo en una glándula mamaria no provocó el aumento de la producción de leche en comparación con la glándula de control (Lacasse y Prosser, 2003), y el ordeño cada hora aumentó la secreción de leche sin un incremento simultáneo del FSM (Maltz et al., 1984). Sin embargo, es probable que haya un valor mínimo de FSM necesario para una adecuada producción de leche tanto en animales (Prosser et al., 1996) como en mujeres (Geddes et al., 2012).

La relación de flujo sanguíneo a producción de leche es de aproximadamente 500:1 (Linzell, 1960; Christensen et al., 1989) en animales y mujeres lactantes (Geddes et al., 2012), con una alta variabilidad demostrada en mujeres y en otras especies, como las cerdas (Renaudeau et al., 2002) y las cabras (Lacasse y Prosser, 2003). Los cambios transitorios en el FSM han sido documentados en mujeres en el momento de la eyección de leche, con una reducción del flujo del 40 %-50 % antes de la eyección, seguida de un aumento 1-2 minutos más tarde (duración de una eyección de leche). Estos cambios en el FSM se replican con inyecciones intravenosas de oxitocina (Janbu et al., 1985). También se han observado disminuciones significativas del FSM en el momento de la eyección de leche en otras especies (Pearl et al., 1973; Davis et al., 1995; Eriksson et al., 1996).

Más recientemente, se ha utilizado la ecografía Doppler a color para estudiar el pecho lactante con el propósito de obtener valores de referencia en mujeres que permitan comparaciones con patologías de la lactancia (Geddes et al., 2012). Este método no invasivo de investigar el FSM ofrece una oportunidad para determinar la función del FSM en la síntesis de leche, de modo que se puedan monitorizar los factores que se cree que influyen en la producción láctea. Los parámetros de referencia también serán útiles para investigar las condiciones en las que se sospeche de una interrupción en el FSM, como un retraso en la activación secretora (McClellan, 2008), el fracaso de la lactancia materna y medicamentos maternos que se cree que disminuyen la producción de leche (Aljazaf et al., 2003), o por el contrario, un aumento del FSM que sería previsible en una mastitis.

Se piensa que el suministro sanguíneo a la mama, así como los vasos linfáticos, son la fuente de células hematopoyéticas viables presentes en la leche materna. Estas células incluyen principalmente poblaciones de células inmunitarias (leucocitos), que se cree que transmigran por diapédesis a través de la membrana basal por la vía paracelular y llegan a la leche (Seelig y Beer, 1981; Lin et al., 1995). Se ha planteado la hipótesis de que las células inmunitarias de la leche materna no solo confieren inmunidad activa al recién nacido, sino que también protegen a la glándula mamaria frente a infecciones (Zhou et al., 2000; Vidal et al., 2001; Lonnerdal, 2003). Estas pueden incluir granulocitos, linfocitos B y T, monocitos y macrófagos, y se cree que constituyen una parte importante de la porción celular del calostro, disminuyendo en la leche madura. La literatura sobre el contenido de células inmunitarias en la leche se ha centrado en el calostro, y hay pocas publicaciones sobre la leche materna madura. Y aunque se ha informado de un contenido de células inmunitarias en leche materna muy variable entre mujeres durante el transcurso de la lactancia, muy pocos de estos estudios han considerado correctamente el estado de salud de la diáda madre-bebé. Además, no se ha examinado la respuesta ni el efecto de infecciones sistémicas o mamarias de la madre o el lactante en las poblaciones y el contenido de células inmunitarias en la leche. Recientemente, hemos demostrado que hay una estrecha asociación entre el contenido de células inmunitarias en la leche materna madura y las infecciones de la

madre o el lactante en todo el transcurso de la lactancia (Hassiotou et al., 2012C). Las respuestas y función o funciones específicas de las células inmunitarias incluidas en la leche para el lactante y en la mama ameritan más investigación, especialmente en el diagnóstico de mastitis y otras afecciones médicas del pecho lactante. Un estudio importante llevado a cabo por Zhou et al. (2000) en un modelo murino demostró que las células inmunitarias de la leche materna pasan intactas a través del tracto digestivo del bebé a la circulación sistémica y se injertan en varios tejidos. El injerto de las células inmunitarias de la leche materna en tejidos de cachorros se ha demostrado también en otras especies, como corderos y babuinos (Michie, 1998), pero aún no se ha investigado en personas.

DRENAJE LINFÁTICO

Hasta 1840 persistió la teoría de Gasparo (1662, 1962) de que el quilo se transportaba a la mama a través de los vasos linfáticos para la síntesis de la leche. Cooper (1840) diseccionó e inyectó los vasos linfáticos de la mama lactante y concluyó que el líquido de los vasos salía de la mama en lugar de fluir hacia esta. El drenaje linfático de la mama se ha investigado ampliamente debido a su papel en la propagación del carcinoma de mama.

La linfa se drena por dos vías principales; a los ganglios axilares (Turner-Warwick, 1955) y a los ganglios mamarios internos (Hultborn et al., 1955; Turner-Warwick, 1955; Vendrell-Torne et al., 1972). Los ganglios axilares reciben más del 75 % de la linfa de las partes medial y lateral de la mama (Turner-Warwick, 1959; Borgstein et al., 2000). Los ganglios mamarios internos reciben linfa principalmente de la parte profunda de la mama (Aukland y Reed, 1993). Sin embargo, el patrón de drenaje es muy variable, y se han demostrado también otras vías menos frecuentes. La linfa puede pasar a través de los ganglios interpectores (Williams, 1995) o la linfa intraparenquimatosa (Tanis et al., 2001), y drenar hacia los ganglios intercostales posteriores (Turner-Warwick, 1959) y anteriores (Tanis et al., 2001). También se produce el drenaje directo a los ganglios supraclaviculares (Tanis et al., 2001) y el paso retroesternal de la linfa a los ganglios mamarios internos contralaterales. Desde el trabajo de Cooper (1840), no se ha investigado el drenaje linfático de la mama lactante a pesar de su importancia en condiciones clínicas como la ingurgitación mamaria y la mastitis.

INERVACIÓN

La mama está inervada por los nervios intercostales del segundo al sexto, que se sitúan en la superficie de la glándula (Cooper, 1840) y se dividen en ramas superficiales y profundas. El pezón y tejido glandular se inervan por las ramas profundas, y el pezón y areola por las ramas superficiales, con una distribución variable y compleja. Sin embargo, las ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales 2º a 5º siguen los conductos y abastecen siempre el pezón y la areola (Craig y Sykes, 1970; Sarhadi et al., 1996; Schlenz et al., 2000). La inervación lateral del pezón y la areola es menos variable que la medial. La inervación lateral se produce por el cuarto nervio cutáneo lateral (Farina et al., 1980; Schlenz et al., 2000), y casi siempre suele tener un recorrido subglandular dentro de la fascia pectoral hacia la cara posterior del pezón (Craig y Sykes, 1970; Schlenz et al., 2000). Menos frecuentemente adopta un recorrido superficial (Cooper, 1840; Farina et al., 1980; Sarhadi et al., 1996). Las descripciones detalladas del recorrido de las ramas cutáneas anteriores son escasas y contradictorias. Craig y Sykes (Craig y Sykes, 1970) describieron un recorrido profundo, mientras que Sarhadi et al. (1996) y Schlenz et al. (2000) describieron un recorrido superficial.

Se ha demostrado que los nervios transcurren a lo largo del sistema de conductos principales, y no se ha identificado ninguno cerca de los conductos pequeños (Linzell y Peaker, 1971). La distribución de los nervios de la areola y el pezón es escasa, ya que todos se concentran en la base del pezón, algunos pocos en el lado de este y prácticamente ninguno en la areola (Montagna y Macpherson, 1974). Estos nervios son sensoriales; junto con la falta de inervación motora tanto de los lactocitos como

de las células mioepiteliales, esto sugiere que tanto la síntesis como la secreción de leche es independiente de la estimulación nerviosa. Sin embargo, hay evidencias de la inervación motora del músculo liso de la areola y el pezón (Courtiss y Goldwyn, 1976) y de las arterias mamarias (Cowie, 1974).

La investigación de la inervación y la sensibilidad de la mama se ha centrado en el impacto de la cirugía de mama, como la mamoplastia de reducción. Tan solo en un estudio se investigó la sensibilidad de la mama durante la lactancia. La sensibilidad del pezón y la areola se intensifica notablemente en las primeras 24 horas postparto (Robinson y Short, 1977), disminuyendo en los días siguientes. Además Kent et al. (comunicación personal) encontraron una escasa discriminación sensorial de la piel de la mama, la areola y el pezón utilizando el método de discriminación de dos puntos en mujeres con una lactancia establecida (de uno a seis meses), lo cual está en consonancia con observaciones de sensibilidad reducida en la epidermis del pezón (Vorherr, 1974). La evidencia clínica respalda la distribución limitada de las fibras nerviosas mamarias, de acuerdo con observaciones de mujeres que sufrían dolor asociado a una mama distendida y que, a menudo, no podían localizar la sensación de forma precisa (Cowie et al., 1980). Además, los primeros signos de mastitis en mujeres suelen ser síntomas gripales, más allá de la sensibilidad al tacto o cambios localizados en los pechos.

CONCLUSIONES

Aún quedan muchas preguntas pendientes sobre la fisiología y la patología de la mama, y la investigación en desarrollo mejorará el conocimiento de su anatomía e histología normales, facilitando el abordaje de estas preguntas. De estas, debería ser prioridad la instrumentación de las interacciones locales y sistémicas que regulan la maduración funcional de la mama y la síntesis de leche. La complejidad de la mama, su funcionamiento normal que involucra al lactante amamantado y las patologías relacionadas requieren de la colaboración entre diferentes disciplinas, incluida la anatomía, biología celular y de cáncer, bioquímica, epidemiología, nutrición, consultoría de lactancia y medicina. Dichas colaboraciones facilitarán el abordaje de las principales cuestiones que afectan a la madre y al lactante, como por ejemplo, la muy baja proporción de energía obtenida a partir de la proteína que ingiere el lactante durante la lactancia exclusiva y cómo esta permite al bebé un crecimiento óptimo en el período de máximo crecimiento de toda la vida de una persona. Desentrañar los mecanismos subyacentes en los cambios de la composición bioquímica y celular de la leche a corto y largo plazo (durante el día y durante toda la lactancia) también será decisivo para comprender mejor el funcionamiento de la mama, sus patologías y el papel de los diferentes componentes de la leche para el óptimo desarrollo del bebé. Es fundamental continuar la investigación sobre la composición celular de la leche materna y sus reguladores para poder comprender mejor cómo estas células contribuyen al éxito de la lactancia, así como el papel de la leche como factor de nutrición, protección y desarrollo óptimos para el lactante. Con este fin, la jerarquía celular de la leche materna, junto con el análisis de muestras de tejido del pecho lactante, podría ayudar a comprender la heterogeneidad celular lobular, inter e intraalveolar, así como los factores que regulan la síntesis de leche y el ciclo celular mamario. Todo esto puede resultar decisivo a la hora de manejar una baja producción de leche y otras afecciones de la mama. Además, el potencial de las células madre de la leche materna para formar estructuras mamarias *in vitro* ofrece una nueva y prometedora oportunidad para los estudios *in vitro* de la biología de la glándula mamaria y sus reguladores sin la necesidad de realizar biopsias. Y lo que es más importante, la presencia de células madre viables con potencial multilínea en la leche materna plantea la pregunta de la posible integración con los tejidos del bebé y la diferenciación, lo que contribuye al desarrollo óptimo de los tejidos y la regeneración en la etapa más temprana de la vida.