

Caracterización morfométrica nuclear de la epidermis sana en pacientes de diferentes edades y sexo

Nuclear Morphometric characterization of the healthy epidermis in patients with different ages and sex

Doralny Peña-Marrero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5192-7629>

Alejandro de Jesús Sánchez-Anta¹ <https://orcid.org/0000-0002-3879-6847>

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

Dunia Yailin Macareño-Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0001-9203-1370>

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

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

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

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

RESUMEN

Introducción: La piel es un órgano complejo altamente vulnerable al envejecimiento, fenómeno que biológicamente provoca cambios a nivel tisular y celular. De manera usual los elementos histológicos que la caracterizan se describen con un enfoque cualitativo, sin tener en cuenta la edad, sin embargo, desde el punto de vista cuantitativo, aspecto este que lo posibilita la morfometría no ha sido abordado en todas sus potencialidades.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento de indicadores morfométricos como perímetro, área, volumen nuclear en las células de la capa espinosa de la epidermis sana, según edad y sexo.

Métodos: Se realizó un estudio de serie de casos con 12 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular atendidos en Centro Oncológico del Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin de Holguín, en el año 2019 y a los cuales se les extirpó el tumor mediante una biopsia escisional que incluía la lesión y un borde amplio de piel sana. Se emplearon métodos teóricos y

empíricos, estos últimos basados en técnicas morfométricas, luego se realizó análisis estadísticos de los datos obtenidos y se reflejaron en tablas.

Resultados: A medida que avanza la edad el perímetro, el área y el volumen nuclear disminuyen en ambos sexos.

Conclusiones: Tanto el perímetro, como el área y el volumen nuclear disminuyen en las células de la capa espinosa de la epidermis sana en ambos sexos a medida que avanza la edad, lo que traduce disminución del tamaño nuclear.

DeCS: EPIDERMIS; PIEL; ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL; CARCINOMA BASOCELULAR/patología; CARCINOMA BASOCELULAR/terapia.

ABSTRACT

Introduction: The skin is a complex organ highly vulnerable to aging, a phenomenon that biologically causes changes at the tissue and cellular level. Usually the histological elements that characterize it are described with a qualitative approach, without taken age into account, however from the quantitative point of view, this aspect that morphometry makes possible has not been addressed in all its potentialities.

Objective: To characterize the behavior of morphometric indicators such as perimeter, area, nuclear volume in the cells of the spinous layer of the healthy epidermis, according to age and sex.

Methods: A case series study was carried out with 12 patients diagnosed with histopathology of basal cell carcinoma treated at the Oncology Center of the Provincial University Hospital Vladimir Ilich Lenin of Holguin, in the year 2019 and to which the tumor was removed by means of an excisional biopsy that included the lesion and a broad border of healthy skin. Theoretical and empirical methods were used, the latter based on techniques morphometric, then statistical analysis of the data obtained was performed and were reflected in tables.

Results: As age advances the nuclear perimeter, area, and volume decreased in both sexes.

Conclusions: Both the perimeter, the area and the nuclear volume decrease in the cell of the spinous layer of the healthy epidermis in both sexes as age advances, which translates into a decrease in nuclear size.

DeCS: EPIDERMIS; SKIN; SKIN AGING; CARCINOMA, BASAL CELL/pathology; CARCINOMA, BASAL CELL/therapy.

Recibido: 13/01/2023

Aprobado: 03/08/2023

INTRODUCCIÓN

El creciente envejecimiento poblacional a nivel mundial constituye un problema demográfico que afecta tanto a países desarrollados como en vías de desarrollo e impone un reto para satisfacer las demandas de salud en este grupo etario. Entre el 2020 y el 2030 se prevé que el porcentaje de habitantes del planeta mayores de 60 años aumente un 34 %.⁽¹⁾

Cuba no está exenta de este proceso, al finalizar el año 2019 las personas de 60 años y más representaron el 20,8 % del total.⁽²⁾

El envejecimiento en seres humanos es un proceso continuo, progresivo, heterogéneo e irreversible, resultado de modificaciones, como consecuencia del paso del tiempo. Biológicamente durante este proceso todos los órganos vitales comienzan a perder funcionalidad con cambios a nivel tisular y celular.^(3,4,5)

La piel es un órgano complejo que cubre la superficie del cuerpo, posee características que le permiten cumplir importantes funciones vinculadas principalmente a su relación directa con el medio ambiente donde se desarrolla el organismo. Se reconoce como un órgano altamente vulnerable al envejecimiento, pues sufre la acción de dos procesos distintos: el cronoenvejecimiento y el fotoenvejecimiento.^(3,6)

El envejecimiento cutáneo es un proceso determinado por el declive de las funciones celulares, secundario a daño molecular, como resultado de la exposición a factores intrínsecos asociado a factores genéticos individuales y extrínsecos ambientales en el transcurso de la vida de una persona.⁽⁷⁾

La función de protección de este órgano se fundamenta principalmente por las características de sus capas epidermis y dermis. Ambas sufren los cambios propios del envejecimiento, incluido su daño como consecuencia del efecto provocado por el sol que es causa del proceso de fotoenvejecimiento con modificaciones en sus estructuras histológicas que abarcan tanto cambios a nivel celular como en la matriz extracelular principalmente degradación de sus componentes, sin olvidar la aparición de otras lesiones de este órgano como el cáncer.^(8,9,10)

De manera usual los elementos histológicos que caracterizan la piel y sus componentes se describen con un enfoque cualitativo, en un determinado momento, sin tener en cuenta la edad, sin embargo, la descripción detallada de sus elementos desde el punto de vista cuantitativo, aspecto este que lo posibilita la morfometría,⁽¹¹⁾ no ha sido abordado en todas sus potencialidades.

De forma particular la utilización de la morfometría y la estereología hace factible obtener parámetros cuantitativos para una caracterización más objetiva de los componentes de la piel, entre ellos sus células y en particular sus núcleos.⁽¹¹⁾

Al caracterizar el comportamiento de indicadores morfométricos como perímetro, área y volumen nuclear en células de la capa espinosa de la epidermis sana en diferentes etapas de la vida tanto en

el sexo masculino como en el femenino se puede aportar una herramienta que apoye las caracterizaciones morfológicas de la piel sana y el diagnóstico cualitativo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de una serie de casos constituida por 12 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular atendidos en la consulta de piel del Centro Oncológico del Hospital Provincial Universitario Vladimir Ilich Lenin de la provincia Holguín, en el año 2019 y a los cuales se les extirpó el tumor mediante una biopsia escisional en la que se incluía la lesión y un borde amplio de piel alrededor de la misma.

Los pacientes que conformaron la muestra no probabilística a conveniencia cumplieron los siguientes criterios:

- Paciente al que se le hubiera realizado extirpación del tumor mediante una biopsia escisional con un borde amplio alrededor de la lesión.
- Biopsia con piel sana en la zona más externa del borde de tejido extirpado, diagnóstico realizado por especialista en Anatomía Patológica en el servicio de dicha especialidad en el mencionado hospital como garantía de que el carcinoma basocelular había sido totalmente resecado.

Los pacientes incluidos según sexo se distribuyeron en tres grupos de edades comprendidas entre 31 a 50 años, 51 a 70 años y 71 a 90 años.

Entre los métodos teóricos se empleó la revisión documental, análisis-síntesis de la información seleccionada y el método histórico- lógico para resumir e interpretar la misma. Del nivel empírico la observación y la morfometría que facilitó realizar las determinaciones de los indicadores objeto de estudio a partir de las imágenes digitalizadas de las muestras de los pacientes.

Para el estudio histológico se tomaron muestras del borde externo de cada biopsia, diagnosticada de manera previa como piel sana las cuales fueron incluidas en parafina. A partir de cada bloque se realizaron cortes histológicos de 8 a 10 micrómetros de grosor, con un micrótopo vertical *HistoLine* modelo MR 3000, colocando de tres a cuatro cortes por portaobjeto. Los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina y eosina.

En la selección tanto de los bloques como de los cortes histológicos, se tuvo en cuenta que cumplieran con los elementos de calidad que permitieran el estudio histológico y morfométrico posterior. Se seleccionaron cuatro portaobjetos de cada paciente.

El estudio histológico cualitativo de la piel se realizó mediante la observación de las imágenes en un microscopio chino *Motic*, modelo BA-210 con cámara de 3 megapíxel de la compañía *Motic* y con aumentos de 40X, 100X, 400X y 1000X (este último con lente objetivo de 100X de inmersión en aceite), con el que además se capturaron las imágenes, las cuales se descargaron en una computadora-

ra ACER, al que estaba acoplado el sistema de captura del microscopio.

El aumento total (At) de observación de las imágenes capturadas en la computadora se calculó por (Fórmula 1):

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

Donde:

At: Aumento total.

Ao: Aumento del lente objetivo.

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

LP: Largo de pantalla (340mm).

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

De esta manera el aumento total con el que se trabajaron las imágenes histológicas al capturarlas en la computadora fue de: 850X con lente objetivo de 40X y de 2125X con lente objetivo de 100X (Figura 1 y 2).

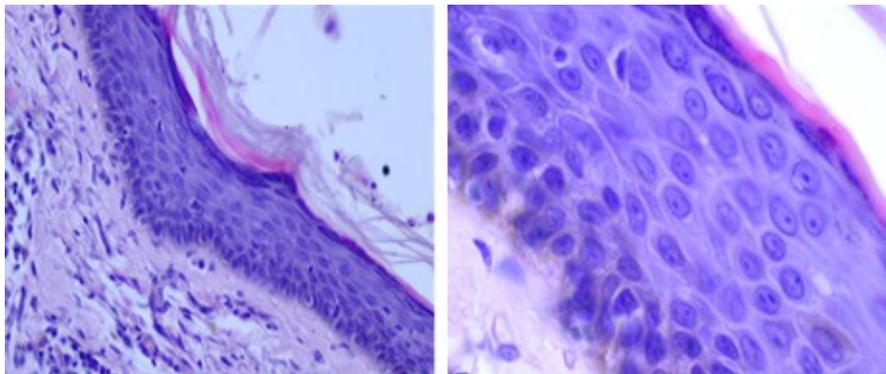


Figura 1 y 2 Microfotografías de cortes histológicos de piel de las muestras estudiadas. Coloración H y E. 1: Aumento de 850X. 2: Aumento de 2125X. (Imagen de los autores).

Para la realización de las mediciones de los indicadores morfométricos se empleó la aplicación *ImageJ*, versión 1.49p del *National Institutes of Health*, USA, 2015 (Figura 3).

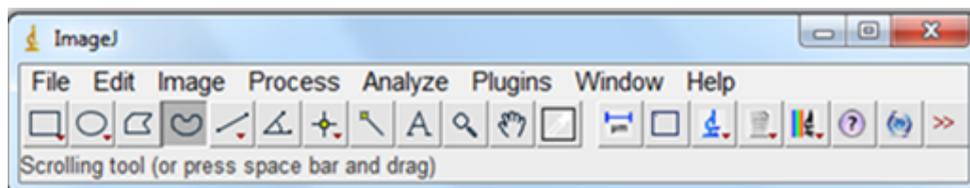


Figura 3 Presentación de la aplicación *ImageJ* 1.49p (Imagen de los autores).

Los indicadores morfométricos estudiados en la capa espinosa de la epidermis fueron:

- Perímetro nuclear.
- Área nuclear.
- Volumen nuclear.

Para definir los núcleos a estudiar se tuvo en cuenta que cumplieran la condición de presentar bordes definidos. Con esta selección las mediciones se realizaron a un total de 4 164 núcleos.

Perímetro y área nuclear:

Se obtuvieron con la opción de contorneado a manos libres del borde externo de los núcleos de las células, del sistema *ImageJ*.

Volumen nuclear:

Se obtuvo con la opción *Fit Ellipse*, mediante contorneo a manos libres el borde externo de los núcleos de las células del sistema *ImageJ*, el sistema calcula el diámetro mayor y el diámetro menor de forma automática. Se pasaron los datos de los diámetros mayor y menor a una hoja de cálculo de *Microsoft Excel* y se aplicó la fórmula de *Palkovits* (Fórmula 2):⁽¹¹⁾

$$V = 1,04\pi(A*B) \sqrt{(A*B)}$$

Donde:

A: diámetro mayor.

B: diámetro menor.

π : 3,1416.

La delimitación del perímetro de los núcleos seleccionados en el estrato mencionado se hizo en imágenes histológicas con un aumento total de 2125x.

En la figura siguiente se muestra una imagen de las empleadas donde se observa la forma en que se procede a delimitar el borde de los núcleos para obtener el perímetro de los mismos en el estrato espinoso necesario para el cálculo del área y el volumen (Figura 4).



Figura 4 Imagen histológica de piel. Aumento total 2125X. Tinción H y E. Línea amarilla: perímetro de núcleo del estrato espinoso. (Imagen de los autores).

En toda la serie de casos 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 aritmética, desviación estándar,

coeficiente de variación e intervalo de confianza del 95 % con una $p \leq 0,05$ para la valoración de la significación estadística. Dentro de la estadística inferencial se realizó análisis de la varianza y prueba de diferencias entre medias para comparar los valores obtenidos entre diferentes grupos de datos. El editor estadístico utilizado fue el MyStat versión 12 del 2015 de la compañía SyStat.

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

Los indicadores que se utilizaron en el trabajo tienen en cuenta la organización histológica básica de la piel y en específico de la epidermis, los que permiten valorar aspectos microscópicos fundamentales.

La caracterización del perímetro, el área y el volumen nuclear de las células de la capa espinosa de la epidermis, muestra los valores media aritmética y la desviación estándar de los indicadores perímetro, área y volumen nuclear. Estos indicadores se comportan dentro del intervalo de confianza obtenido en el estudio.

En el sexo masculino el perímetro nuclear muestra un resultado de mayor valor en el grupo de edad entre de 31 a 50 años con una media aritmética de $21,384 \pm 2,970$ y el menor valor en las edades entre 71 a 90 años con una media de $18,139 \pm 2,479$. El área nuclear posee una media de $31,243 \pm 8,637$ para el grupo de edad entre 31 a 50 años e igual es el mayor valor en este indicador y el mismo comportamiento lo refleja el volumen nuclear con la media aritmética de mayor valor en el grupo de edad entre 31 a 50 años de $843,885 \pm 345,207$ (Tabla 1).

Tabla 1 Comportamiento del perímetro, área y volumen nuclear en el sexo masculino por grupo de edad

Indicadores	Masculino			Prueba de hipótesis
	31-50 Años MA-DS	51-70 Años MA-DS	71- 90 Años MA-DS	
No.*	270	682	1257	
Perímetro nuclear (μm)	$21,384 \pm 2,970$	$19,556 \pm 2,862$	$18,139 \pm 2,479$	$p \leq 0,001$
Área nuclear (μm^2)	$31,243 \pm 8,637$	$25,488 \pm 7,242$	$22,150 \pm 5,857$	$p \leq 0,001$
Volumen nuclear (μm^3)	$843,885 \pm 345,207$	$622,712 \pm 265,873$	$502,322 \pm 202,665$	$p \leq 0,001$

*Representan 2 209 núcleos medidos. MA: media aritmética. DS: desviación estándar.

Similar al resultado observado en el sexo masculino, fue el comportamiento de estos indicadores para el sexo femenino donde el perímetro nuclear muestra una media aritmética mayor en el grupo de edad entre 31 a 50 años de $21,043 \pm 2,173$ y el menor valor en el grupo de edad incluidos entre 71 a 90 años de $18,526 \pm 2,889$. El área nuclear y el volumen nuclear mayor también coinciden en el grupo entre 31 a 50 años y muestran un valor de $31,794 \pm 6,389$ y $854,821 \pm 258,982$ respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2 Comportamiento del perímetro, área y volumen nuclear en el sexo femenino por grupo de edad

Indicadores	Femenino			Prueba de hipótesis
	31-50 Años MA-DS	51-70 Años MA-DS	71- 90 Años MA-DS	
No.*	95	1204	656	
Perímetro nuclear (μm)	$21,043 \pm 2,173$	$20,685 \pm 2,852$	$18,526 \pm 2,889$	$p \leq 0,001$
Área nuclear (μm^2)	$31,794 \pm 6,389$	$28,991 \pm 8,045$	$22,847 \pm 7,430$	$p \leq 0,001$
Volumen nuclear (μm^3)	$854,821 \pm 258,982$	$753,766 \pm 325,322$	$532,863 \pm 265,707$	$p \leq 0,001$

*Representan 1 955 núcleos medidos. MA: media aritmética. DS: desviación estándar.

De forma similar a lo que ocurre con el perímetro y el área para ambos sexos el volumen nuclear disminuye de forma progresiva a medida que aumenta la edad.

DISCUSIÓN

Es reconocido por Kashyap et al.,⁽¹²⁾ que en el estudio de las características de un tejido y en particular de las células que lo integran, tiene un gran valor las características nucleares. Las dimensiones nucleares representan indicadores importantes para el estudio de la morfología y la función nuclear en la célula al proporcionar datos de una forma más objetiva.^(13,14,15)

Las células participan de manera activa en su entorno de forma que ajustan constantemente su estructura y función para acomodarse a las demandas cambiantes y a los diferentes tipos de estrés extracelular. Tienden a mantener su medio intracelular dentro de una gama más bien estrecha de parámetros fisiológicos, es decir la homeostasis, de modo que se preserven su viabilidad y su función.^(11,13,14)

La epidermis es un tejido en el que hay constantemente un proceso de diferenciación celular que concluye en la formación de la queratina⁽⁶⁾ y resulta de valor que se puedan utilizar los indicadores morfométricos nucleares como elementos para valorar la fisiología normal de la epidermis, tal y como se hace en el trabajo.

Los cambios en el ciclo celular y en el metabolismo durante diferentes estados fisiológicos, se acompañan de cambios en la arquitectura nuclear.⁽¹²⁾ Esto permite asegurar que los estudios morfo-

métricos nucleares además pueden brindar información de mucha utilidad para el estudio de un proceso como el envejecimiento.

Los autores consideran que por lo que representan los queratinocitos en la epidermis y en ellos el núcleo, en el estudio se calcularon parámetros morfométricos vinculados a las dimensiones nucleares a nivel de la capa espinosa, al tener en cuenta que en la fisiología de la epidermis, en dicha capa se desarrolla el proceso de diferenciación de los queratinocitos y de formación de queratina.

Los indicadores estudiados son útiles para interpretar el tamaño del núcleo celular y de la célula si se tiene en cuenta la proporcionalidad entre ellos planteada por Predrag y Edens,⁽¹⁴⁾ en su estudio en el que definen que a mayor núcleo celular mayor tamaño de la célula.

En el estudio los valores del área nuclear en el grupo etario más joven en el sexo femenino muestran un comportamiento similar al valor obtenido en investigación realizada en la provincia Holguín por Sánchez,⁽¹⁷⁾ donde se tuvo en cuenta que en su estudio calcula una media del valor del área nuclear de todas las edades a partir de 40 años y en la investigación esta media es específica por grupos de edades.

En los resultados de la investigación se observó un comportamiento del perímetro, el área y el volumen nuclear para ambos sexos con diferencias significativas entre los diferentes grupos de edades. Los autores consideran que al vincular estas dimensiones nucleares con el tamaño nuclear puede ser interpretado como un tamaño nuclear que disminuye de forma directa proporcional al incremento de la edad.

Es conocido que con el envejecimiento cutáneo se producen múltiples alteraciones que afectan todos los componentes de la piel relacionadas por lo general con los cambios del metabolismo celular y en la epidermis específicamente, trae por consecuencia adelgazamiento progresivo, disminución también en el número de capas, se pierde el orden exacto de sus estratos, alteración en la capacidad de regeneración, disminución de las mitosis celulares, al igual que su tamaño, con volumen celular disminuido, alteración de su forma, contorno redondeado, entre otras.^(18,19,20)

Los autores interpretan la disminución del tamaño nuclear a medida que avanza la edad en relación con las modificaciones que ocurren en el proceso de envejecimiento cutáneo.

Según Cantwell y Nurse,⁽²¹⁾ existe una relación estable en las células eucariotas entre el núcleo y el citoplasma y mantienen una proporción carioplásmica constante. Esto sugiere que unido a la disminución del tamaño nuclear disminuye el tamaño celular.

Los autores al analizar los elementos vinculados a las características de la epidermis y sus funciones, de manera específica la diferenciación celular; tuvieron en cuenta que una parte importante de este proceso ocurre a nivel del estrato espinoso, por lo que puede significar que proporcional a la disminución del tamaño nuclear encontrado en el trabajo, ocurra un trastorno de esta función y por tanto de la formación de queratina.

Al integrar todos los elementos que caracterizan la epidermis de las muestras estudiadas, se puede plantear que las características histológicas encontradas con cambios en el tamaño nuclear de los queratinocitos a nivel de la capa espinosa tiene correspondencia con lo que se describe en el proceso de envejecimiento,^(18,19,20) y tiene similitud con los alcanzados en estudios realizados en piel sana obtenida sin relación con lesiones tumorales.⁽¹⁷⁾

Lo anterior permite asegurar a los autores del trabajo que la determinación del comportamiento de indicadores cuantitativos de componentes epidérmicos, proporcionados por la utilización de técnicas morfométricas y estereológicas, enriquecen el estudio de la caracterización de la piel.

CONCLUSIONES

Tanto el perímetro, como el área y el volumen nuclear disminuyen en las células de la capa espinosa de la epidermis sana en ambos sexos a medida que avanza la edad, lo que traduce disminución del tamaño nuclear en correspondencia a cambios propios del envejecimiento cutáneo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benítez Pérez MO. Envejecimiento poblacional: actualidad y futuro. Medisur [Internet]. 2017 [citado 15 Dic 2022];15(1). Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3417/2260>
2. Menéndez Jiménez J. El Decenio del Envejecimiento Saludable (2020-2030), una oportunidad para Cuba. Rev cuba salud pública [Internet]. 2020 Oct-Dic [citado 15 Dic 2022];46(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662020000400002
3. Arias Arguello A. Revisión el Exposoma. Entendiendo el envejecimiento cutáneo. Crónicas Científicas [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2022];14(14):48-59. Disponible en: <https://www.cronicascientificas.com/images/ediciones/edicion14/exposoma.pdf>
4. de Armas Sáez M, Ballesteros Hernández M. Fisiología del envejecimiento: contenido de estudio imprescindible en la formación del médico cubano. Edumecentro [Internet]. 2017 [citado 15 Dic 2022];9(3). Disponible en: https://revedumecentro.sld.cu/index.php/edumc/article/view/964/html_249
5. de Jaeger C. Fisiología del envejecimiento. EMC-Kinesiterapia-Medicina Física [Internet]. 2018 Abr [citado 15 Dic 2022];39(2):1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S129329651889822X>
6. Junqueira LC, Carneiro J. Piel y Anexos. En: Junqueira LC, editor. Histología Básica. Texto y Atlas. <http://revistaamc.sld.cu/>

- 12 ed [Internet]. Argentina: Medica Panamericana; 2015 [citado 15 Dic 2022]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/histología-básica-texto-y-atlas-unqueira-carneiro-12ª-edicion/>
7. Vera Ramírez V, Morales Sánchez MA, Jurado-Santa Cruz F, Medina Bojórquez A. Escalas clínicas para evaluar el envejecimiento cutáneo: una revisión de la literatura. Rev Cent Dermatol Pascua [Internet]. 2021 [citado 15 Dic 2022];30(2):68-75. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2021/cd212b.pdf>
8. Schuch AP, Moreno NC, Schuch NJ, Martins Menck CF, Machado Garcia CC. Sunling damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. Free Radical Biology and Medicine [Internet]. 2017 Jun [citado 15 Dic 2022];107:110-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584917300382>
9. Darias Domínguez C, Garrido Celis J. Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo. Rev méd electrón [Internet]. 2018 [citado 15 Dic 2022];40(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100017
10. Albear de la Torre D, Valdivia Ferreira M, Valle Yanes I, del Rio Ysla MB, Hernández Rodríguez SM, Gómez Águila Y. Dermatitis en pacientes geriátricos. Rev cuban med mil [Internet]. 2021 [citado 15 Dic 2022];50(2). Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/978/835>
11. Díaz Rojas P. Introducción a la Morfometría y la Estereología [Internet]. Holguín: Universidad de Ciencias Médicas de Holguín; 2016 [citado 15 Dic 2022]. Disponible en: <http://uvs.ucm.hlg.sld.cu/mod/resource/view.php?id=3459>
12. Kashyap A, Jain M, Shukla S, Andley M. Role of Nuclear Morphometry in Breast Cancer and its Correlation with Cytomorphological grading of breast cancer: A study of 64 cases. J Cytol [Internet]. 2018 Ene-Mar [citado 15 Dic 2022];35(1):41-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795727/>
13. Cabrera Roche BA, García Gutiérrez MB, López Pérez R, Ramos Rodríguez Y, Triana de la Paz I, Álvarez Luna Y. Estudio morfométrico del núcleo celular en el carcinoma de células renales. Medicentro [Internet]. 2018 [citado 15 Dic 2022];22(1). Disponible en: <https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2601/2141>
14. Predrag J, Edens L. Sizing and shaping the nucleus: mechanisms and significance. Current Opinion in Cell Biology [Internet]. 2014 [citado 15 Dic 2022];16-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061251/>
15. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA, Torres Batista M, Sánchez Anta A. La densidad óptica nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma papilar de tiroides. Rev cuban invest bioméd [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2022];39(3). Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/634/877>
16. Viada Pupo E, Gómez Robles L, Campaña Marrero IR. Estrés oxidativo. Correo cient méd <http://revistaamc.sld.cu/>

[Internet]. 2017 [citado 15 Dic 2022];21(1). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2173/985>

17. Sánchez Pérez E. Caracterización histológica y morfométrica de la piel facial en personas de 40 años de la provincia Holguín [tesis]. Holguín: Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Vladimir Ilich Lenin; 2017. [citado 15 Dic 2022]. Disponible en:

<http://www.morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/search/authors/view?firstName=S%C3%A1nchez&middleName=P%C3%A9rez&lastName=Elizabeth&affiliation=Universidad%20Ciencias%20M%C3%A9dicas%20Holgu%C3%ADn&country=CU>

18. Mesa-Arango AC, Florez-Muñoz SV, Sanclemente G. Mechanisms of skin, Iatreia [Internet]. 2017 Abr-Jun [citado 15 Jun 2022];30(2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932017000200160

19. Rojas Bruzón R, Diaz Rojas P, Concepción Osorio M, Rodríguez Amador T, Fernández Pérez S, García Zapata R. Estudio morfométrico de la mitosis y altura del epitelio, en piel facial expuesta al foto-daño. Correo cient méd [Internet]. 2018 [citado 09 Ene 2023];22(1). Disponible en:

<https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2506/1221>

20. Durán Marrero K. Evaluación del fotodaño cutáneo por radiación solar y su relación con el cáncer de piel en un área de salud. Invest Medicoquir [Internet]. 2018 [citado 21 Dic 2022];10(2). Disponible en: <https://revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/view/433/507>

21. Cantwell H, Nurse P. Unravelling nuclear size control. Current Genetics [Internet]. 2019 May [citado 15 Dic 2022];65:1281-5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00294-019-00999-3>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Doralny Peña-Marrero (Conceptualización. Curación de datos. Investigación. Administración del proyecto. Recursos. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

Alejandro de Jesús Sánchez-Anta (Conceptualización. Curación de datos. Administración del proyecto. Recursos. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

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



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

Dunia Yailin Macareño-Ávila (Curación de datos. Investigación. Recursos. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

Liúdisis Silva-Jardínez (Curación de datos. Investigación. Recursos. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

Leticia Mármol-Caballero (Curación de datos. Investigación. Recursos. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).