

Caracterización morfométrica de la dermis papilar sana, en pacientes de diferentes edades y sexo

Morphometric characterization of healthy papillary dermis in patients of different ages and sex

Liúdisis Silva-Jardínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9438-9894>

Nerza Gutiérrez-Aguilera¹ <https://orcid.org/0000-0002-7135-6739>

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

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

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

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): liudisis@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Al ocupar la piel una posición de frontera con el mundo exterior y ser un órgano sensible a agresiones ambientales crónicas, es preciso el conocimiento detallado de los cambios que se producen en ella con el paso de los años, para manejar de manera adecuada los procesos relacionados con su envejecimiento.

Objetivo: Caracterizar la dermis papilar sana, en pacientes de diferentes edades y sexo, al tener en cuenta indicadores morfométricos.

Métodos: Se realizó un estudio de una serie de casos constituida por 12 pacientes con carcinoma basocelular, diagnóstico confirmado por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Vladimir Ilich Lenin, a los que se les realizó biopsia escisional de la lesión y de márgenes anchos de piel sana alrededor de la misma. La densidad de área de células y de matriz extracelular amorfa de la dermis papilar sana fueron los indicadores morfométricos estudiados.

Resultados: En el estudio cualitativo de la dermis papilar, se observaron con menor frecuencia

los núcleos de fibroblastos que en los patrones de piel joven y de forma general, la matriz extracelular mostró una mayor densidad. En la morfometría se precisó que en la dermis estudiada existe una disminución de la celularidad y de la sustancia amorfa.

Conclusiones: La densidad del área de células tiende a decrecer con la edad y fue de manera significativa diferente entre los sexos, mayor en el sexo femenino. La densidad de área de sustancia amorfa decrece; en el sexo masculino con el paso de los años, mientras que en el sexo femenino, no mostró diferencias significativas.

DeCS: DERMIS; PIEL; ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL; DINÁMICA POBLACIONAL; ESTUDIOS DE EVALUACIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: As the skin occupies a frontier position with the outside world and it is an organ sensitive to chronic environmental aggressions, detailed knowledge of the changes that occur in it over the years is necessary to adequately manage the related processes with its aging.

Objective: To characterize the healthy papillary dermis, in patients of different ages and sex, taking into account morphometric indicators.

Methods: A study of a series of cases was carried out, it consisted of 12 patients with basal cell carcinoma, a diagnosis confirmed by the Pathological Anatomy service of the Vladimir Ilich Lenin Provincial Hospital, the patients underwent excisional biopsy of the lesion and wide margins of healthy skin around it. Cell area density and amorphous extracellular matrix of the healthy papillary dermis were the morphometric indicators studied.

Results: In the qualitative study of the papillary dermis, fibroblast nuclei were observed less frequently than in young skin patterns, and in general, the extracellular matrix showed a higher density. In the morphometry, it was specified that in the dermis studied there is a decrease in cellularity and amorphous substance.

Conclusions: Cell area density tends to decrease with age and was significantly different between the sexes, being higher in females. The areal density of amorphous substance decreases; in the male sex over the years, while in the female sex, it did not show significant differences.

DeCS: DERMIS; SKIN; SKIN AGING; POPULATION DYNAMICS; EVALUATION STUDIES AS TOPIC.

Recibido: 31/01/2023

Aprobado: 02/08/2023

Ronda: 1

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



INTRODUCCIÓN

En el mundo contemporáneo, el envejecimiento constituye uno de los acontecimientos demográficos más importante desde finales del siglo XX y en el presente siglo.^(1,2) En Cuba el 21,6 % de la población total rebasa los 60 años de edad⁽³⁾ y se estima que para el 2025 se incremente el porcentaje de adultos mayores en más del 25 %.⁽⁴⁾

El envejecimiento es un proceso caracterizado por la aparición de diversas y progresivas transformaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas a través del tiempo en todo ser humano; es individual, deletéreo, asincrónico y se inicia en el mismo momento de la concepción.^(2,5) Los cambios que ocurren son producidas por la interrelación entre factores genéticos y ambientales, asociados a factores de riesgo a lo largo de la vida.⁽⁵⁾ Se produce una disminución progresiva del funcionamiento máximo y la capacidad de reserva de todos los órganos del cuerpo, incluso la piel.⁽⁶⁾ La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y participa de forma activa en la defensa del organismo. En la mayor parte de las ocasiones es la primera barrera frente a disímiles agresiones externas. Posee otras funciones como inmunológica, metabólica, melanogénica, termorreguladora y sensorial.⁽⁷⁾

El envejecimiento de la piel comprende dos fenómenos distintos. El envejecimiento intrínseco, es un cambio universal, solo atribuible al paso del tiempo; el envejecimiento extrínseco es la superposición del envejecimiento intrínseco y los cambios atribuibles a agresiones ambientales crónicas, como la exposición al sol y el efecto de los carcinógenos ambientales presentes en el aire. El envejecimiento cutáneo extrínseco (fotodaño), produce cambios significativos en la piel. La dermis es la zona más afectada.

El envejecimiento cutáneo afecta el recambio celular epidérmico, el grosor y la celularidad de la dermis, el funcionamiento de las glándulas sebáceas y sudoríparas, la termorregulación, la respuesta inmune, entre otras funciones, que hace que su prevención o al menos la modulación de sus efectos, mejore ostensiblemente la calidad de vida. Por este motivo, los componentes dérmicos de la piel han sido objeto de gran interés en los últimos años, con la esperanza de identificar marcadores biológicos del envejecimiento.

En las últimas décadas debido al aumento del tiempo libre, la tendencia a la exposición solar y al aumento del tabaquismo, el envejecimiento cutáneo se ha convertido en un problema social de importancia creciente y en un motivo frecuente de demanda sanitaria.⁽⁸⁾

Las características de la piel como órgano han sido ampliamente estudiadas, al tener en cuenta los aspectos morfofuncionales. Sin embargo, aunque se han realizado estudios de carácter cuantitativo, sobre este órgano,⁽⁹⁾ su proceso de envejecimiento,^(10,11,12) sobre neoplasias malignas de la piel,⁽¹³⁾ aún son insuficientes, si se tiene en cuenta las potencialidades que brinda la morfometría.

La Morfometría representa un campo de estudio en el que se realiza cuantificación de las características morfológicas de un objeto e incluye un grupo de métodos de estudio que pueden ser aplicados a los estudios histológicos e histopatológicos. Bien empleada puede aportar valiosa información para la comprensión de procesos fisiológicos y patológicos.⁽¹⁴⁾

En la Universidad de Ciencias Médicas de la provincia Holguín, en colaboración con otras instituciones del territorio, existe una larga trayectoria investigativa en estudios morfométricos, en diferentes tejidos y órganos: piel,⁽¹³⁾ mama,⁽¹⁵⁾ tiroides,⁽¹⁶⁾ con buenos resultados; por tanto hay antecedentes y experiencia en este tipo de estudios.

A partir de lo expuesto con anterioridad y con la finalidad de aportar al estudio de la piel, en particular la dermis, que constituye una región muy vulnerable a los cambios producidos por el envejecimiento, se realiza la investigación, con el objetivo de caracterizar la dermis papilar sana, en pacientes de diferentes edades y sexo, al tener en cuenta los indicadores morfométricos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de una serie de casos constituida por 12 pacientes con carcinoma basocelular, diagnóstico confirmado por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Vladimir Ilich Lenin de la provincia Holguín, en el año 2019, a los que se les realizó biopsia escisional de la lesión y de márgenes anchos de piel sana alrededor de la misma.

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

- Pacientes a quienes se les extirpó el tumor con un margen de seguridad amplio de piel.
- Biopsia realizada de la piel sana tomada de la zona del margen de seguridad de tejido extirpado y diagnóstico realizado por el especialista en Anatomía Patológica del servicio de la institución, quien garantizó seguridad en la resección total del carcinoma basocelular.

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 emplearon 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.

Del total de los bloques de parafina con las muestras de piel sana de cada paciente incluidas en ellos, se realizó la selección de los que cumplieron con los elementos de calidad requeridos que permitieran el estudio histológico y morfométrico posterior.

A los bloques escogidos de cada paciente se les realizaron cortes histológicos de 8-10 micrómetros de grosor, con un micrótopo vertical *HistoLine* modelo MR 3 000, colocando de tres a cuatro cortes por

portaobjeto. A partir de esto se seleccionaron cuatro portaobjetos de cada muestra, en los que se empleó coloración con hematoxilina y eosina.

Se mantuvo control sobre la calidad del proceso en todos los pasos, así como en sus resultados, al tener en cuenta la no existencia de artefactos en la preparación que pudieran interferir luego en la observación o atentar en la definición de sus características. Se tuvo en cuenta además la presencia de las dos capas básicas o esenciales de la piel: epidermis y dermis.

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 tres 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). A partir de esto se realizó descripción de las características histológicas de la dermis estudiada.

Después del análisis cualitativo, las imágenes se descargaron en una computadora *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 (340 mm).

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

De esta manera el aumento total con el que se trabajaron las imágenes histológicas fue de: 2125 x con lente objetivo de 100x.

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

La calibración del lente objetivo empleado se realizó con un portaobjeto de calibración milimetrado múltiple de la compañía *Motic*.

Los parámetros morfométricos estudiados en la dermis papilar fueron:

- Densidad de área de células.
- Densidad de área de sustancia amorfa.

Los conteos y mediciones se hicieron con un aumento total de 1000 x.

Densidad de área de células:

Es un indicador morfométrico de carácter estereológico, en el que se calcula la relación que guarda el área ocupado por células respecto a un área constante de tejido.

Su fórmula se puede presentar como (Fórmula 2):

$$DAC = \frac{\sum AC}{ATt}$$

Donde:

DAC: Densidad de área de células.

AC: Área ocupada por células que se encuentra en ATt.

ATt: Área total de tejido.

Para cumplir un principio esencial de la morfometría, la aleatoriedad de las mediciones, se utiliza con la opción *Grid del* submenú *Plugins* de la aplicación *ImageJ* que permite superponer sobre la imagen digital un conjunto de herramientas como: un cuadrículado, una malla de puntos, una malla de cruces o un sistema de líneas paralelas, entre otras.

En el estudio se utiliza la malla de cruces, lo que permite contar solo aquellos núcleos sobre los que coinciden las cruces de la malla. El área que representa cada cruz fue de 50 micrómetros cuadrados (Figura 1).

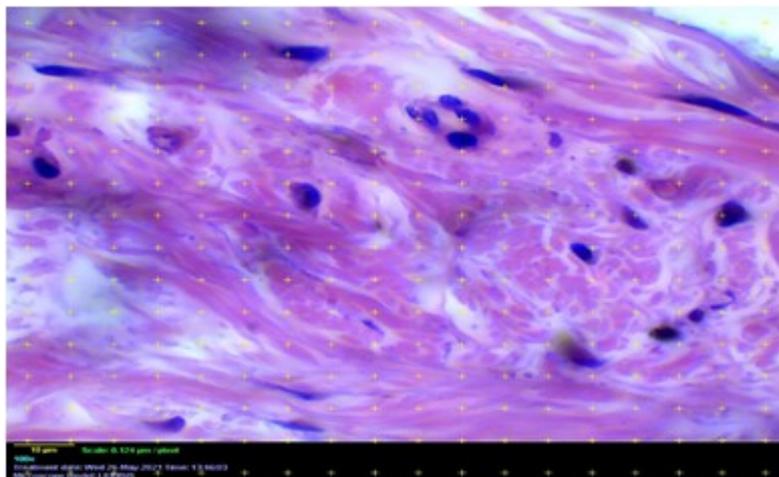


Figura 1 Presentación de una imagen capturada para mostrar el sistema de aleatoriedad empleado. Imagen a 2125x de dermis papilar sana. Tinción H y E. (Imagen de los autores).

Se contaron los núcleos que quedaron incluidos en un área total de tejido de 11 870.51 μm^2 (el área la calcula automáticamente el sistema), el total de núcleos se multiplica por 50 μm^2 (área que representa cada cruz de la malla) y el resultado se divide por el área total de tejido, de manera tal que sus resultados expresan la densidad de área ocupada por células, como lo muestra la fórmula descrita.

Densidad de área de sustancia amorfa:

Se calcula sumando los valores de las densidades de áreas ocupadas por células y fibras colágenas y restando ese valor al área total de tejido.

Su fórmula es (Fórmula 3):

$$DASA = ATt - (DAC + DAF)$$

Donde:

DASA: Densidad de área de sustancia amorfa.

DAC: Densidad de área de células.

DAF: Densidad de área de fibras colágenas.

ATt: Área total de tejido.

Para el cálculo de la densidad de área de fibras colágenas se realizó igual procedimiento, que el explicado para el cálculo de la densidad de área de células, a través de la malla de cruces, lo que permite contar solo aquellas fibras sobre las que coinciden las cruces de la malla según mostró figura 1. La densidad de área de fibras colágenas es un indicador morfométrico de carácter estereológico, en el que se calcula la relación que guarda el área de las fibras colágenas respecto a un área constante de tejido.

Su fórmula se puede presentar como (Fórmula 4):

$$DAF = \frac{\sum AF}{ATt}$$

Donde:

DAF: Densidad de área de fibras colágenas.

AF: Área ocupada por fibras colágenas que se encuentra en ATt.

ATt: Área total de tejido.

El editor estadístico utilizado fue el *MyStat* versión 12 del 2015 de la compañía *SyStat*. Se aplicaron cálculos de estadística descriptiva para resumir la información, como media aritmética, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza del 95 %, con una $p \leq 0,05$. Se empleó estadística inferencial en el análisis de la varianza para la comparación por grupos de edades y la prueba de diferencias entre medias para la comparación por sexo.

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

La descripción cualitativa de las láminas histológicas empleadas en la investigación, constituye un método de gran utilidad que permite corroborar, la resección total del tumor, definir conducta terapéutica, pronóstico y ajustar el tratamiento de acuerdo a las normas.

La caracterización cualitativa de la dermis papilar de la piel sana de los pacientes objeto de estudio, permitió sintetizar las siguientes características: Los núcleos de fibroblastos se observan con menor frecuencia que en los patrones de piel joven; de forma general la matriz extracelular se aprecia con

una mayor densidad; se observa compactación de las fibras colágenas, lo que le brinda un aspecto más denso que en los patrones de piel joven (Figura 2).

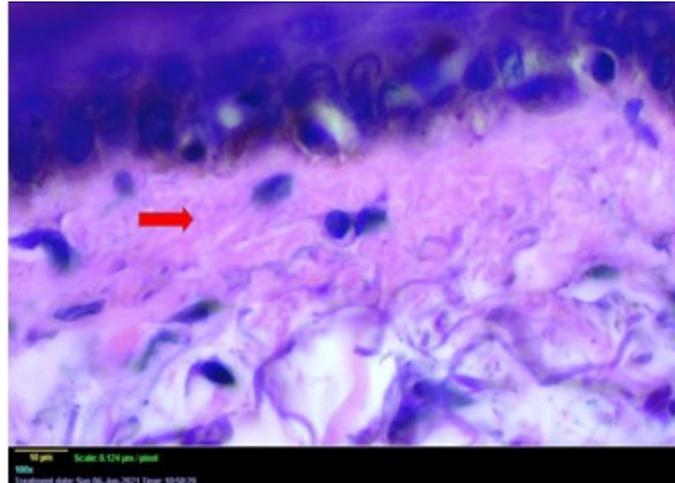


Figura 2 Microfotografía óptica de corte histológico de piel sana. Coloración H y E. Aumento 2125x. Leyenda: flecha roja dermis papilar. (Imagen de los autores).

En consideración con los resultados del estudio histológico cualitativo de la dermis papilar, se procedió a determinar el valor de los diferentes parámetros morfométricos definidos en el trabajo y que permiten complementar la caracterización de la mencionada región de la piel identificada como sana.

La caracterización de la densidad de área de células, según sexo y grupos de edades muestra los valores media aritmética y desviación estándar. Estos indicadores se comportaron dentro del intervalo de confianza obtenido en el estudio para cada grupo de edad, en ambos sexos. En el sexo masculino mostró los siguientes valores: $0,056 \pm 0,024$ de 31-50 años; $0,040 \pm 0,016$ de 51-70 años; $0,048 \pm 0,019$ de 71-90 años y en el femenino: $0,105 \pm 0,011$ de 31-50 años; $0,059 \pm 0,025$ de 51-70 años; $0,066 \pm 0,026$ de 71-90 años (Tabla 1).

Tabla 1 Densidad de área de células, según sexo y grupos de edades

Estadísticos	Masculino			Femenino		
	31-50 años	51-70 años	71-90 años	31-50 años	51-70 años	71-90 años
No *	15	26	86	3	88	16
Media aritmética	0,056	0,040	0,048	0,105	0,059	0,066
Desviación estándar	0,024	0,016	0,019	0,011	0,025	0,026

* Representan 2 989 núcleos contados.

Al realizar el análisis de la varianza, se obtuvo en el sexo masculino, una $F=3,777$ y la $p \leq 0,026$ y para el sexo femenino, $F=5,288$ y $p \leq 0,007$. Al comparar la densidad de área de células, en todos los grupos de edades, por sexo, existe diferencia significativa, en el sexo femenino la densidad es mayor. Junto a ello, los resultados mostraron, que en ambos sexos la densidad de área de células tiende a decrecer según avanza la edad.

La caracterización de la densidad de área de sustancia amorfa, según sexo y grupos de edades muestra los valores media aritmética y desviación estándar. Estos indicadores se comportaron dentro del intervalo de confianza obtenido en el estudio para cada grupo de edad, en ambos sexos. En el sexo masculino mostró los siguientes valores: $0,789 \pm 0,054$ de 31-50 años; $0,834 \pm 0,031$ de 51-70 años; $0,776 \pm 0,061$ de 71-90 años y en el femenino: $0,740 \pm 0,017$ de 31-50 años; $0,796 \pm 0,056$ de 51-70 años, $0,808 \pm 0,044$ de 71-90 años (Tabla 2).

Tabla 2 Densidad de área de sustancia amorfa, según sexo y grupos de edades

Estadígrafos	Masculino			Femenino		
	31-50 años	51-70 años	71-90 años	31-50 años	51-70 años	71-90 años
No	15	26	86	3	88	16
Media aritmética	0,789	0,834	0,776	0,740	0,796	0,808
Desviación estándar	0,054	0,031	0,061	0,017	0,056	0,044

Al realizar el análisis de la varianza, se obtuvo para el sexo masculino una $F = 11,127$ y la $p \leq 0,001$. En el sexo femenino los valores de la F y la p son NS.

Al comparar la densidad de área de sustancia amorfa, en todos los grupos de edades, por sexo, no existió diferencia significativa en el sexo femenino y en el sexo masculino los resultados mostraron tendencia a decrecer.

DISCUSIÓN

Las características cualitativas de la dermis papilar de la piel sana de los pacientes objeto de estudio, están en correspondencia con lo descrito en diversos trabajos,^(7,17,18) que han estudiado la organización histológica de la piel y particular de la dermis, así como el proceso de envejecimiento. Para la descripción cualitativa de la dermis papilar, se emplearon los indicadores definidos en el estudio de Sánchez et al.⁽¹⁰⁾

Como consecuencia del envejecimiento cutáneo intrínseco a nivel dérmico, se produce una disminución de la celularidad de la misma, el número de fibroblastos es menor,^(7,8,19) disminuye su capacidad mitótica, así como hay una reducción en el número y en la capacidad de biosíntesis de los mismos.⁽¹⁹⁾ Sánchez et al.,⁽¹⁰⁾ Avila y Boue,⁽¹¹⁾ realizan una valoración cualitativa de las láminas histológicas de piel empleadas y describen en la dermis, que los núcleos de fibroblastos se observan con menor frecuencia que en los patrones de piel joven; resultados que coinciden con los obtenidos por los autores del trabajo.

Wolff et al.⁽⁶⁾ y Castelo y González,⁽⁸⁾ han investigado y descrito las alteraciones bioquímicas de la sustancia fundamental dérmica en la piel envejecida. La sustancia fundamental compuesta por GAG, glucoproteínas y agua disminuye y se altera.

Los glucosaminoglucanos (GAG) y los proteoglucanos de la sustancia fundamental disminuyen respecto del peso seco o el contenido de colágeno de la piel, en especial el ácido hialurónico, quizás debido a la disminución en la secreción de hialuronidasa o a la menor capacidad de extracción de ácido hialurónico, dando lugar a la pérdida de la capacidad de retener agua en los tejidos y las células. La pérdida de agua cutánea, trae como consecuencia la aparición de xerosis, arrugas, atrofia y sequedad.⁽⁶⁾

En cuanto a los resultados obtenidos por sexo, los autores del estudio consideran, que pueden estar relacionados con las diferencias entre el envejecimiento de hombres y mujeres, los hombres están mayormente expuestos a factores de riesgo ambientales vinculados al envejecimiento extrínseco, como la exposición al sol, el tabaquismo, la contaminación ambiental y de forma general, las mujeres cuidan más de su apariencia física, utilizan con mayor frecuencia medidas de fotoprotección. Yuni y Urbano,⁽²⁰⁾ han demostrado que varones y hembras tienen modos diferenciados de envejecer.

Las diferencias entre la piel masculina y femenina están influenciadas por el factor hormonal.^(6,21) La testosterona como hormona sexual masculina determina las características de la piel del hombre y le confiere una estructura diferente en relación con la piel femenina. En promedio la piel masculina es alrededor del 20 % más gruesa que la femenina. Contiene más colágeno y tiene un aspecto más compacto y firme.⁽⁶⁾

En la mujer, los estrógenos y la progesterona modulan la inflamación cutánea y aumentan la síntesis de colágeno. Los estrógenos mantienen la humedad de la piel a través del incremento de los glucosaminoglucanos, estimulan la proliferación de los queratinocitos y más discretamente de los fibroblastos dérmicos, así como reducen la actividad metaloproteínasa de la matriz extracelular. Esta actividad participa en cierta medida en algunos de los cambios cutáneos que se producen en el envejecimiento y la acción estrogénica podría modular la intensidad de los mismos. Luego de la menopausia, las concentraciones de estrógenos descienden más del 90 %. Como células derivadas de la piel expresan receptores de estrógenos y andrógenos, es probable que ambas hormonas desempeñen una función en la estructura y la función de la piel.^(6,8,21) La piel constituye el órgano no reproductivo de mayor tamaño del cuerpo femenino en que los estrógenos presumiblemente deben tener una actuación manifiesta.⁽⁸⁾ Es reconocido por Wolff et al.⁽⁶⁾ Castelo y González⁽⁸⁾ y Yuni y Urbano,⁽²⁰⁾ que el déficit estrogénico posmenopáusico tiene una profunda influencia en la piel.

Aunque no existe evidencia científica en las referencias de los repositorios consultados sobre estudios morfométricos del comportamiento de la densidad de área de células y de la densidad de área de la sustancia amorfa en la dermis, los resultados obtenidos en el presente trabajo se corresponden con los relacionados en la bibliografía referida, los que están en correspondencia con los cambios que se producen en la dermis por el envejecimiento, como la disminución en el número de fibroblastos y de

su capacidad sintética,^(7,8,19) pues son estas las células que sintetizan los componentes de la matriz extracelular, tanto amorfa (sustancia fundamental) como las fibras.⁽²¹⁾

Unido a lo anterior, los autores del trabajo consideran, que hay que tener en cuenta que la piel estudiada procede de biopsias de pacientes con carcinoma basocelular y aunque las muestras de piel sana fueron obtenidas de los márgenes anchos libres de lesión, definidos por el patólogo, el patrón de referencia para el diagnóstico de estas lesiones es solo el estudio histopatológico cualitativo, por lo que recomiendan que los resultados obtenidos en el estudio podrían ser una herramienta auxiliar para complementar el diagnóstico cualitativo que realiza el patólogo, confirmando que las lesiones fueron totalmente resecaadas, al incluir los parámetros morfométricos.

CONCLUSIONES

La densidad de área de células tiende a decrecer con la edad y fue significativamente diferente entre los sexos, mayor en el sexo femenino.

La densidad de área de sustancia amorfa decrece en el sexo masculino con el paso de los años, mientras que en el sexo femenino, no mostró diferencias significativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Curcio CL, Giraldo AF, Gómez F. Fenotipo de envejecimiento saludable de personas mayores en Manizales. Biomédica [Internet]. 2020 Mar [citado 03 Dic 2022];40(1):102-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357375/>
2. Díaz-Rodríguez YL, García-Orihuela M. Impacto del envejecimiento sobre el estado nutricional, funcional y la polifarmacia en ancianos hospitalizados. Rev cien méd Pinar Rio [Internet]. 2021 [citado 03 Dic 2022];17(1). Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/525/807>
3. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2021 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022 [citado 03 Dic 2022]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/fatesa/files/2022/11/Anuario-estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
4. Delgado Vergara T, Pereira Pérez J. Retos del derecho ante el envejecimiento poblacional en Cuba. Rev An Acad Cienc Cuba [Internet]. 2019 [citado 03 Dic 2022];9(3). Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/695/713>
5. Fong Estrada J. Crónica de la Gerontogeriatría en Santiago de Cuba. Medisan [Internet]. 2020 [citado 03 Dic 2022];24(6). Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3169/html>

6. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Fitzpatrick. Atlas en Color y Sinopsis de Dermatología Clínica. 7ta ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 2014.
7. Ramírez García LK, Ríos Rodríguez ME, Gómez Cabrera CG, Rojas Rondón I, Gracia Arboleda JC. Bioestimulación cutánea periocular con plasma rico en plaquetas Rev cuba oftalmol [Internet]. 2015 [citado 03 Dic 2022];28(1). Disponible en: https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/287/html_152
8. Castelo-Branco C, González I. Cambios cutáneos como cronomarcadores biológicos [Internet]. 2010 [citado 03 Dic 2022]. Disponible en: <https://fdocuments.co/document/envejecimiento-de-la-piel-y-las-mucosas-2010.html?page=1>
9. Vázquez-Zapién GJ, Mata-Miranda MM, García-Sánchez FJ, Campos-Soto SS, Sánchez-Brito M, Martínez-Cuazitl A. Caracterización Biomolecular Mediante Microespectroscopía FTIR en la Fase de Remodelación de la Cicatrización en un Modelo Murino de Lesión Excisional. Int J Morphol [Internet]. 2019 Dic [citado 18 Sep 2023];37(4):1234-44. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022019000401234&lng=es
10. Sánchez Pérez E, Sánchez Anta A, Díaz Rojas P. Caracterización histológica y morfométrica de la piel facial en personas mayores de 40 años de la provincia Holguín. Morfovirtual [Internet]. 2018 [citado 03 Dic 2022]. Disponible en: <http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/view/288/515>
11. Avila Oliva M, Boue Ávila A. Comportamiento de indicadores morfométricos de la dermis en personas mayores de 40 años. Provincia Holguín. Morfovirtual [Internet]. 2020 [citado 03 Dic 2022]. Disponible en: <http://www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/view/659/567>
12. Rojas Bruzón R, Díaz Rojas PA, 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 03 Dic 2022];22(1). Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2506/1221>
13. Oro-Pozo Y, Leyva-Sánchez E, Díaz-Rojas PA. Indicadores morfométricos del melanoma maligno de piel. Arch méd Camagüey [Internet]. 2020 [citado 3 Dic 2022];24(6). Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7456/3889>
14. Toro Ibacache MV, Manríquez Soto G, Suazo Galdames I. Morfometria Geometrica y el estudio de las Formas Biologicas: De la Morfologia Descriptiva a la Morfologia Cuantitativa. Int J Morphol [Internet]. 2010 Dic [citado 03 Dic 2022];28(4). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022010000400001
15. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma ductal de la mama: un estudio metaanalítico. Rev cuban invest bioméd [Internet]. 2004 [citado 03 Dic 2022]. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/>

2022];23(3):150-5. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v23n3/ibi04304.pdf>

16. Toledo- Hidalgo D, Díaz-Rojas P. Indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides diagnosticado por biopsia escisional. Arch méd Camagüey [Internet]. 2020 [citado 03 Dic 2022];24 (4). Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7366/3604>

17. Díaz de Villegas Álvarez E, Castillo Menéndez MD, Sabatés Martínez M, Curbelo Alonso M, Ramos Viera N. Radiación ultravioleta. Fotoenvejecimiento cutáneo. Medisur [Internet]. 2005 [citado 03 Dic 2022];3(1):14-33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1800/180020172002.pdf>

18. Zavala Naranjo CI. Uso de omega 3 como tratamiento antienvjecimiento. Medisur [Internet]. 2020 Nov-Dic [citado 03 Dic 2022];18(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000601198

19. Binic Lazarevic V, Ljubenovíc M, Mojsa J, Sokolovic D. Skin ageing: natural weapons and strategies. Evid Based Complement Alternat Med [Internet]. 2013 [citado 03 Dic 2022];2013:827248. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23431351/>

20. Yuni JA, Urbano CA. Envejecimiento y género: perspectivas teóricas y aproximaciones al envejecimiento femenino. Rev argent sociol [Internet]. 2008 May-Jun [citado 03 Dic 2022];6(10). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1669-32482008000100011&script=sci_arttext

21. Martínez C, Domínguez J. Endocrinología de la piel. Rev Venezolana Endocrinol Metabol [Internet]. 2018 [citado 03 Dic 2022];16(3):149-66. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3755/375557570003/html/>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Liúdisis Silva-Jardínez (Conceptualización. Curación de datos. Investigación. Administración del proyecto. Recursos. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

Nerza Gutiérrez-Aguilera (Conceptualización. Curación de datos. Administración del proyecto. Recursos. Supervisión. Validación. Visualización. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

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

Doralny Peña-Marrero (Curación de datos. Investigación. Recursos. Redacción-borrador original. Redacción-revisión y edición).

Dunia Yailin Macareño-Avila (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).