

Rev. Chil. Pediatr. 64 (2); 111-118, 1993

## Estudio morfométrico de biopsia de intestino delgado

Juan Carlos Araya O.<sup>1</sup>; Eduardo Hebel H.<sup>2</sup>; Iván Roa E.<sup>1</sup>;  
Iván Wistuba O.<sup>1</sup>; Miguel Angel Villaseca H.<sup>1</sup>

### Morphometric study of yeyunal biopsy

The histopathological examination of the small bowel biopsy usually shows poor accuracy and low precision. We present a method of evaluation for intestinal mucosal biopsies (23 patients) that uses topographic instruments to make measures of area and length, making possible to set up absolute values and mathematical indexes such as mucosal index and perimeter/area index in these cases. The concordance between these indexes was statistically significant (Pearson's coefficient = 0.8084). Moreover, we defined three degrees of architectural disorders (A, mild, mucosal index  $\geq 3$  or perimeter area index  $\geq 0.2$ ; B, moderate, mucosal index 1.6-2.9 or perimeter area index 0.11-0.19; and, C, severe, mucosal index  $\leq 1.5$  or perimeter area index  $\leq 0.1$ ), that are useful in the final evaluation. With this method we were able to precise the final diagnosis and to detect five cases that show higher architectural disorders than in the original histopathological diagnosis. Finally, we studied reproducibility of subjective evaluation (interpersonal variation between four observers) using kappa statistic, which evidenced a global kappa value  $< 0.5254$  (ranking from 0.169 for mild partial atrophy up to 0.814 in subtotal atrophy). These results, which are similar to those reported in the literature, show total concordance only in cases with severe alteration of the intestinal mucosa (subtotal atrophy) good concordance in cases of normal biopsies, but not in partial atrophy categories. The technique is easy to perform and the cost is lower than with other methods, such as digital ones.

(**Key words:** intestinal mucosa, biopsy, microscopy, histological technics, celiac disease.)

La biopsia de intestino delgado es un procedimiento aceptado en el estudio de la mayoría de los pacientes con síndrome de malabsorción<sup>1, 2</sup>, tengan o no diarrea crónica, cuyo análisis anatómopatológico clásico incluye el examen estereomicroscópico y con microscopía de luz convencional. Existen errores y variaciones interpersonales e intrapersonales en la valoración histopatológica de la arquitectura de la mucosa intestinal, tanto por desacuerdos en la determinación de la magnitud de los aplanamientos vellositarios, especialmente en casos con atrofia parcial de la

mucosa intestinal, como por fallas en la detección de alteraciones leves de la mucosa intestinal<sup>3</sup>. Por ello se sugiere que toda vez que sea posible se acompañe la observación microscópica con alguna técnica morfométrica o cuantitativa. El valor del estudio cuantitativo de las biopsias de intestino delgado tiene amplio reconocimiento. Se han descrito diversos métodos para realizarlo: mediciones lineales, semidigitales, estereológicas y métodos digitales, etc.<sup>4-11</sup>. Los dos últimos son los de mayor aceptación, exactitud y sensibilidad.

El método digital sería, según algunos autores, por el carácter de sus mediciones, el más aconsejable, tanto por su alta reproductividad como por su capacidad de entregar valores exactos de las longitudes y superficies medidas. Algunas publicaciones también muestran altas tasas de reproducibilidad, exactitud y sensibilidad en mediciones con métodos estereológicos<sup>3, 4, 7, 8, 10</sup>, aun mejores que con los digitales<sup>7</sup>, a pesar de lo cual se les critica que probablemente amplifican

1. Unidad de Anatomía Patológica, Departamento de Ciencias Preclínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco.

2. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco.

Estudio financiado por Grant D.I.D. Universidad de La Frontera N° 8911-I y por Grant FONDECYT N° 91-168 (Ministerio de Educación).

las diferencias entre diversos casos, como producto de sus presunciones de tipo estadístico<sup>7</sup>. Por otro lado, a los métodos digitales también se les hace reparos por utilizar aparatos ópticos y computacionales de alto costo, lo cual limita su incorporación y aplicación al estudio práctico y rutinario de este tipo de material.

Este trabajo tiene como propósitos describir la aplicación, en nuestro medio, de instrumentos de cartografía (planímetro y curvómetro) en estudios morfométricos de biopsia de intestino delgado, y los resultados de un análisis del grado de concordancia interpersonal en la evaluación de modificaciones estructurales de la mucosa intestinal mediante microscopía de luz convencional.

### Material y Método

Se estudió el material de los archivos de biopsia de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital de Temuco, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, desde enero de 1990 a diciembre de 1991.

Se seleccionaron sólo muestras de mucosa intestinal obtenidas por succión a nivel del ángulo de Treitz con cápsulas de Watson de una ventana, dado el mayor tamaño de las que se obtienen con este instrumento y su mejor orientación. A cada espécimen se le había efectuado, además, examen estereomicroscópico. Se utilizó solución Bouin alcohólica (6 horas), se hicieron inclusiones en parafina histológica y se obtuvieron cortes de 5 µm de espesor que fueron teñidos con hematoxilina y eosina. En cada preparación histológica se adhirieron entre 15 y 20 cortes por muestra, analizando sólo aquellos en que el plano de sección fue perpendicular a la superficie luminal y las criptas de Lieberkühn aparecían seccionadas en forma longitudinal. También se descartaron las muestras muy pequeñas de acuerdo con criterios previamente descritos<sup>2</sup>. Las muestras fueron ulteriormente examinadas con microscopio de luz y se consignó el diagnóstico arquitectural correspondiente, calificándolo como normal, atrofia parcial (leve, moderada o intensa) o atrofia subtotal. Además, se informó cualquier otro hallazgo importante, como parásitos, tipo e intensidad del proceso inflamatorio, etc. En esta parte del estudio participaron cuatro observadores independientes, quienes interpretaron cada una de las muestras sin conocimiento de los correspondientes antecedentes clínicos.

Para el estudio morfométrico se realizaron mediciones lineales rectas (altura de las vellosidades y profundidad de las criptas), lineales curvas (longitud de la superficie de las vellosidades intestinales o *perímetro* y *longitud de la muscular de la mucosa*) y de área o superficie (*área de la lámina propia*, *área de los epitelios* y *área mucosa total*). Para ello se utilizaron microfotografías en blanco y negro a escala conocida (microfotografía simultánea de placa micrometrada "Reichert®"), con aumento de 10x (objetivo Leitz 170/-, Pv 10/0,25 n, fP-OK). En las mediciones lineales rectas se empleó una microfotografía de la regla micrometrada (con

igual escala), para las lineales curvas un curvómetro "Eschenbach®" y para la medición de superficie un planímetro manual "Haff®". Las mediciones curvas y de área se repitieron tres veces en cada caso. La superficie o área de la mucosa se dividió en dos sectores: epitelios y lámina propia, midiéndose en el primero tanto el que tapiza las vellosidades como el de las criptas intestinales.

Puesto que la mayor parte de los valores obtenidos de las mediciones efectuadas depende de diversas variables, como la longitud de la mucosa examinada y otras, se utilizaron algunos índices, previamente descritos por otros autores, tales como relación espesor de la mucosa/altura de las vellosidades, *perímetro/área* (longitud de la superficie de las vellosidades intestinales/área de la lámina propia) e índice mucoso (longitud de la superficie de las vellosidades intestinales/longitud de la muscular de la mucosa)<sup>7, 11</sup>.

El análisis estadístico se efectuó con prueba t de Student, ANOVA y análisis de correlación (coeficiente de Pearson y de Spearman) disponibles en paquete computacional EPISTAT. Para el análisis de las variaciones interpersonales se utilizó paquete computacional PC-AGREE (versión 3.0) (S.D. Walter and R.J. Cook Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University Medical Centre, Hamilton, Ontario, Canadá L8N 3Z5) para análisis de valores Kappa, que considera y valora la contribución del azar en la coincidencia de dos o más observadores en sus interpretaciones, midiendo el nivel de acuerdo no producto de este azar. Los valores de Kappa varían desde negativos (hasta -1) para niveles de acuerdo menores a los que se dan por azar, 0 (de acuerdo sólo por azar) a positivos (hasta + 1), que corresponden a acuerdo perfecto. Luego, cuando Kappa es mayor de 0 el grado de acuerdo fue mayor que el producido por azar, alcanzando diferentes niveles de perfección y aceptabilidad de acuerdo a la cercanía a 1 de su valor<sup>3, 12-14</sup>.

### Resultados

En el período estudiado se seleccionaron las muestras obtenidas por cápsula de Watson en 23 pacientes, cuyos antecedentes clínicos generales se describen en la tabla 1. En todos los pacientes la indicación de biopsia intestinal se fundamentó en la sospecha clínica y de laboratorio de malabsorción intestinal (alteración de la carotinemia o del ensayo de sobrecarga a la D-xilosa). Los diagnósticos clínicos de la cuarta columna ("final") se apoyaron en el primer informe histopatológico y no corresponden necesariamente a lo encontrado luego del análisis por observadores múltiples más el estudio morfométrico actual. Finalmente, en algunos casos, por tratarse de la primera biopsia, no era posible asegurar el diagnóstico de enfermedad celíaca formulándose éste más bien como hipótesis de trabajo. En resumen, ocho pacientes tenían desnutrición primaria, diez enfermedad celíaca (presunta en ocho

Tabla 1

Antecedentes generales de los pacientes con biopsia intestinal y estudio morfométrico

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico clínico prebiopsia	Diagnóstico clínico final
1	1a 2m	F	Desnutrición G II. SMA	Desnutrición primaria
2	2a 4m	M	Diarrea crónica. Parasitosis	Inmunodeficiencia congénita
3	1a	M	Desnutrición G III. SMA	Desnutrición primaria
4	8m	M	Desnutrición G III. SMA	Inmunodeficiencia. Genopatía
5	1a 10m	M	Desnutrición G III. SMA	Desnutrición primaria
6	1a	M	Desnutrición G III. Diarrea prolongada	Desnutrición primaria
7	1a 6m	M	Desnutrición G II. Diarrea crónica	Parasitosis. Giardiasis
8	23a	M	Talla baja. Diarrea crónica	Enfermedad celíaca probable*
9	1a 7m	M	Desnutrición G II. SMA	Desnutrición primaria. Giardiasis
10	11m	F	Desnutrición G III. SMA	Desnutrición primaria
11	4a 6m	M	Enfermedad celíaca reactivada. Talla baja	Enfermedad celíaca
12	8m	M	Desnutrición G III. ITU a repetición	Mallformación urinaria
13	10m	M	Desnutrición G III. SMA	Desnutrición primaria
14	2a 6m	F	Enfermedad celíaca en tratamiento	Enfermedad celíaca
15	1a 6m	F	Diarrea crónica	Giardiasis
16	1a 5m	F	Desnutrición G III. Diarrea crónica	Enfermedad celíaca probable*
17	10 m	F	Desnutrición G III. Diarrea crónica	Enfermedad celíaca probable*
18	1a	F	Desnutrición G III. SMA	Enfermedad celíaca probable*
19	1a	F	Desnutrición G II. Retardo psicomotor	Enfermedad celíaca probable*
20	1a	F	Desnutrición G III. SMA	Enfermedad celíaca probable*
21	1a	F	Desnutrición G II. SMA	Desnutrición primaria
22	6a	F	Desnutrición G II. SMA	Enfermedad celíaca probable*
23	1a	M	Desnutrición G II. Diarrea crónica	Enfermedad celíaca probable*

\* : Primera biopsia intestinal. F: femenino. M: masculino. En edad a: años y m: meses. SMA: síndrome de malabsorción G: grado ITU: infección tracto urinario.

que sólo contaban con una biopsia intestinal), dos parasitosis y tres otras enfermedades.

En la tabla 2 se muestran los diagnósticos histopatológicos formulados por cada uno de los observadores. Las columnas incluyen el diagnóstico de cada caso, expresado según categorías numéricas descritas al pie de la tabla. En seis casos con atrofia subtotal de la mucosa intestinal (casos 8, 11, 16, 17, 19 y 20) se observó total acuerdo entre los cuatro observadores. En otros dos casos con alteración significativa de la arquitectura (casos 18 y 22) existió algún desacuerdo sobre su magnitud. Por otro lado, en aquellos casos con alteraciones menores de la arquitectura mucosa se encontró sólo una concordancia de los cuatro observadores, sobre la intensidad de los cambios (caso 23). Finalmente, en otros dos casos (3 y 15) existió acuerdo en que la biopsia era normal. El análisis estadístico de variabilidad interpersonal revela para cada categoría los si-

guientes valores Kappa: categoría normal: 0,492; atrofia parcial leve: 0,169; atrofia parcial moderada: 0,392; atrofia parcial intensa: 0,171; atrofia subtotal: 0,814. A su vez, el examen estadístico global revela un valor Kappa igual a 0,5254.

En la figura 1 se muestra el valor del índice mucoso en los veintitrés casos. Las muestras 2, 3, 4, 10, 13 y 15 presentaron valores superiores a 3. A su vez, los casos 7, 8, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 mostraron valores inferiores a 1,5. La figura 2 muestra que la relación perímetro/área de las vellosidades, en los casos 2, 3, 4, 9, 10, 13 y 15 se obtuvieron valores por encima de 0,2; concordando con los resultados obtenidos en el índice mucoso, salvo para el caso 9. Asimismo, los casos 7, 8, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 mostraron valores por debajo de 0,1; en el mismo sentido que en el índice mucoso.

El análisis estadístico de las tres variables entre sí, utilizando el coeficiente de Pearson o el de

Tabla 2

Diagnósticos histopatológicos, expresados en categorías de 1 a 5, por cuatro observadores independientes en biopsia de intestino delgado

Caso	Observador			
	Uno	Dos	Tres	Cuatro
1	3	2	2	2
2	2	2	2	1
3	1	1	1	1
4	1	2	1	2
5	1	3	3	3
6	1	3	2	4
7	3	4	1	2
8	5	5	5	5
9	2	1	2	3
10	1	1	2	2
11	5	5	5	5
12	3	3	2	2
13	2	2	3	3
14	1	1	2	2
15	1	1	1	1
16	5	5	5	5
17	5	5	5	5
18	4	5	4	3
19	5	5	5	5
20	5	5	5	5
21	2	4	2	3
22	5	5	4	4
23	3	3	3	3

Categorías diagnósticas: 1 = normal; 2 = atrofia parcial leve; 3 = atrofia parcial moderada; 4 = atrofia parcial intensa; 5 = atrofia subtotal.

Spearman, dio resultados estadísticamente significativos cuando consideramos el índice mucoso y el índice perímetro área entre sí, con valores de 0,8084 y 0,9249, respectivamente, no así cuando consideramos al índice vellosidad espesor total mucosa intestinal.

En la tabla 3 se realizó ejercicio teórico acerca del papel que pudiera ejercer la morfometría en la valoración de las modificaciones arquitecturales de la mucosa de intestino delgado. La segunda columna incluye los márgenes en que variaron, para cada caso, los diagnósticos que hicieron los cuatro observadores independientes con microscopía de luz convencional. En la tercera columna se colocó el grado de alteración de la arquitectura de la mucosa según los valores encontrados para los valores morfométricos,

donde la categoría A correspondió a aquel caso con un índice mucoso mayor o igual a 3 y, o, un índice perímetro área mayor o igual a 0,2. La categoría C incluye casos con índice mucoso menor o igual a 1,5 y, o, un índice perímetro área menor o igual a 0,1. La categoría B contó con valores intermedios. Finalmente, la columna de diagnóstico final implicó una valoración conjunta de los valores morfométricos más el examen microscópico de luz convencional. Los casos de mayor dificultad diagnóstica fueron aquellos con lesión morfométrica intermedia.

### Comentario

En Chile la diarrea crónica en edad infantil con o sin síndrome de malabsorción obedece fundamentalmente a enfermedad celíaca, enteroparasitosis<sup>15</sup> y diarrea crónica inespecífica. Hay diversas entidades nosológicas capaces de modificar la arquitectura intestinal. Sin embargo, en la enfermedad celíaca es donde reside quizás la mayor importancia de una adecuada interpretación del aspecto de la biopsia intestinal, de tal manera que cualquier alteración pueda ser detectada en forma confiable. En este caso se trata de conseguir mayor precisión y sensibilidad en la valoración de cambios estructurales detectables en la biopsia de intestino delgado. El análisis estadístico de las variaciones interpersonales en el diagnóstico de muestras de mucosa de intestino delgado, según las cinco categorías clásicas, señala que la reproductibilidad es mala en la categoría de atrofas parciales, moderadamente buena cuando se trata de biopsias normales y muy buena en las muestras con atrofia subtotal de la mucosa intestinal.

La utilidad y vigencia de la valoración cuantitativa de cambios geométricos de la mucosa examinada ya ha sido suficientemente demostrada por otros autores, tanto en la exactitud o precisión como en su sensibilidad<sup>3-11</sup>. Además, destaca el alto valor de los métodos cuantitativos en el seguimiento de un paciente<sup>4</sup>. Diversos autores han utilizado el método estereológico descrito por Dunnill y Whitehead<sup>3, 4, 7, 8, 10</sup>, el cual, en forma indirecta, evalúa la disminución de la superficie mucosa y el grado de tumefacción de la lámina propia. En ellos se aprecia buena reproductibilidad y sensibilidad en definir diferentes grados de alteración de la arquitectura de la mucosa intesti-

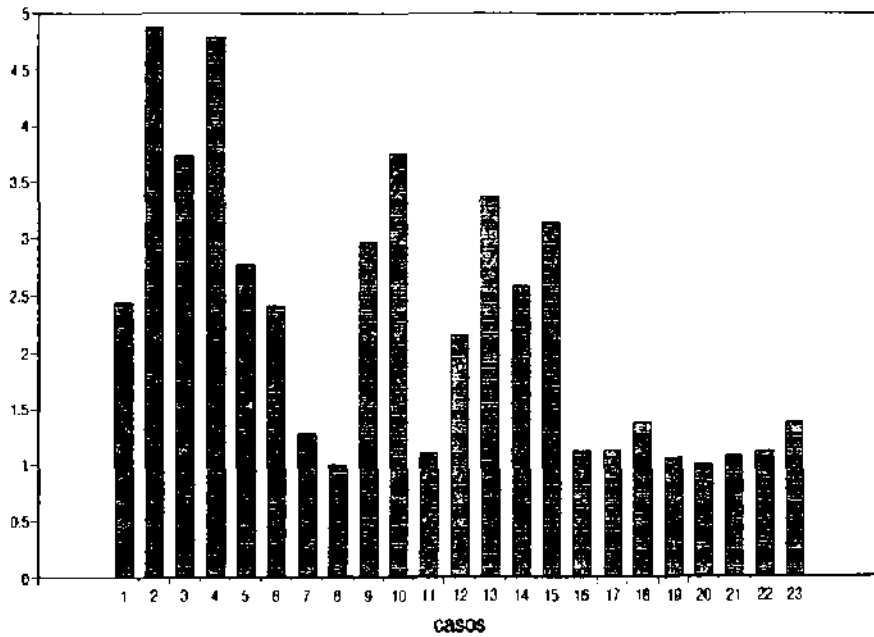


Figura 1: Índice mucoso en la biopsia de intestino delgado de los 23 pacientes descritos en la tabla 1.

nal<sup>3, 4, 7, 8, 10</sup>. Por otro lado, otros autores han informado sobre el alto grado de reproducibilidad y sensibilidad de los métodos digitales en el estudio cuantitativo de biopsias de intestino delgado<sup>6, 7, 11</sup>, cuyo inconveniente es la utilización de equipos caros. Nuestra experiencia se basa en equipos de muy bajo coste, correspondientes a instrumentos cartográficos que se operan sobre fotografías en blanco y negro de bajo aumento microscópico (x 100).

Es obvia la dificultad en la interpretación histopatología de especímenes de intestino delgado. Luego, toda vez que ello sea posible, se debería incorporar algún método que permita objetivar de alguna manera la alteración geométrica de dicha mucosa, recordando que para que un método cuantitativo sea válido, éste debe ser exacto, reproducible y definir rangos normales en forma adecuada.

Referente a la técnica empleada, cabe señalar como un elemento de primordial importancia conocer la escala de la fotografía empleada en las mediciones, de tal manera de poder transformar los valores relativos que entregan estos instrumentos al sistema métrico decimal. Ello es posible al contar con algún elemento que permita conocer la distancia real en una microfotografía,

lo cual se puede lograr con fotografía de una regla decamicrómetrada con idéntica magnificación y ampliación. En este punto abordamos el segundo elemento de importancia: la ampliación fotográfica de los negativos debe controlar en forma rigurosa la distancia focal (constante), de tal manera de obtener fotografías comparables entre sí. Sólo estos dos elementos podrán permitir calcular la escala de la fotografías, que resulta del cociente de la distancia de la foto por la distancia real.

La literatura muestra invariablemente la mayor confiabilidad que otorgan los métodos cuantitativos por sobre la observación e interpretación microscópica aislada. Tanto éstos como nuestros resultados muestran la mala reproducibilidad de la observación subjetiva. En nuestros valores Kappa encontramos concordancia por encima del azar en todas las categorías. Sin embargo, ella sólo alcanza valores aceptables para aquellos casos de más fácil diagnóstico, tal como la atrofia subtotal, siendo mala para las biopsias normales y las atrofas parciales. En este último aspecto, llama la atención que, a diferencia de otros autores, la categoría normal alcanzó un menor grado de concordancia que la atrofia subtotal. Una posible explicación podría residir en dife-

Tabla 3

Resumen de modificaciones en diagnóstico histopatológico de biopsia de intestino delgado, de acuerdo a criterios morfológicos y morfométrico

Caso	Diagnóstico histopatológico inicial (*)	Diagnóstico morfométrico (**)	Diagnóstico final (***)
1	2 a 3	B	III
3	1 a 2	A	I
3	1	A	I
4	1 a 2	A	I
5	1 a 3	B	II
6	1 a 4	B	III
7	1 a 4	C	IV
8	5	C	IV
9	1 a 3	A	II
10	1 a 2	A	I
11	5	C	IV
12	2 a 3	B	III
13	1 a 2	A	I
14	1	A	I
15	1	B	II
16	5	C	IV
17	4 a 5	C	IV
18	3 a 5	C	IV
19	5	C	IV
20	5	C	IV
21	2 a 4	C	IV
22	4 a 5	C	IV
23	3	C	IV

(\*) : Márgenes de variación de las categorías de lesión histopatológica diagnosticadas por cuatro observadores independientes: 1 = normal; 2 = atrofia parcial leve; 3 = atrofia parcial moderada; 4 = atrofia parcial intensa; 5 = atrofia subtotal.

(\*\*) : Diagnóstico morfométrico considerando valores del índice mucoso y del índice perímetro/área (ver texto). A: índice mucoso  $\geq 3$ , índice perímetro/área  $\geq 0,2$ ; B: índices intermedios; C: índice mucoso  $\leq 1,5$ , perímetro/área  $\leq 0,1$ .

(\*\*\*) : Definición de categorías en escala I al IV.

rencias presentes en la arquitectura normal de la mucosa intestinal de nuestra población, al compararla con la publicada por autores de países templados y de alto nivel económico, lo cual podría influir en la interpretación de los diferentes observadores. Ello ya ha sido reportado por autores desde países tropicales, atribuyendo estas diferencias a modificaciones en la colonización bacteriana, hábitos dietéticos, infestación parasitaria, etc.<sup>16-18</sup>.

El objetivo actual de nuestros esfuerzos se dirige a subsanar dos elementos fundamentales. Uno es el obtener un grupo control adecuado, en

particular si consideramos las diferencias geográficas<sup>15-17</sup>. En segundo término, deseamos contar en estos mismos casos con un estándar que nos indique el grado de precisión o exactitud de nuestras mediciones, que parecen adecuadas, ya que en ninguna oportunidad se encontraron variaciones superiores a 5% entre tres operadores independientes. Luego, sólo restaría evaluar la sensibilidad de los instrumentos utilizados, lo cual dependerá de la oportunidad de poder contar con la medición para los mismos casos a través de instrumentos tales como los de morfometría digital.

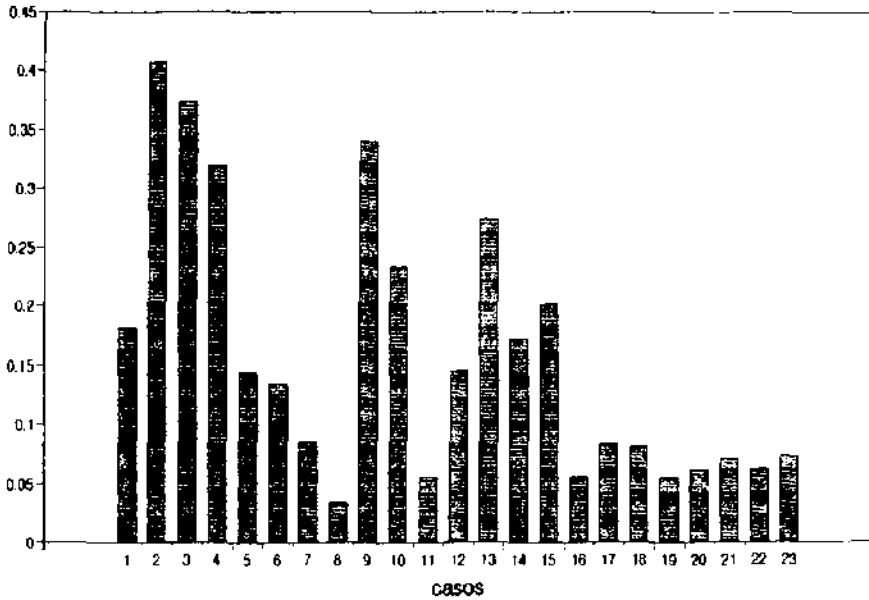


Figura 2: Índice perímetro vellosidades área de lámina propia del intestino delgado en las biopsias intestinales de los 23 pacientes descritos en la tabla 1.

Al comparar los hallazgos histopatológicos finales con los antecedentes clínicos de la tabla 3, cabe señalar que el caso 14 registró valores normales al tratarse de un paciente sometido a tratamiento dietético adecuado por tiempo prolongado (segunda biopsia). Por otro lado, la revisión morfométrica de los casos 1, 6, 7, 12 y 21 muestra discordancia entre el diagnóstico clínico "final" y los grados III (casos 1, 6 y 12) o IV (casos 7 y 21) de la alteración histopatológica descrita, lo que ha llevado a sugerir al clínico seguimiento de los pacientes.

El método descrito parece capaz de medir áreas y perímetros irregulares, los que a través de la obtención de la escala real de una fotografía en blanco y negro nos permite transformar las mediciones a sistema métrico decimal. A pesar de lo planteado más arriba, las medidas e índices determinados han demostrado relación con el grado de aplanamiento de la mucosa estudiada. El método así planteado, por su sencillez, ha permitido su uso rutinario en cada uno de los casos siguientes al grupo actualmente presentado, complementando de este modo el enfoque diagnóstico en este tipo de material de biopsia.

## Resumen

Dentro del estudio clínico de pacientes con malabsorción intestinal se considera la alternativa de practicar una biopsia de intestino delgado. Según algunos autores, el examen histopatológico implica variabilidad interpersonal e intrapersonal, lo cual se corregiría al efectuar estudios morfométricos. En nuestro estudio se muestra el uso de instrumentos de cartografía (curvímetro y planímetro) en la medición de áreas y perímetros, más el uso de índices matemáticos que permiten reagrupar a las biopsias y pacientes en grados diversos de aplanamiento vellositario. Asimismo, los resultados permitieron sugerir tres categorías para el índice mucoso (mayor o igual que 3, de 1,6 a 2,9 y menor o igual a 1,5) y tres para el índice perímetro área (mayor o igual a 0,2 de 0,11 a 0,19 y menor o igual a 0,1), con concordancia estadísticamente significativa (coeficiente de Pearson de 0,8084). El análisis morfométrico permitió detectar pacientes en cuya biopsia el grado de alteración era superior al originalmente descrito. Finalmente, se muestra el grado de variabilidad interpersonal del examen de la biopsia con microscopía de luz con-

vencional, con valor Kappa global igual a 0,5254 (desde 0,169 para el grado atrofia parcial leve hasta 0,814 para atrofia subtotal). El interés reside en el costo de instalación y funcionamiento de esta técnica, la cual se ubica muy por debajo de los instrumentos tradicionales de morfometría digital.

(Palabras clave: mucosa intestinal, biopsia, microscopía, histología, técnicas histológicas, enfermedad celíaca.)

### Referencias

1. Kirberg B, Latorre J, Pavés G et al.: Biopsia endoscópica del yeyuno. Rev Chil Pediatr 1986; 57: 31-34.
2. Perera D, Weinstein W, Rubin C: Small intestinal biopsy. Hum Pathol 1975; 6: 157-217.
3. Corazza G, Bonvicini F, Frazzoni M et al.: Observer variations in assessment of jejunal biopsy specimens. A comparison between subjective criteria and morphometric measurement. Gastroenterol 1982; 83: 1217-1222.
4. Risdon R, Keeling J: Quantitation of the histological changes found in small intestinal biopsy specimens from children with suspected coeliac disease. Gut 1974; 15: 9-18.
5. Penna F, Hill I, Kingston D et al.: Jejunal mucosal morphometry in children with and without gut symptoms and in normal adults. J Clin Pathol 1981; 34: 386-392.
6. Slavin G, Sowter C, Robertson K et al.: Measurement in jejunal biopsies by computer-aided microscopy. J Clin Pathol 1980; 33: 254-261.
7. Corazza G, Frazzoni M, Dixon M, Gasbarrini G: Quantitative assessment of the mucosal architecture of jejunal biopsy specimens: a comparison between linear measurement, stereology, and computer aided microscopy. J Clin Pathol 1985; 38: 765-770.
8. Wright S, Tomkins A: Quantitative histology in giardiasis. J Clin Pathol 1978; 31: 712-716.
9. Meinhard E, Wadbrook D, Risdon R: Computer card morphometry of jejunal biopsies in childhood coeliac disease. J Clin Pathol 1975; 28: 85-93.
10. Dunnill M, Whitehead R: A method for the quantitation of small intestinal biopsy specimens. J Clin Pathol 1972; 25: 243-246.
11. Tulloh E, Baylis J, Chaltacombe D: Automated analysis of morphological change in the duodenal mucosa of children with coeliac disease. Arch Dis Child 1981; 56: 860-863.
12. Koran L: The reliability of clinical methods, data and judgment (I part). N Engl J Med 1975; 293: 642-646.
13. Koran L: The reliability of clinical methods, data and judgment (II part). N Engl J Med 1975; 293: 695-701.
14. Spitzer R, Fleiss J: A re-analysis of the reliability of psychiatric diagnosis. Brit J Psychiat 1974; 125: 341-347.
15. Guiraldes E, Gutiérrez T, Bancalari A et al.: Causas de diarrea crónica infantil. Rev Chil Pediatr 1985; 56: 418-421.
16. Cook G, Kajubi S, Lee F: Jejunal morphology of the African in Uganda. J Pathol 1969; 98: 157-169.
17. Baker S: Geographical variations in the morphology of the small intestinal mucosa in apparently healthy individuals. Path Microbiol 1973; 39: 222-237.
18. Bennett M, Sachdev G, Jewell D, Anand B: Jejunal mucosal morphology in healthy north Indian subjects. J Clin Pathol 1985; 38: 368-371.