



VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005

“Comportamiento del volumen nuclear y del infiltrado inflamatorio en las Hepatitis viral aguda y Hepatitis crónica. Hospital Prov. Doc. V.I.Lenin. Holguín”

Dra: Nancy Ríos Hidalgo*, **Dra: Lourdes Rodríguez Ramírez****, **Dra: Elizabeth Leyva Sánchez***, **Dr. Pedro Díaz Rojas***

* Facultad de Ciencias Médicas "Mariana Grajales Coello" Holguín CUBA

** Hospital Prov. Doc. V.I.Lenin Holguín CUBA

Resumen

El presente trabajo se realizó a partir de 20 muestras de tejido hepático obtenidas de pacientes portadores de hepatitis viral aguda (10) y hepatitis crónica (10) provenientes del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Docente V.I. Lenin.

Se determinó el volumen nuclear de los hepatocitos y la densidad del infiltrado inflamatorio en las tres zonas del lobulillo hepático clásico en cada muestra. Los resultados mostraron que los mayores valores del volumen nuclear se encuentran en la zona intermedia en la hepatitis viral aguda y en la zona central en la hepatitis crónica.

El comportamiento del infiltrado inflamatorio fue semejante en ambos tipos de hepatitis, encontrándose los mayores valores en la zona portal. Se encontraron diferencias altamente significativas al comparar los valores de las variables estudiadas a nivel de la zona intermedia y central en ambas enfermedades.

email: nancy@cristal.hlg.sld.cu

Introducción

El Hígado es uno de los órganos que con mayor frecuencia sufre alteraciones y posee una enorme capacidad de reserva y de regeneración. Cuando el resto del parénquima hepático es normal, una persona puede sobrevivir tras la ablación de alrededor del 80 % de su hígado. Desde el punto de vista de la circulación es un órgano menos oxigenado que el corazón, cerebro, riñón, ya que aproximadamente el 70 % de la sangre viene de la vena porta. (1-6)

En las hepatitis tanto viral aguda como crónica se observan muchas veces lesiones histológicas que son semejantes principalmente las referentes a las lesiones de hepatocitos, ya que se pueden encontrar necrosis focales, parcelares y en puentes en ambas enfermedades y el infiltrado inflamatorio linfomonocitario periportal fundamentalmente, es un signo histológico que también puede estar presente en los dos tipos de hepatitis; por ello cuando no existe bien definido el tiempo de evolución de la enfermedad desde el punto de vista clínico resulta en ocasiones difícil el diagnóstico anatomopatológico. (7-17)

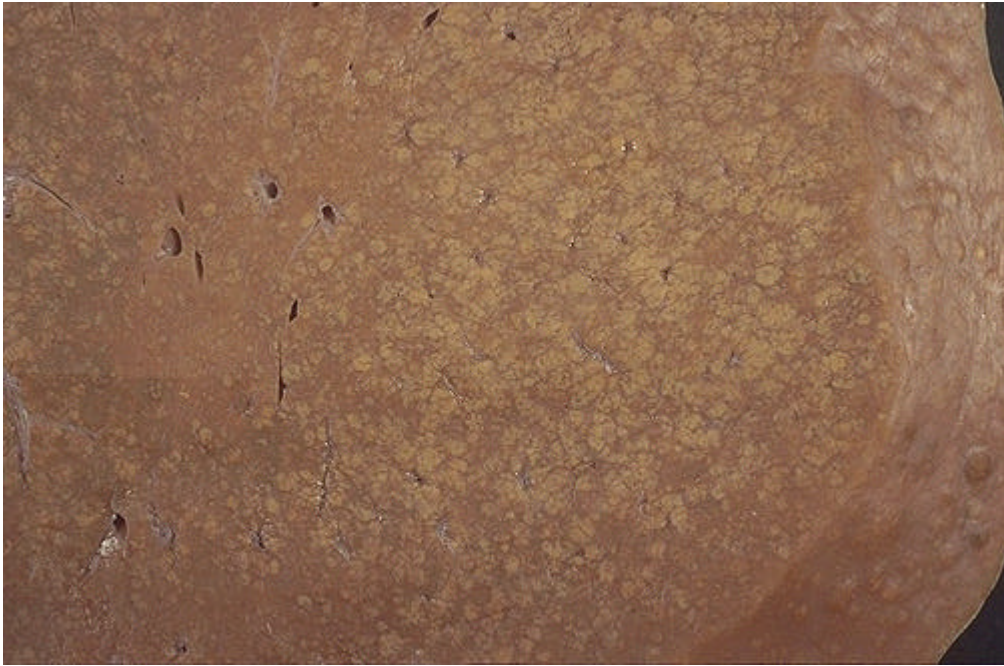
Las lesiones pueden variar de intensidad incluso en zonas diferentes de una misma biopsia hepática, lo que se hace aún más complejo cuando la muestra se trata de un cilindro hepático, el que representa alrededor 1/50,000 del parénquima. (5,6)

Todo esto puede llevar a diagnósticos diferentes entre patólogos, interpretaciones desacertadas, evaluaciones pronosticas en ocasiones erradas, unas veces por exceso y otras por defecto, producto del criterio subjetivo del anatomopatólogo; el cual aunque acostumbre a efectuar una descripción histológica previa de la muestra examinada para llegar a conclusión diagnóstica, siempre tendrá en su contra que la evaluación es del tipo cualitativo y normalmente no se cuantifica el grado de lesión, por lo que a veces las biopsias no son del todo concluyente o aportan insuficientes parámetros para que el médico de asistencia tome una conducta adecuada con el paciente.

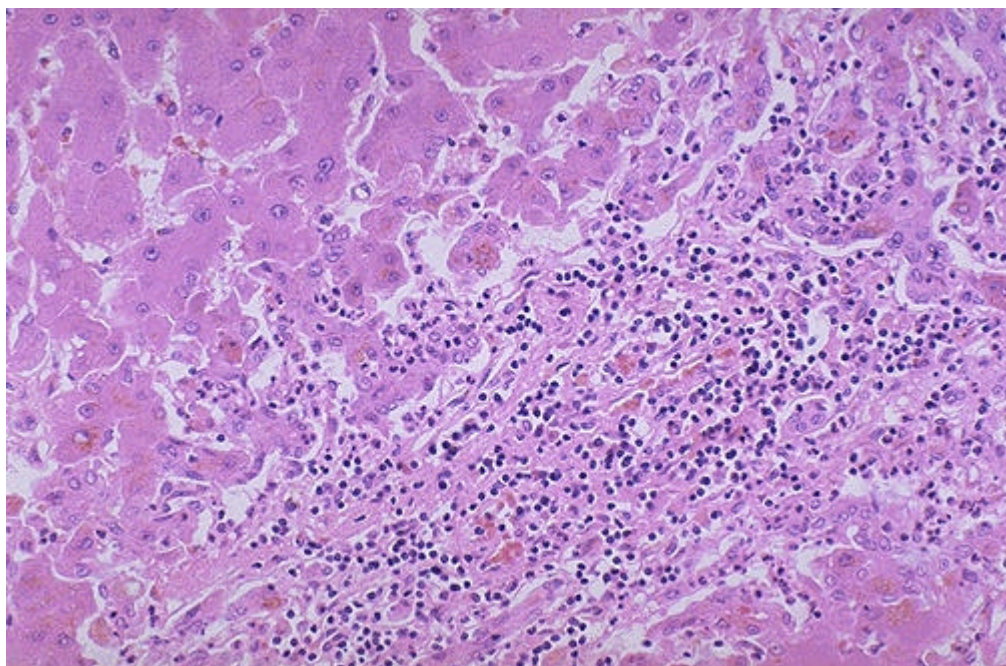
Teniendo en cuenta que actualmente tenemos la existencia de la Estereología y la Morfometría en el campo de la

Microscopia, donde a través de la imagen plana del microscopio y diversos tipos de testajes, técnicas y fórmulas matemáticas se obtienen indicadores de estructuras tridimensionales a nivel de los tejidos, existe la posibilidad de evaluar la biopsia de forma cuantitativa, lo que por supuesto resulta más beneficioso para un diagnóstico más certero y completo, para una adecuada evaluación pronóstica y conducta futura con el caso. (18-40)

Resultará indudablemente útil la aplicación de esos métodos en el diagnóstico de una biopsia hepática ya que permitirá a través de evaluaciones cuantitativas perfeccionar la calidad de los diagnósticos anatomopatológicos, seleccionar con más certeza la conducta terapéutica y evaluar con más rigor la evolución de la enfermedad y efectuar un pronóstico de la misma en el paciente. Por ello es que nos ha motivado la realización de esta investigación.



Hepatitis viral aguda - Hígado con múltiples áreas de necrosis y colapso en una Hepatitis viral aguda



Hepatitis por virus B - Necrosis en "carcomido de ratón" (picemeal necrosis o necrosis parcelar) del espacio porta con abundante infiltrado inflamatorio linfomonocitario en una Hepatitis por virus B

Material y Métodos

El presente trabajo es un estudio de serie de casos de 10 pacientes con el diagnóstico de hepatitis crónicas y 10 pacientes con el diagnóstico de hepatitis viral aguda.

Se realiza a partir de los cilindros hepáticos provenientes de biopsias recibidas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Docente "V. I. Lenin".

Se excluyeron de esta investigación los cilindros hepáticos que tenían menos de dos espacios portas.

Todas las muestras se procesaron por la técnica clásica de la parafina. Se realizaron cortes de aproximadamente 6 a 8 micrómetros los que se colorearon con hematoxilina y eosina bajo control de pH.

Se efectuó el diagnóstico cualitativo de los mismos.

Se observaron las preparaciones histológicas, escogiendo zonas alrededor del espacio porta, en la zona intermedia de la vena central, de esa forma se seleccionaron dos espacios porta, dos venas centrales y dos zonas medias de cada biopsia y se seleccionaron cinco zonas de cada una de estas estructuras realizándose tantas mediciones como la imagen lo permitió con un sistema morfométrico denominado Computer Assisted Morpho Stereologic System Using Digital Image (COMSDI – PLUS) diseñado en nuestra Facultad soportado en una microcomputadora IBM (USA, 1985) con tarjeta digitalizadora Eye Graber (USA, 1990) acoplada con un monitor multisincrónico Emerson (Sub Corea 1990) que recoge las imágenes a través de un microscopio Olympus (Japón 1985) con cámara de televisión Koyo (Japón, 1990), se procedió a realizar las siguientes opciones apoyados con un mouse Genius (Taiwan, 1990). (40)

1. Volumen nuclear de hepatocitos: Se utilizó la fórmula de Palkovits II, trabajando la preparación histológica en inmersión para ello utilizando el COMSDI PLUS.

Se midieron todos los núcleos que aparecían en la pantalla aplicando luego la fórmula de:
Volumen nuclear absoluto según Palkovits:

$$V = 1.04 \cdot (ab) \cdot ab$$

a = diámetro mayor
b = diámetro menor

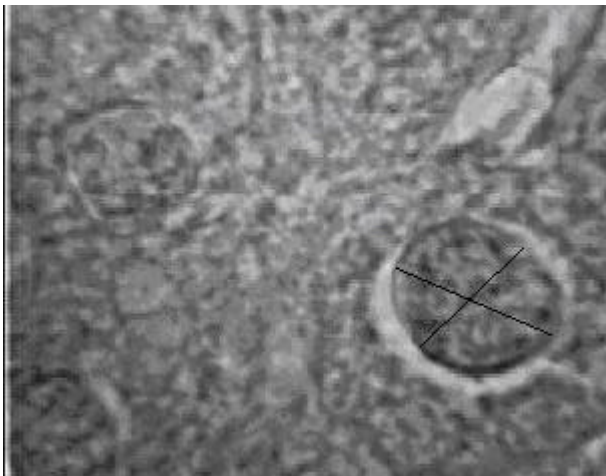
2. Densidad del infiltrado inflamatorio. Se utiliza el COMSDIPLUS trabajando la preparación histológica en inmersión y con la opción de conteo se leyeron todas las células que aparecieron en la imagen digitalizada.

Se determinó el valor promedio, la desviación standard, coeficiente de variación, análisis de varianza, valor crítico de Tukey y comparación entre medias para los indicadores estudiados. Este procesamiento se llevó a efecto con la ayuda del paquete estadístico. SYSTAT versión 3.0 (España 1986) en un microprocesador marca IBM de 640 Kb de memoria. (41)

Los resultados se muestran en cuadros y gráficos.



COMSDI - Computer Asisted Morfho-Stereologic System Using Digital Image



Célula hepática con su núcleo - Diámetro mayor y menor del núcleo para el cálculo del Volúmen nuclear del hepatocito

Cuadros

CUADRO 1. Volumen nuclear en pacientes con Hepatitis Viral Aguda.

Area del Lobulillo	Media	Desv. Estándar	Coef. Variación
Vena central	608.56	283.45	46.576
Zona intermedia	626.04	267.16	42.675
Espacio porta	514.52	215.83	41.949

CUADRO 2. Análisis de varianza del volumen nuclear.

Fuente	GL	Cuadrado medio	Suma de cuadrados	F	Prob.
Entre grupos	2	798855	1597710	11.85	0.0000
Dentro	714	67393.2	4.812 E+07		

CUADRO 3. Comparación entre medias.

Variable	Media	Grupos Homogéneos
Vena central	608.56	I
Zona intermedia	626.04	I
Espacio porta	514.52	..I

Valor crítico de Tukey para $p=$ /menor 0.05 = 3.314

CUADRO 4. Densidad de infiltrado inflamatorio en pacientes con Hepatitis Viral Aguda.

Area del lobulillo	Media	Desv. Estándar	Coef. Variación
Vena central	6.2264	10.063	161.61
Zona intermedia	4.6000	6.0618	131.78
Espacio porta	30.2640	16.405	54.206

CUADRO 5. Análisis de varianza de la densidad de infiltrado inflamatorio.

Fuente	GL	Cuadrado medio	Suma de cuadrados	F	Prob.
Entre grupos	2	10596.9	21198.8	75.13	0.0000
Dentro	148	141.057	20876.4		

CUADRO 6. Comparación entre medias.

Variable	Media	Grupos Homogéneos
Vena central	6.2264	..I
Zona intermedia	4.6000	..I
Espacio porta	30.2640	I

Valor crítico de Tukey para $p=$ /menor 0.005 = 3.314

CUADRO 7. Volumen nuclear en pacientes con Hepatitis Crónica.

Area del lobulillo	Media	Desv. Estándar	Coef. Variación
Vena central	1204.1	3705.5	307.75
Zona intermedia	623.81	376.81	60.406
Espacio porta	504.76	236.33	46.820

CUADRO 8. Análisis de varianza del volumen nuclear.

Fuente	GL	Cuadrado medio	Suma de cuadrados	F	Prob.
--------	----	----------------	-------------------	---	-------

Entre grupos	2	3.615 E+07	7.231 E+07	6.66	0.0015
Dentro	771	5429420	4.186 E+09		

CUADRO 9. Comparación entre medias

Variable	Media	Grupos Homogéneos
Vena central	1204.1	I
Zona intermedia	623.81	..I
Espacio portal	504.76	..I

Valor crítico de Tukey para $p = /$ menor 0.05 = 3.314

CUADRO 10. Densidad de infiltrado inflamatorio en pacientes con Hepatitis Crónica.

Area del lobulillo	Media	Desv. Estándar	Coef. Variación
Vena central	0.0833	0.3472	416.67
Zona intermedia	0.2292	1.1893	518.97
Espacio porta	42.167	16.860	39.985

CUADRO 11. Análisis de varianza de la densidad de infiltrado inflamatorio.

Fuente	Gl	Cuadrado medio	Suma de Cuadrados	F	Prob.
Entre grupo	2	28238.3	56476.5	296.41	0.0000
Dentro	141	95.2682	13432.8		

CUADRO 12. Comparación entre medias.

Variable	Media	Grupos Homogéneos
Vena central	0.0833	..I
Zona intermedia	0.2292	..I
Espacio porta	42.167	I

Valor crítico de Tukey para $p = /$ menor 0.05 = 3.314

CUADRO 13. Volumen nuclear. Zona intermedia. Pacientes con Hepatitis Viral Aguda y Crónica.

Variable	Media	Desv. Estándar
Hepatitis Viral Aguda	626.04	267.16
Hepatitis Crónica	623.81	376.82

Fuente: Datos del autor para $F = 1.99$ $p = 0.001$

CUADRO 14. Volumen nuclear. Vena central. Pacientes con Hepatitis Viral Aguda y Crónica.

Variable	Media	Desv. Estándar
Hepatitis Viral Aguda	608.56	283.45
Hepatitis Crónica	1204.1	3705.5

Fuente: Datos del autor para $F = 170.90$ $p = 0.0001$

CUADRO 15. Volumen nuclear. Zona portal. Pacientes con Hepatitis Viral Aguda y Crónica.

Variable	Media	Desv. Estándar
Hepatitis Viral Aguda	514.52	215.83
Hepatitis Crónica	504.76	296.93

Fuente: Datos del autor para $F = 1.20$ $p = 0.1107$

CUADRO 16. Infiltrado inflamatorio. Zona intermedia. Pacientes con Hepatitis Viral Aguda y Crónica.

Variable	Media	Desv. Estándar
Hepatitis Viral Aguda	4.2653	5.8764
Hepatitis Crónica	0.2292	1.1893

Fuente: Datos del autor para $F = 24.41$ $p = 0.0000$

CUADRO 17. Infiltrado inflamatorio. Zona central. Pacientes con Hepatitis Viral Aguda y Crónica.

Variable	Media	Desv. Estándar
Hepatitis Viral Aguda	6.2264	10.063
Hepatitis Crónica	0.1087	0.3788

Fuente: Datos del autor para $F = 1.06$ $p = 0.4222$

CUADRO 18. Infiltrado inflamatorio. Zona portal. Pacientes con Hepatitis Viral Aguda y Crónica.

Variable	Media	Desv. Estándar
Hepatitis Viral Aguda	30.264	16.405
Hepatitis Crónica	42.167	16.860

Fuente: Datos del autor para $F = 1.06$ $p = 0.4222$

Análisis y Discusión de los resultados

En nuestro estudio se obtuvieron los siguientes resultados referentes a los casos de **Hepatitis Viral Aguda**:

En el cuadro no 1 se puede apreciar que la mayor media del volumen nuclear se encuentra en la zona intermedia (626,04) y la menor en la zona periportal (514,52), lo cual consideramos está en relación con la diferencia de irrigación de estas zonas, ya que el área portal es la mejor irrigada, los nutrientes llegan con mejor calidad y los fenómenos de división celular (en los cuales el núcleo juega un papel fundamental) son más expresados en esta área debido a la citogénesis, por otro lado hacia la zona intermedia el metabolismo celular es mayor, la actividad nuclear se incrementa y por tanto el volumen del mismo, expresado en la mejor diferenciación de las células, además se conoce que los hepatocitos en su ciclo de vida se desplazan hacia la vena central que es la zona menos irrigada y a medida que esto ocurre los signos de muerte celular se van haciendo más evidentes hasta que mueren y mucho autores describen que caen en la misma vena, por otro lado está comprobado que los sitios de regeneración hepática son los que están cerca de la vena centrolobulillar en los procesos patológicos. (1,2,4,5)

En el cuadro No 2 se muestra con el análisis de varianza que al comparar los resultados obtenidos de los volúmenes nucleares en las diferentes áreas del lobulillo hepático hay diferencias significativas, pero cuando aplicamos el test de Tuckey como una prueba a posterior para comparar las medias comprobamos que hay diferencias altamente significativas entre la zona intermedia y central respecto al espacio porta (cuadro no 3).

En el cuadro No 4 se presentan los resultados de la densidad del infiltrado inflamatorio donde la mayor media se encuentra en la zona periportal, lo cual explicamos sea producto de que los fenómenos vasculares existentes en el proceso inflamatorio ocurren primero en esta zona, por ser la más y mejor irrigada y por ello la mayor cantidad de leucocitos se acumulará aquí.(1,2,4)

En el cuadro No 5 se muestra con el análisis de la varianza que al comparar los resultados obtenidos de las densidades de los infiltrados inflamatorios en las diferentes áreas del lobulillo hay diferencias significativas, pero cuando aplicamos el test de Tuckey como una prueba a posterior para comparar las medias comprobamos que sólo hay diferencia altamente significativas entre la zona periportal y el resto de las áreas (cuadro No 6).

Al analizar las biopsias de **Hepatitis Crónica** se observa:

En el cuadro no 7 la mayor media del volumen nuclear se encuentra en la zona central (1204,1) y la menor en la zona periportal (504,76) lo cual consideramos sea debido a la diferencia de irrigación en esas áreas, al igual que en los procesos agudos y además a que en la etapa de cronicidad los hepatocitos producto de la capacidad de regeneración del hígado, se regeneran en los sitios cercanos a la vena centrolobulillar donde vamos a encontrar células poliploides de núcleos de gran tamaño debido a la necesidad de recuperación del órgano, aunque normalmente esta zona regenerativa en órganos sanos se localiza en las áreas periportales o citogenéticas. Conocemos además que los hepatocitos se desplazan en su ciclo de vida hacia la vena central y al acercarse al final de su vida sufren hipertrofia e hiperplasia celular lo que naturalmente incluye al núcleo, lo que justifica también la presencia de los valores altos del volumen nuclear a este nivel. (1,2,4,5,)

En el cuadro No 8 se muestra con el análisis de varianza que al comparar los resultados obtenidos de los volúmenes nucleares en las diferentes áreas del lobulillo hay diferencias significativas, pero cuando aplicamos el test de tuckey como una prueba a posterior para comparar las medias comprobamos que solo hay diferencia altamente significativa entre la zona pericentrolobulillar y el resto de las áreas (cuadro no 9).

Al analizar la densidad del infiltrado inflamatorio se encuentra en el cuadro no 10 que la mayor media se observa en la zona periportal (42, 16), lo cual explicamos por la mayor cantidad de irrigación de la zona y ser además, en el caso de las hepatitis crónicas un proceso inflamatorio por lo regular activo.

En el cuadro no 11 se muestra con el análisis de la varianza que al comparar los resultados obtenidos de las densidades de los infiltrado inflamatorios en las diferentes áreas del lobulillo hay diferencias significativas, pero cuando aplicamos el test de Tuckey como una prueba a posteriori para comparar las medias comprobamos que solo hay diferencia altamente significativa entre la zona intermedia y central respecto a la zona porta. (cuadro no 12).

Después de analizadas las biopsias de los casos de **hepatitis viral aguda y hepatitis crónica** individualmente, se estableció una comparación entre los diferentes indicadores estudiados y su comportamiento en ambas enfermedades y los resultados son como siguen:

Referente al volumen nuclear:

En cuadro No 13 se aprecia que aunque las medias son semejantes si existe una diferencia significativa en los valores del volumen nuclear en la zona intermedia entre ambas enfermedades, a nivel de la vena centrolobulillar existe diferencia altamente significativa (cuadro No 14) a diferencia de la zona portal donde no se encontró diferencia significativa (cuadro No 15).

Al analizar la **densidad del infiltrado inflamatorio** encontramos:

En el cuadro No 16 se aprecia que al comparar las medias a nivel de la zona intermedia existen diferencias altamente significativas lo que ocurre igualmente a nivel de la vena central (cuadro No 17) a diferencia de la zona portal donde no hay diferencia significativa (cuadro No 18).

A partir de estos resultados es posible pensar que en la hepatitis aguda el aumento de los valores del volumen nuclear en la zona intermedia se deba a la necesidad de respuesta inmediata de este órgano al proceso patológico a que está siendo sometido, sin embargo al avanzar el proceso hacia la cronicidad se produce una inversión de los valores, incrementándose el volumen alrededor de la vena central, lo que se debe al desplazamiento de los procesos de regeneración e incorporación de las actividad metabólica alta tratando de compensar el daño persistente.

Cuando analizamos el comportamiento de la densidad del infiltrado inflamatorio, se aprecia que en la hepatitis viral aguda todas las zonas del lobulillo hepático clásico responden al proceso inflamatorio, sin embargo en la hepatitis crónica la persistencia del proceso hace que la zona portal sea la máxima responsable del foco inflamatorio.

Conclusiones

1. - El mayor volumen nuclear en la hepatitis viral aguda se muestra en el área intermedia del lobulillo hepático y existen diferencias altamente significativas entre las medias de la zona portal y el resto de las áreas.
2. - El mayor volumen nuclear en la hepatitis crónica se observa en la zona central y existen diferencias altamente significativas entre ella y el resto de las zonas.
3. - La mayor densidad de infiltrado inflamatorio tanto en la hepatitis viral aguda, como en la hepatitis crónica se encuentra en la zona portal y existen diferencias altamente significativas entre dicha zona y el resto de las áreas en ambos casos.
4. - La respuesta inflamatoria tiene un carácter generalizado en la hepatitis viral aguda con mayor predominio en la zona portal, mientras que en la hepatitis crónica el proceso se circunscribe con mayor intensidad en esta última zona.
5. - En la hepatitis viral aguda la mayor actividad metabólica podemos localizarla en la zona intermedia, mientras que en la hepatitis crónica los valores se desplazan hacia la vena central.

Agradecimientos

A las autoridades del Hospital General Provincial Docente "V. I. Lenin" de Holguín por habernos permitido utilizar las biopsias hepáticas seleccionadas de su Departamento de Anatomía Patológica necesarias para realizar nuestro trabajo.

Bibliografía

1. Crawford J M. El hígado y las vías biliares. En: Cotran R S, Kumar V, Collins T. Patología Estructural y Funcional de Robbins. 6 ed. Madrid: Mc. Graw -Hill. Interamericana 2000, 893-905.
2. Rappaport A M. The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc Res.* 1973; 6: 212 -228.
3. Ham A W. Páncreas, Hígado y Vías Biliares. En: Ham A W. Tratado de Histología. 8ed. México: Ed. Interamericana. 1983; 783.
4. Schiff LH. Microanatomía. En: Schiff L H. Enfermedades del Hígado. Ciudad Habana: Ed. Científico- Técnica, 1983; 5-46.
5. Anderson T R. Patología de Muir's. Compendio de Anatomía Patológica y Patología General. 8 ed. La Habana: Editorial Científico Técnica, 1987; 765-836.
6. Rosai J. Patología de Ackerman. 2 ed. La Habana: Ed. Científico-Técnica, 1985; t II: 615-653.
7. Armas Meriño R, Soto Henríquez J R. El espectro creciente de las hepatitis virales. *Bol San Juan de Dios.* 1994, Sep-Oct; 41(5): 208-18.
8. Batts K P, Ludwig J. Chronic Hepatitis: An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995, Dec; 19(12): 409-17.
9. Denk H. Chronic Hepatitis. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1995, 79: 171-6.
10. Czaja A J, Carpenter H A. Sensitivity, specificity and predictability of biopsy interpretation in chronic hepatitis. *Gastroenterology.* 1993, Dec; 105(6): 1824-32.
11. De Groote J. A Classification of chronic hepatitis. *Lancet.* 1968, 2: 626.
12. Gra Oramas B. Curso Nacional de actualización sobre Patología Hepática. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. 1988.
13. Knodell R G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histologica activity no asymptomatic chronic active hepatitis, *Hepatology,* 1981; 1: 431 -438.
14. Diensteng J L, Isselbacher K J. Hepatitis Crónica. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 14 ed. México Ed. Interamericana, 1998; vol II: 1927-1929.
15. Yussoff I F, Molleson L, Torter L, Olyuka J. Liver biopsy in hepatitis: reassessing its role in 2001. *Med J Aust,* 2002, Jun; 76 (2): 89-90.
16. Bellentani S, Tirbelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol.* 2001; 35: 531-7.
17. Rahu S B. Liver biopsy interpretation en chronic hepatitis. *J Inser Med.* 2001; 31(1): 110-3.
18. Cruz Oribe L M, Wetbel E R. Recent stereological methods for cells biology: A brief survey . *Am J. Physiol.* 1990; 258: 148 -156.
19. Brandt Sorensen F. Biology of disease cuantitative analysis of nuclear size for objective malignancy grading : A review with

- emphasis on new unbiased stereological methods. *Lab Inv.* 1992; 66 (1): 4-23.
20. Marcussen N. The double disector: unbiased stereological estimation of the number of particles inside other particles. *J Mic.* 1992; 165 (3): 417-426.
21. Cruz Oribe L M, Howard C V. Estimating the length of a bounded curve in three dimensions using total vertical projections. *J Mic.* 1991; 163 (1): 101-113.
22. Cruz Oribe L M. On the empirical variance of a fractionator estimate. *J Mic.* 1990; 160 (1): 89-85.
23. Gundersen H J. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1988; 96: 379-394.
24. Gundersen H G J. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and paint sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1988; 96: 857-881.
25. Sorensen J B, Bichel P, Jakobser A A. Stereological estimates of nuclear volume in squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its precursors. *Pathol Ana Histopathol.* 1991; 418: 225-223.
26. Nielsen K. The prognostic value of histological grading and mean nuclear volume in human prostatic cancer. *The Prostate.* 1992; 21: 57-61.
27. Schawtz Kopff. B. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J.* 1992; 13: 17-23.
28. Ryde J W, Bushman R J. Morphometry of liver parenchyma in needle biopsy specimens from patients with alcoholic liver diseases. Preliminary variable for the diagnosis and prognostic of cirrhosis. *Mod Pathol.* 1989; 2 (4): 282-389.
29. Collen Y. Stereology and Morphometry in histopathology: Principles of application. *Analyt Quant Cytol Hystol.* 1985; 7 (4): 237-41.
30. Coro Antich R M, Borrajero J. DIGIPAT. Un sistema cubano para morfometría de imágenes. *Patología.* 1996; 34 (1): 9-10.
31. Ríos Hidalgo Nancy. Estudio de los variables fundamentales en el diagnóstico de la hepatitis viral aguda. *Hospital Prov. Doc. V. I. Lenin* 1989. Trabajo presentado en la Jornada XXIV Aniversario del Hospital Prov. V. I. Lenin. Nov, 1989. Holguín.
32. Ríos Hidalgo N, Millán Batista R, Díaz Rojas P, Lorenzo Díaz J. Volumen nuclear relativo y volumen citoplasmático relativo de hepatocitos en biopsias de hígado trasplantado. *Hospital Prov. Doc. V. I. Lenin* 1993. Trabajo presentado en el 1er Taller Territorial de Morfometría. Julio, 1994. Holguín.
33. Ríos Hidalgo N, Díaz Rojas P. Indicadores morfométricos en una serie de casos de hepatitis crónica. *Hosp Prov, Doc. V. I. Lenin* 1999. Trabajo presentado en el IV taller Nacional de Morfometría. Nov, 1999. Holguín.
34. Ríos Hidalgo N, Batista Torres M, Leyva Sánchez E, Díaz Rojas P. Indicadores morfométricos en una serie de casos de hepatitis crónica. *Hosp. Prov. Doc. V. I. Lenin* 2000. Trabajo presentado en el V Taller Nacional de Morfometría. Nov, 2001. Holguín.
35. Leyva Sánchez E, Ríos Hidalgo N, Díaz Rojas P. Indicadores morfométricos en una serie de casos de biopsias hepáticas normales. *Hosp. Prov. Doc. V. I. Lenin* 2000. Trabajo presentado en el V Taller Nacional de Morfometría. Nov, 2001. Holguín.
36. Ríos Hidalgo N, Leyva Sánchez E, Rodríguez Ramírez L, Díaz Rojas P. Volumen nuclear e infiltrado inflamatorio en las hepatitis viral aguda y crónica. *Hosp. Prov. Doc. V. I. Lenin* 2001. Trabajo presentado en la IV Jornada Internacional Cuba Italia de Anatomía Patológica. Feb, 2002. Las Villas.
37. Xu C, Li W. Ultrastructural morphometric studies of fat storing cells in human chronic viral hepatitis. *Zhonghun Bing Li Xue Za Zhi.* 1998, Dec; 27 (6): 416-20.
38. O'Brien M J, Keating N M, Eldering S, Cerda S, Keaveny A P, Afdhal N H, Nunes D P. An assessment of digital image analysis to measure fibrosis in liver biopsy specimens of patients with chronic hepatitis C. *Am Clin Pathol.* 2000, Nov; 114 (5): 712-8.

39. Rubio C. A. Qualitative and quantitative differences between biles ducts in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. J Clin Pathol. 2000, Oct; 53 (10): 765-9.
40. Zaitoun A M, Al Mardini H, Awad S, Ukabami S, Makadisi S, Record C O. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. J Clin Pathol. 2001, Jun; 54 (6): 461-5.
41. Díaz Rojas P A. Sistema morfo-estereológico asistido por la computadora con digitalización de imágenes (COMSDI – PLUS). Trabajo presentado en congreso internacional de Informatica Médica 94/ 1994. Nov. 23-25; La Habana: Sociedad Internacional de Informática Médica, 1994.
42. Ato M. López J J. Fundamentos de estadística con SYSTAT. 1ed. Madrid: RAMA, 1994.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28