



ARTÍCULO ORIGINAL

Indicadores morfométricos del epitelio glandular en enfermedades digestivas

Morphometric indicators of the glandular epithelium in digestive diseases

Yelena Jaime-Carballo¹✉ , Gilberto Lázaro Betancourt-Reyes¹ , Eriel Molina-Jaime² , Liset Hernández-Pérez² , Eliette Padrón-Hidalgo-Gato¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Provincial Oncológico "Marie Curie". Servicio de Mastología. Camagüey, Cuba.

Recibido: 01 de febrero de 2023

Aceptado: 10 de abril de 2023

Publicado: 31 de agosto de 2023

Citar como: Jaime-Carballo Y, Betancourt-Reyes GA, Molina-Jaime E, Hernández-Pérez L, Padrón-Hidalgo-Gato E. Indicadores morfométricos del epitelio glandular en enfermedades digestivas. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2023 [citado: fecha de acceso]; 27(2023): e5910. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5910>

RESUMEN

Introducción: pocos estudios nacionales aportan un conocimiento sólido sobre los indicadores morfométricos del epitelio glandular en las enfermedades digestivas.

Objetivo: analizar los indicadores morfométricos del epitelio glandular en la gastritis crónica, úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico en pacientes de la consulta de gastroenterología del Hospital "Manuel Ascunce Domenech" desde junio 2020 a diciembre 2021.

Métodos: estudio analítico de corte transversal. El universo fue de 72 y la muestra quedó conformada por 60 biopsias mediante un muestreo de tipo no probabilístico. Se determinaron los valores de la altura del epitelio glandular, área glandular, área de la luz glandular y la densidad de área glandular como variables a estudiar durante el período ya mencionado.

Resultados: con relación a la altura del epitelio glandular la prueba de Anova y de Scheffe demostró las principales diferencias en cuanto a la altura del epitelio radican entre el adenocarcinoma gástrico y la gastritis crónica. En cuanto a la media glandular y la del área de la luz glandular las mayores desigualdades están presentes entre las dos enfermedades mencionadas anteriormente, sin tener un igual comportamiento. Sin embargo; entre las medias de la densidad glandular de las tres enfermedades, las principales diferencias fueron entre la gastritis crónica y la úlcera péptica.

Conclusiones: se logró analizar el comportamiento de los valores de los indicadores morfométricos del epitelio glandular en las tres enfermedades estudiadas. La utilización de estos indicadores demuestra su utilidad para diferenciar una enfermedad de otra de forma sencilla y precisa.

Palabras clave: Indicadores Morfométricos; Epitelio Glandular; Enfermedades Gastrointestinales.

ABSTRACT

Introduction: only a few national studies provide solid knowledge of the morphometric indicators of the glandular epithelium in digestive disease.

Objective: to analyze the morphometric indicators of the glandular epithelium in chronic gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma in patients of the gastroenterology consultation at the "Manuel Ascunce Domenech" Hospital from June 2020 to December 2021.

Methods: analytical cross-sectional study. The universe coincided with the sample that was made up of 60 biopsies using the paraffin embedding technique. The values of the height of the glandular epithelium, glandular area, lumen of the glandular area and the density of the glandular area were determined as variables of the study during the aforementioned period.

Results: regarding the height of the glandular epithelium, the Anova and Scheffe tests showed that the main differences in terms of the height of the epithelium lie between gastric adenocarcinoma and chronic gastritis. According to the glandular average and the area of the glandular lumen, it is evident that the greatest differences are present between these two diseases mentioned above, not having an equal behavior. However, among measures of the gland density for the three diseases, the main differences were between chronic gastritis and peptic ulcer.

Conclusions: it was possible to analyze the behavior of the values of the morphometric indicators of the glandular epithelium in the three diseases studied. The utilization of these indicators proves its utility to differentiate one disease from another in a simple and precise way.

Keywords: Morphometric Indicators; Glandular Epithelium; Gastrointestinal Diseases.

INTRODUCCIÓN

La morfometría es considerada como la ciencia de medir estructuras en biomedicina, con la aplicación de la morfometría computarizada se tornan más rápidos y objetivos algunos resultados diagnósticos. Esta ciencia es especialmente útil para cambios cuantitativos, permite apreciar cambios cualitativos mediante reconstrucciones tridimensionales para la diferenciación de estructuras biológicas anormales para adentrarse en el campo diagnóstico con posibilidades pronósticas, sobre todo en la patología tumoral, proporciona además información sobre la patogénesis de una enfermedad.⁽¹⁾

En las afecciones gástricas se produce una transición de una mucosa normal a una gastritis crónica activa, seguida de gastritis atrófica, úlcera péptica y una metaplasia intestinal completa o incompleta, para finalmente dar lugar a una displasia de bajo grado o de alto grado, con posibilidad de degenerar en adenocarcinoma.⁽²⁾ El efecto continuo de proliferación, regeneración e inflamación afecta las características del ciclo celular epitelial, para una pérdida progresiva de las estructuras glandulares, con la atrofia gástrica, seguida de la alteración en la secreción gástrica de ácido clorhídrico, pepsinógeno y factor intrínseco, y a un aumento de posibilidades de formación de úlceras gástricas y al adenocarcinoma.⁽³⁾

Las enfermedades gastrointestinales constituyen una de las primeras causas de muerte a nivel mundial.⁽⁴⁾ Dentro de las enfermedades gastrointestinales más comunes se encuentra la gastritis con elevada morbilidad a nivel mundial. Cerca del 50 % de la población mundial padece esta enfermedad, siendo más frecuente en los países en vías de desarrollo, aunque dentro de los países subdesarrollados encontramos una prevalencia aumentada de manera considerable.⁽⁵⁾ La úlcera péptica también es considerada una enfermedad gastrointestinal, con una prevalencia estimada entre 5 % y 10 % de la población mundial. La incidencia anual fluctúa entre el 0,1 % y el 0,3 %. En Estados Unidos y Europa, su incidencia representa la mitad de la incidencia de úlcera duodenal; sin embargo, en Japón es entre 5 a 10 veces más frecuente.⁽⁶⁾

El cáncer gástrico es una enfermedad gastrointestinal con una alta tasa de mortalidad y cuya incidencia muestra una gran variabilidad geográfica. Las más recientes publicaciones internacionales señalan que es esta la tercera causa de mortalidad y la quinta de incidencia por cáncer en el mundo. Japón y Corea poseen las cifras más altas en incidencia a nivel mundial. Asia, Europa Oriental, América del Sur y América Central resultan las de mayor incidencia y el sur del Asia, norte y este de África, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda, las de menor.⁽⁷⁾

La mortalidad por cáncer digestivo en Cuba representa el 3,6 % de los fallecidos por esta causa. El cáncer de estómago ocupó el décimo lugar como causa de muerte por tumores malignos en el año 2019, con 826 defunciones para una tasa de 7,4 por 100 000 habitantes, según el Anuario Estadístico de Salud.⁽⁸⁾

Uno de los aspectos novedosos de esta investigación consiste precisamente en el aporte de los valores de la altura del epitelio glandular en las diferentes enfermedades gástricas estudiadas, al no encontrarse investigaciones similares con alusión a estos valores.

Nos proponemos con este artículo analizar los indicadores morfométricos del epitelio glandular en la gastritis crónica, úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico en pacientes de la consulta de gastroenterología del Hospital "Manuel Ascunce Domenech" desde junio 2020 a diciembre 2021.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de corte transversal en pacientes con enfermedades gástricas en el período comprendido desde junio de 2020 a diciembre de 2021. El universo coincidió con la muestra y estuvo constituida por 60 biopsias de pacientes mayores de 19 años de edad, asistieron por síntomas dispépticos a la consulta de gastroenterología del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech", en el período de tiempo estudiado, los cuales presentaron diagnóstico histopatológico de gastritis crónica, úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico y cuyas biopsias cumplieron los requerimientos para el procesamiento morfométrico.

Se elaboró un formulario para la obtención de los datos y ejecución de la investigación. Las variables estudiadas fueron: altura del epitelio glandular, área de la luz glandular, área glandular y la densidad del área glandular. El procesamiento de datos se realizó en el programa estadístico *Statistical Packet for Social Sciences* (SPSS) versión 25.0 para *Windows*, dentro de la estadística inferencia se utilizó la prueba de Anova y la prueba a *posteriori* de Scheffe.

La muestra histológica, previo consentimiento informado, se tomó en el transcurso de la realización de la endoscopia superior mediante biopsia por ponche de la mucosa gástrica, la cual se procesó en el departamento de anatomía patológica del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech" y enviada al laboratorio de investigación de las ciencias básicas y biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey.

Para el procesamiento histológico se realizó la técnica de inclusión en parafina, con sus pasos convencionales. Se realizaron cortes de 5 μm y se montaron tres láminas de la mucosa gástrica por biopsias, las cuales se colorearon con hematoxilina y eosina (H y E), según las normas establecidas,⁽⁹⁾ la cual es apropiada para la realización de las observaciones morfométricas, al considerar fundamentalmente la no existencia de artefactos en la preparación que impidieran su observación o interfirieran en sus estructuras para poder ser medidas.

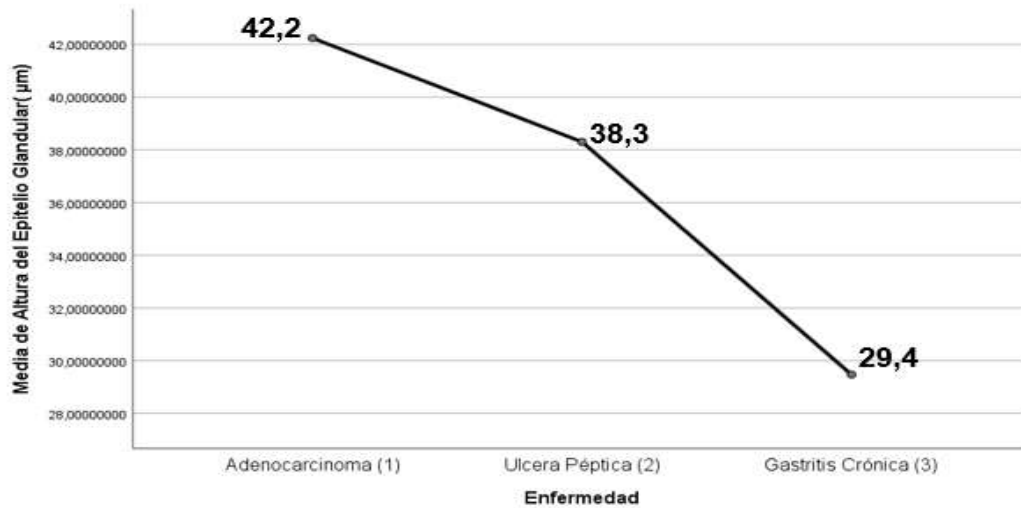
El proceso de medición y determinación de los valores de los indicadores morfométricos y estereológicos se realizó en el Laboratorio de Investigación del Proyecto de Ciencias Básicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, donde se obtuvieron imágenes de diferentes campos de los cortes de cada preparación histológica.

El estudio histológico cualitativo se realizó mediante la observación de las imágenes en un microscopio Motic, modelo BA-210 con cámara de 3 megapixel de la compañía Motic, luego las imágenes se descargaron en una computadora ASUS, a la que estaba acoplado el sistema de captura del microscopio. Los indicadores morfométricos se midieron con la aplicación digital del programa ImageJ Versión 2.0 ML de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Para las mediciones se procedió a la calibración con un objetivo micrométrico del microscopio.

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

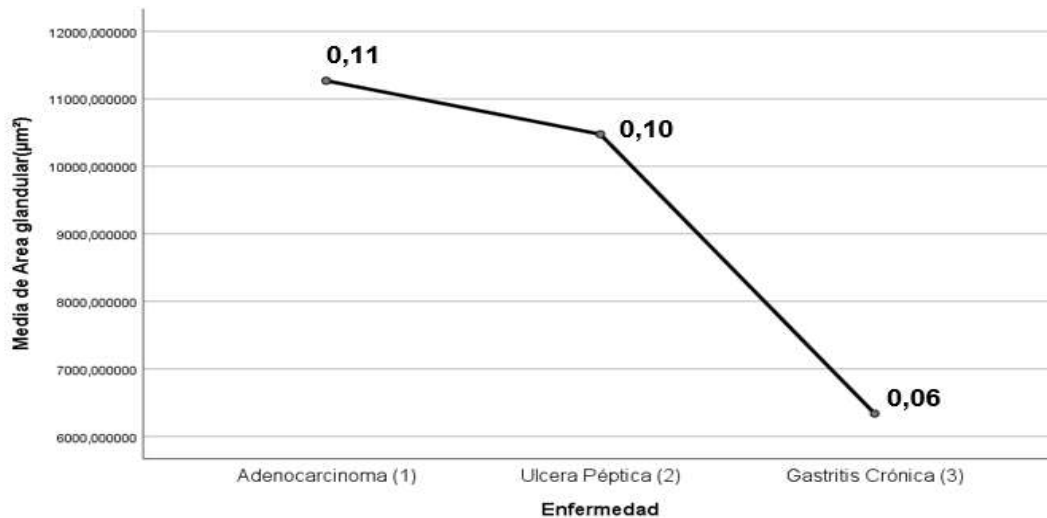
El primer gráfico muestra las medias de la altura del epitelio glandular en las tres enfermedades estudiadas, se pudo observar una distribución normal de los datos donde la media aritmética mayor correspondió al adenocarcinoma gástrico con una altura de 42,23 μm , y en menor grado, se vio representada la altura del epitelio en la gastritis crónica con 29,47 μm , la prueba Anova mostró un valor asociado al estadígrafo de 0,008 al demostrar estadísticamente la existencia de diferencias entre las medias de la altura del epitelio glandular en las tres enfermedades, sin embargo, al realizar el análisis a posteriori la prueba de Scheffe las principales diferencias se encontraron entre el adenocarcinoma gástrico y la gastritis crónica con una probabilidad asociada al estadígrafo de prueba de 0,015. (Gráfico 1)



Fuente: formulario.
 F=5,334 p=0.008
 Prueba a posteriori (Scheffer) (1) ^ (2) p= 0,775; (1) ^ (3) p=0,015; (2) ^ (3) p=0,164

Gráf. 1 Media de la altura del epitelio glandular según grupos de enfermedades.

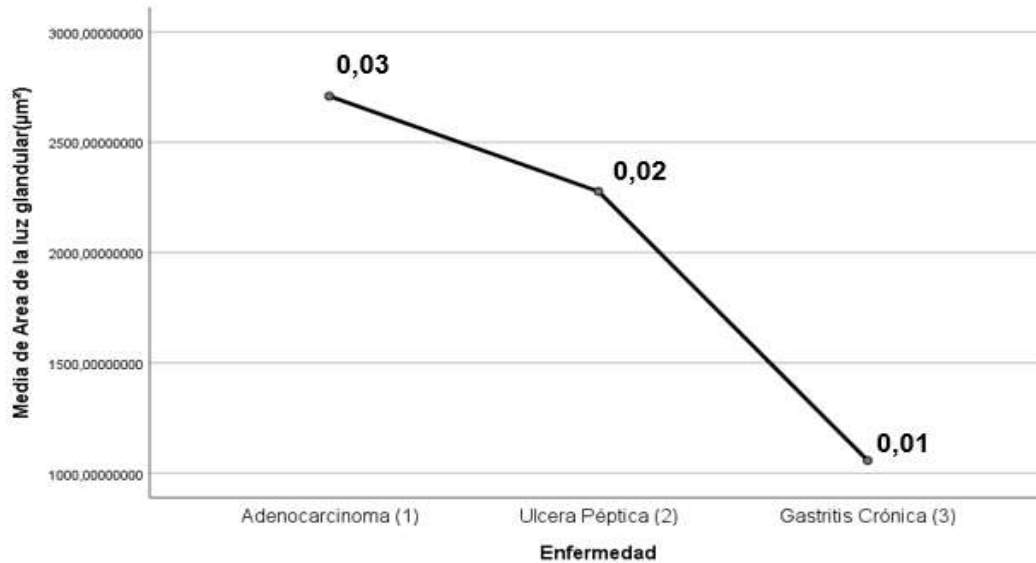
En relación a las medias del área glandular en estas enfermedades representadas en el gráfico 2, luego de comprobar el cumplimiento de los supuestos para la técnica estadística, se pudo constatar nuevamente al adenocarcinoma gástrico, el cual presentó una media superior con un valor de $0,11 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ y el menor valor se observó en la gastritis crónica con un valor de $0,06 \times 10^5 \mu\text{m}^2$, la prueba de Anova arroja una probabilidad asociada al estadígrafo de 0,001. De esta forma la media del área glandular no se comporta igual en estas enfermedades. La prueba a posteriori muestra las diferencias existentes entre el adenocarcinoma gástrico y la gastritis y entre la úlcera y la gastritis. (Gráfico 2)



Fuente: formulario.
 F=7,803 p=0.001
 Prueba a posteriori (Scheffer) (1) ^ (2) p= 0,913; (1) ^ (3) p=0,005; (2) ^ (3) p=0,034

Gráf. 2 Media del área glandular según grupos de enfermedades.

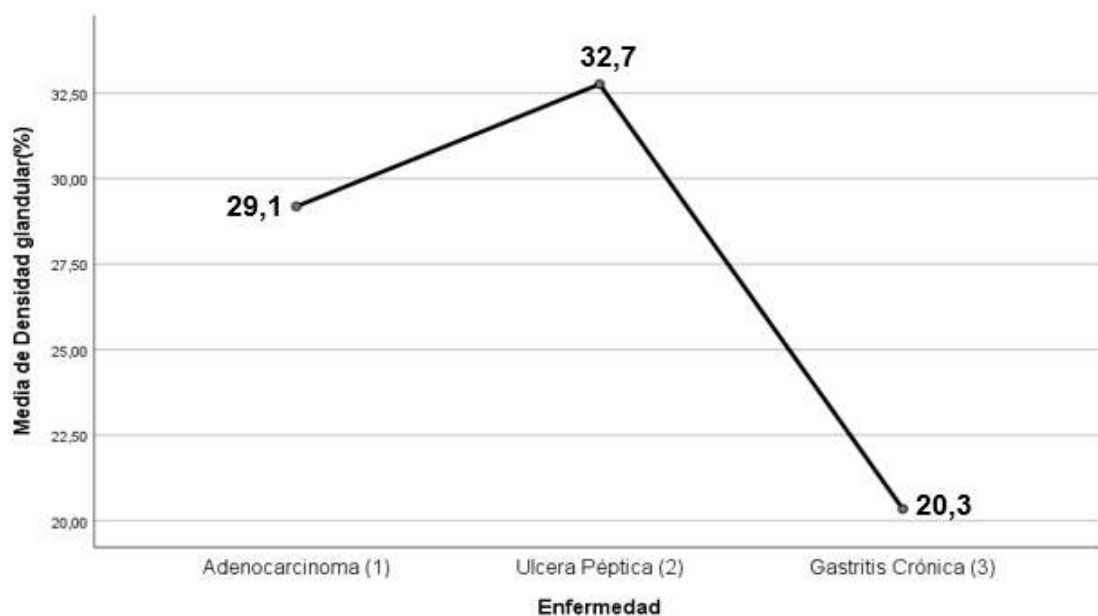
Las medias del área de la luz glandular en estas enfermedades presentaron una distribución normal. El adenocarcinoma presenta una media superior con un valor de $0,03 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ y el menor valor se observó en la gastritis crónica con un valor de $0,01 \times 10^5 \mu\text{m}^2$, la prueba de Anova arroja una probabilidad asociada al estadígrafo de 0,015. Por tanto, la media del área de la luz glandular no se comporta igual en estas enfermedades. La prueba a posteriori muestra las diferencias entre el adenocarcinoma y la gastritis. (Gráfico 3)



Fuente: formulario.
F=4,549 p=0,015
Prueba a posteriori (Scheffer) (1) ^ (2) p= 0,860; (1) ^ (3) p=0,031; (2) ^ (3) p=0,182

Gráf. 3 Media del área de la luz glandular según grupos de enfermedades

La densidad glandular en las tres enfermedades estudiadas, se pudo observar una distribución normal de los datos donde la media aritmética mayor correspondió a la úlcera gástrica con una densidad glandular de 32,76 %, y en menor grado se vio representada la densidad glandular en la gastritis crónica con 20,34 %, la prueba Anova mostró un valor de 4, 296 con una probabilidad asociada al estadígrafo de 0,018 de esta manera estadísticamente demuestra la existencia de diferencias entre las medias de la densidad glandular en las tres enfermedades, sin embargo, al realizar el análisis a posteriori la prueba de Scheffe manifiesta las principales diferencias se encontraron entre la gastritis crónica y la úlcera péptica con una probabilidad asociada al estadígrafo de prueba de 0,045. (Gráfico 4)



Fuente: formulario.
 $F=4,296$ $p=0,018$
 Prueba a posteriori (Scheffer) (1) ^ (2) $p=0,829$; (1) ^ (3) $p=0,156$; (2) ^ (3) $p=0,045$

Gráf. 4 Media de la densidad glandular según grupos de enfermedades.

DISCUSIÓN

El estudio realizado por Agustín Vázquez D,⁽¹⁰⁾ muestra como el valor del área glandular media en el estómago normal fue de $1,59 \times 10^5 \mu\text{m}^2$, además aportó los valores del área glandular media en la gastritis crónica leve, moderada y grave, los cuales se comportaron por debajo del valor normal. Los resultados obtenidos en esta investigación coinciden con los de este estudio, a pesar de no haberse determinado el valor del área glandular media en el estómago normal ni los tres grados de intensidad de la gastritis crónica. Sirve de referencia, pues el valor del área glandular en la gastritis crónica es inferior a ese valor normal, demostrándose la presencia de una hipertrofia glandular, no así con los valores de la úlcera péptica y del adenocarcinoma gástrico, los cuales se aportan en esta investigación al no encontrarse estudios precedentes.

En esta investigación se pudo demostrar, mediante el estudio morfométrico del valor del área glandular, donde las glándulas gástricas van en aumento de tamaño de forma progresiva en las tres enfermedades estudiadas. Estos resultados coinciden con los estudios cualitativos de la mucosa gástrica, los cuales muestran como a medida que aumenta la severidad de la gastritis se produce una atrofia glandular, para llegar a la pérdida de glándulas en estadios avanzados.⁽¹¹⁾

En la tesis de estudio titulada determinación morfométrica de la gastritis crónica;⁽¹⁰⁾ donde se habla sobre el área de la luz glandular, se afirma que en la gastritis crónica, la tortuosidad y elongación de la luz glandular se acrecienta, sobre todo, si la gastritis crónica avanza hacia la metaplasia, al coincidir con lo encontrado en esta investigación, pues los valores ascienden significativamente en las tres enfermedades estudiadas, con menor afectación en la gastritis crónica y mayor en el adenocarcinoma gástrico, valores aportados por nuestro estudio. Esto guarda relación con lo planteado por la Sociedad Española de Oncología Médica.⁽¹²⁾

La densidad glandular no se comportó de la misma manera en las otras tres variables estudiadas de las enfermedades gástricas; en este caso, fue mayor en la úlcera péptica, al coincidir con lo manifestado por Borque Almajano M,⁽¹³⁾ quien da a conocer la ausencia de modificaciones de las densidades glandulares y la disminución en la gastritis crónica en los pacientes con úlcera gástrica. Ruiz Narváez CE et al.,⁽¹⁴⁾ coincide en estos aspectos mencionados con anterioridad también.

Estudios similares realizados por varios autores,^(15,16) logran demostrar un comportamiento muy similar a los resultados alcanzados en nuestra investigación. La altura del epitelio glandular a través de la morfometría ha permitido corroborar su utilidad en enfermedades, como son las gastrointestinales, con un comportamiento parecido al nuestro donde la mayor altura corresponde al adenocarcinoma, tal como muestra Fisher AA et al.,⁽¹⁷⁾ en su estudio.

El área glandular y la luz constituyen variables importantes también en el seguimiento y diagnóstico de las enfermedades gastrointestinales, donde resultados similares dá a conocer Toro Ibacache MV et al.⁽¹⁸⁾ en su estudio titulado morfometría geométrica y el estudio de las formas biológicas: de la morfología descriptiva a la morfología cualitativa.

CONCLUSIONES

La determinación de los valores de los indicadores morfométricos del epitelio glandular en pacientes con gastritis crónica, úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico corroboró que la altura del epitelio glandular, el área glandular y el área de la luz glandular fueron significativamente mayor en el adenocarcinoma gástrico, mientras la densidad glandular fue mayor en la úlcera péptica. Sin dudas, resultados de gran aporte científico al escasear bibliografía con relación a este tipo de temáticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría

YJC y GLBR: conceptualización, investigación, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

EMJ y LHP: conceptualización, investigación, curación de datos, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

EPHG: participó en la conceptualización, redacción - borrador original.

Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanz Pupo NJ, Díaz Rojas PA, Daley Pollato MV. Pertinencia de temas específicos para patólogos en el entrenamiento de postgrado Actualización en Técnicas Morfométricas. EdumedHolguin2019 [Internet]. 2019 [citado 17/11/2022]. Disponible en: <http://edumedholguin2019.sld.cu/index.php/2019/2019/paper/viewFile/221/148>
2. Martínez Leyva L, Montero González TJ, Piñol Jiménez FN, Palomino Besada A, González-Carbajal PM, Días Morejón D. Helicobacter pylori y cáncer gástrico. Rev. Cub Med Mil [Internet]. 2020 Dic [citado 17/11/2022]; 49(4): e616. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000400026&lng=es
3. Nimish Vakil. Manual MSD. Generalidades sobre la secreción de ácido [Internet]. USA: Merck & Co; 2022 [citado 17/11/2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cl/professional/trastornosgastrointestinales/gastritis-y-enfermedad-ulcerosa-p%C3%A9ptica/generalidades-sobre-la-secreci%C3%B3n-de-%C3%A1cido>
4. Pérez Rodríguez LA, Espinosa Sánchez NR, Nubia López Contreras C, Alfonso Pesantes Merchán D. Nutrición: Tratamiento para la gastritis. Recimund [Internet]. 2019 [citado 18/11/2022]; 3(2): 120-137. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/439>
5. Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria LA, Losada Guerra JL, Socías Barrientos Z. Factores de riesgo asociados a la gastritis aguda o crónica en adultos de un hospital ecuatoriano. MEDISAN [Internet]. 2019 Dic [citado 18/11/2022]; 23(3): 424-434. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000300424&lng=es
6. Borstnar Rozman C, Cardellacha López F. Medicina Interna. 18º ed [Internet]. España: Elsevier; 2016 [citado 18/11/2022]; 2689p. Disponible en: <https://booksmedicos.org/farreras-rozman-medicina-interna-18a-ed/>
7. Galicia Zamalloa AN, Díaz y Orea MA. Gastritis crónica y cáncer gástrico. Alianzas y Tendencias – BUAP [Internet]. 2020 [citado 18/11/2022]; 5(18): 26-42. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/9401/6%20Galicia-Zamalloa%20y%20Diaz%20y%20Orea%202020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Anuario estadístico de salud 2019 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020 [citado 18/11/2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
9. Khan A, Klonizakis M, Shabaan A, Glynne-Jones R. Association between pretreatment haemoglobin levels and morphometric characteristics of the tumour, response to neoadjuvant treatment and long-term outcomes in patients with locally advanced rectal cancers. Colorectal Disease [Internet]. 2013 [citado 18/11/2022]; 15(10): 1232-1237. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204517/>
10. Agustín Vázquez D. Determinación morfométrica de la gastritis crónica [Tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1993 [citado 18/11/2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/2542/1/T17138.pdf>

11. Umpiérrez García I, Martín Umpiérrez JC, Rodríguez Alonso L, Cambet Umpiérrez Y, García Rodríguez BC, Avalos García R. Comportamiento clínico, endoscópico e histológico del cáncer gástrico diagnosticado en el Hospital "Dr. Mario Muñoz Monroy". Rev. Med. Electrón [Internet]. 2020 Dic [citado 18/11/2022]; 42(6): 2575-2585. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v42n6/1684-1824-rme-42-06-2575.pdf>
12. SEOM. Cáncer Gástrico [Internet]. España: Sociedad Española de Oncología Médica; 2022 [citado 18/11/2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?start=3>
13. Borque Almajano M. Revisión bibliográfica sobre la úlcera péptica. Ocronos [Internet]. 2020 [citado 18/11/2022]; 3(2): 198. Disponible en: <https://revistamedica.com/revision-bibliografica-ulcera-peptica/>
14. Ruiz Narváez CE, Martínez Rodríguez JE, Cedeño Barba AA, Erazo Tapia JM, Pabón Fernández CD, et al. Helicobacter pylori, úlcera péptica y cáncer gástrico. Rev. Fac. de Med [Internet]. 2018 [citado 18/11/2022]; 66(1): 103-6. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v66n1/0120-0011-rfmun-66-01-00103.pdf>
15. Zhidkov KP, Nutfullina GM. The clínico-morphological characteristics of the gastric mucosa during peptic ulcer therapy with the autotransfusión of hemosorbent-treated Blood. Ter Arkh [Internet]. 1991 [citado 04/11/2023]; 63(8): 81-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1792626>
16. Thewarage LD, Dissanayake DSB, Perera US, Bandara AT, Perera BVP, Wickramasinghe S, et al. Morphology and molecular characterization of parabronema smithii. Acta Parasitol [Internet]. 2020 [citado 4 Nov 2023]; 65(2): 504-517. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2478/s11686-020-00193-3>
17. Fisher AA, Mogilnaia GM, Gorban VV. The morphofunctional characteristics of the duodenal mucosa in patients with a duodenal ulcer at different phases of the disease. Ter Arkh [Internet]. 1990 [citado 04/11/2023]; 62(2): 28-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2336615>
18. Toro Ibacache MV, Manriquez Soto G, Suazo Galdamez I. Morfometría geométrica y el estudio de las formas biológicas: de la morfología descriptiva a la morfología cualitativa. Int. J. Morphol [Internet]. 2010 [citado 04/11/2023]; 28(4): 977-990. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022010000400001