



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica**

**“DESCRIPTORES CELULARES Y CRITERIOS DE  
MALIGNIDAD CITOLÓGICA USANDO IMÁGENES  
DIGITALES EN LINFOMAS CON INFILTRACIÓN  
SANGUÍNEA, EN UNA INSTITUCIÓN PRIVADA - 2021”**

PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

Presentado por:

**AUTOR:** VASQUEZ HUETE, ABIGAIL EUNICE

ORCID: 0000-0003-3717-1236

**ASESOR:** Dr. Paul F. Avelino Callupe

ORCID: 0000-0003-3133-1390

LIMA, 2021

## ÍNDICE

<b>1. EL PROBLEMA.....</b>	<b>5</b>
1.1.Planteamiento del problema.....	5
1.2.Formulación del problema.....	7
1.2.1. Problema general.....	7
1.2.2. Problemas específicos.....	8
1.3. Objetivos de la investigación .....	8
1.3.1. Objetivo general.....	8
1.3.2. Objetivos específicos.....	9
1.4. Justificación de la investigación.....	9
1.4.1. Teórica.....	9
1.4.2. Metodológica.....	10
1.4.3. Practica.....	10
1.5. Delimitación de la investigación.....	10
1.5.1. Temporal.....	10
1.5.2. Espacial.....	10
1.5.3. Recursos.....	11
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
2.1. Antecedentes de la investigación.....	11
2.2. Bases teóricas.....	15

2.3. Formulación de hipótesis.....	24
2.3.1. Hipótesis general.....	24
2.3.2. Hipótesis específicas.....	24
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>25</b>
3.1. Método de la investigación.....	25
3.2. Enfoque de la investigación.....	25
3.3. Tipo de investigación.....	25
3.4. Diseño de la investigación.....	26
3.5. Población, muestra y muestreo.....	26
3.6. Variables y operacionalización.....	27
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	27
3.7.1. Técnica.....	27
3.7.2. Descripción de instrumentos.....	27
3.7.3. Validación.....	28
3.7.4. Confiabilidad.....	28
3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos.....	29
3.9. Aspectos éticos.....	29
<b>4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....</b>	<b>29</b>
4.1. Cronograma de actividades.....	29
4.2. Presupuesto.....	31

**5. REFERENCIAS..... 33**

Anexos

Matriz de consistencia



## **1. EL PROBLEMA**

### **1.1.1. Planteamiento del problema**

En la actualidad diversos laboratorios clínicos están utilizando sistemas de morfología de imágenes digitales para una mejor evaluación cualitativa y cuantitativa de la morfología celular sanguínea que serán reportados en los resultados de un hemograma. La evaluación morfológica se vuelve mucho más difícil cuando el objetivo es el reconocimiento de células malignas, particularmente en el caso de trastornos por proliferación cancerosa de linfocitos B, que producen los diferentes tipos de neoplasias linfoides definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1)

Los avances en tecnología significan que la calidad de tales imágenes digitales ahora puede tener un enfoque que se ve a través de un microscopio. El proceso la visualización de imágenes digitales difiere de la visualización de portaobjetos de vidrio a través de un microscopio. Sin embargo, estas imágenes pueden proporcionar equivalencia diagnóstica y tienen un papel emergente en áreas como educación, control de calidad y desarrollo profesional continuo. (2)

Además, persiste la incertidumbre sobre qué metodologías y parámetros de morfología celular producirán datos significativos, qué métodos deben ser utilizado para categorizar la forma de la célula y el grado de confiabilidad de las mediciones y la interpretación del análisis resultante. Se ha empleado una amplia gama de descriptores para evaluar objetivamente la morfología. Sabemos que la descripción morfológica de los distintos linfomas que infiltran sangre periférica requiere de experiencia y habilidad para ser reconocidas como tales en un frotis sanguíneo. (3)

A pesar del importante papel diagnóstico de la morfología de la sangre periférica (PB), no existen valores objetivos para definir las variables citológicas. Las características

citológicas distintivas de las células sanguíneas son subjetivas y están influenciadas por la interpretación del revisor. (4)

Los hematólogos examinan los frotis de sangre de los pacientes y un diagnóstico obtenido por este método puede verse influido por factores como la experiencia y el nivel de fatiga del hematólogo, lo que da lugar a informes no estándar e incluso errores. (5)

Con los sistemas de morfología digital podemos cuantificar las características morfológicas mediante los descriptores celulares y que a la vez nos permiten mejorar la identificación de las células de linfomas que infiltran sangre periférica. En este sentido, la microscopía digital y el análisis de imágenes computarizado pueden proporcionar una evaluación morfológica más precisa y objetiva, transformando los parámetros cualitativos citológicos en valores cuantitativos. (6)

Las células linfoides atípicas son las células patológicas más difíciles de clasificar utilizando únicamente características morfológicas. La distinción morfológica entre varios tipos de células linfoides requiere experiencia y habilidad; además, no existen valores objetivos para definir variables citológicas. (7)

Determinar que descriptores celulares son los más adecuados es directamente dependiente del tipo de aplicación y el problema de estudio. Podemos decir que se entiende como descriptor geométrico a aquello que mide y expresa las características morfológicas cuantitativas del número de píxeles asociados al tipo de descriptor geométrico que se está evaluando a través de las imágenes. (8)

El proceso comienza mediante la segmentación de las principales regiones celulares. A partir de éstas, se extraen una serie de descriptores que son utilizados para construir un clasificador que sea capaz de agruparlas por patologías. (9)

Distinguir las fases leucémicas de los trastornos de las células B en los frotis de sangre periférica es bien reconocido como difícil en algunos casos, ya que depende de criterios sutiles y subjetivos. La medición de algunas características morfológicas comunes en condiciones estandarizadas proporciona un criterio objetivo para caracterizar esas enfermedades y podría ser útil para el diagnóstico. Sabemos que la descripción morfológica de los distintos linfomas que infiltran sangre periférica requiere de experiencia y habilidad para ser reconocidas como tales en un frotis sanguíneo. (10)

Al no tener mucha evidencia científica de estudios publicados a nivel nacional y mundial sobre los descriptores celulares de los linfomas con infiltración periférica, pero contamos con la experiencia de expertos que puedan aportar en la confirmación de las células de linfoma a partir del uso de los criterios de malignidad, es así que buscamos relacionar los descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada – 2021.

## **1.2. Formulación del problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?

### **1.2.2. Problemas específicos**

¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores geométricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?

¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores colorimétricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?

¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores de textura y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?

### **1.3. Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar el nivel de relación de los descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

Determinar el nivel de relación de los descriptores geométricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

Determinar el nivel de relación de los descriptores colorimétricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

Determinar el nivel de relación de los descriptores de textura y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

#### **1.4. Justificación de la investigación**

##### **1.4.1. Justificación teórica:**

Hoy en día los laboratorios clínicos en el área de hematología solo cuentan con el apoyo de la morfología celular evidenciada mediante el microscopio y que a la vez es muy subjetivo porque depende mucho de la experiencia y habilidad del tecnólogo médico, por eso los descriptores celulares son valores cuantitativos determinados objetivamente mediante algoritmos y son de apoyo para los criterios de malignidad citológica observado mediante el microscopio, según Anna Merino los descriptores celulares proporcionan valores objetivos para cuantificar las características citológicas que permiten mejorar la identificación, manual o automática, de las células linfoides anormales o blásticas. (11)

##### **1.4.2. Justificación metodológica**

El estudio es una investigación cuantitativa, a la vez tiene un alcance de tipo correlacional donde se asociarán dos variables de interés y de esta manera conocer la relación entre la variable “criterios de malignidad” cualificados por

expertos en morfología y la variable “descriptores celulares” en células de linfomas con infiltración en sangre periférica los cuales son cuantificados para su evaluación por los sistemas digitales. Los puntos de corte para clasificar las anomalías morfológicas deben depender de la importancia clínica. (12) La aplicación de una escala de liket para cuantificar un criterio de malignidad por los expertos es importante en su evaluación.

### **1.4.3. Justificación Práctica**

El estudio de la investigación permitirá que más laboratorios utilicen los descriptores celulares para poder identificar las células de linfoma de manera complementaria a la morfología observada por el microscopio y así llegar a un diagnóstico más óptimo. Contar con un sistema automatizado de detección y clasificación de células de sangre periférica asociadas a diversas patologías, posibilita de esta forma la agilización del diagnóstico de enfermedades malignas y consecuentemente adelantar el inicio del tratamiento. (9)

## **1.5. Delimitación de la investigación**

### **1.5.1. Temporal**

El presente proyecto de investigación se llevará a cabo de manera retrospectiva durante el de julio al mes de diciembre del año 2021.

### **1.5.2. Espacial**

El proyecto de investigación se realizará en la empresa Innova Diagnostica donde se utilizará la base de datos de dicha empresa recolectados de diversas instituciones de salud entre públicas y privadas.

### **1.5.3. Recursos**

El estudio se desarrollará utilizando recursos económicos que serán cubiertos con el apoyo de la empresa Innova Diagnostica (base de datos) y por el investigador (útiles de escritorio). Empresa Microscopia y automatización – México, como empresa colaboradora.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes**

Hace unas décadas el estudio de los descriptores celulares despertó el interés en los investigadores, desde ese tiempo el término ha sido muy utilizado en los trabajos de investigación, mencionaremos entonces:

#### 2.1.1 Antecedentes internacionales:

Alfárez, et al., (2019) en su estudio tuvieron como objetivo “Marco de segmentación de agrupación de colores para el análisis de imágenes de células linfoides malignas en sangre periférica”. El principal desafío radica en las sutiles diferencias en las características morfológicas entre estas clases, lo que requiere una segmentación refinada. El resultado final es la separación de tres regiones de interés: núcleo, célula completa y zona periférica alrededor de la célula. La segmentación se valida, utilizando una base de datos de 4758 imágenes de células normales, linfocitos reactivos y cinco tipos de células linfoides malignas de frotis de sangre de 105 pacientes, de dos maneras: (1) la eficiencia en la separación precisa de las regiones de interés, que es del 92,24%, y (2) la precisión de un sistema de clasificación implementado sobre las celdas segmentadas, que es 91.54%. En conclusión, el marco de segmentación propuesto es adecuado para distinguir entre células sanguíneas anormales con colores sutiles y similitudes espaciales. (13)

Jahanmehr, et al., (2007) en su investigación tuvieron como objetivo “Cuantificación de parámetros citológicos de linfocitos malignos mediante análisis de imágenes computarizado”. En este estudio, se utilizó un programa de análisis de imágenes para cuantificar los parámetros citológicos de los linfocitos en los trastornos linfoproliferativos de células B. Se seleccionaron la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma de células del manto (MCL) y la leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL) para representar linfocitos típicamente pequeños, medianos y grandes, respectivamente. Se realizó un análisis de imágenes para determinar los parámetros morfológicos. Se generó un conjunto de medidas para la cuantificación del área celular total, el diámetro celular, el área del citoplasma, el área nuclear, la relación nuclear / celular y la densidad nuclear. Los parámetros cuantificados corroboraron las características morfológicas de las células tumorales. Las evaluaciones comparativas demostraron que CLL, MCL, y PLL se puede diferenciar por los descriptores cuantitativos. Los resultados del análisis de imágenes pueden ayudar a definir los criterios morfológicos y a desarrollar una morfología celular cuantitativa. (4)

Alfárez, et al., (2015) El artículo tiene como objetivo “Reconocimiento automático de células linfoides atípicas de sangre periférica mediante análisis de imágenes digitales”. Que consiste en el desarrollo de un método para el reconocimiento automático de diferentes tipos de células linfoides atípicas. En el desarrollo del método, se utilizó un conjunto de entrenamiento (TS) de 1.500 imágenes de células linfoides de sangre periférica. Para segmentar las imágenes, utilizamos la agrupación de componentes de color y la transformación de cuencas hidrográficas. El resultado de los algoritmos de segmentación fue muy efectivo en la separación del citoplasma, el núcleo y la zona periférica alrededor de la célula. De ellos, se extrajeron características descriptivas y se utilizaron para reconocer las diferentes células linfoides. La precisión para la clasificación en el TS fue del 98,07%. Los valores de precisión, sensibilidad y especificidad estuvieron por encima 99,7%, 97,5% y



98,6%, respectivamente. La precisión de la clasificación en el SV fue del 85,33%. Finalmente, el método alcanza una alta precisión en el reconocimiento de cinco tipos diferentes de células linfoides y podría permitir el diseño de una herramienta de apoyo al diagnóstico en el futuro. (7)

Merino, et al., (2018) Cuyo estudio se realizó con el objetivo de la “Optimización de la morfología mediante el análisis de imágenes de células sanguíneas”. Como los analizadores automáticos tienen algunas limitaciones para la detección de células anormales o neoplásicas, es interesante identificar características cuantitativas a través del análisis de imágenes digitales para las características morfológicas de diferentes células. Se utilizan tres clases principales de características de la siguiente manera: geométrica, color y textura. Los parámetros geométricos (relación núcleo / citoplasma, área celular, perímetro del núcleo, perfil citoplásmico, proximidad de glóbulos rojos y otros) son familiares para los patólogos, ya que están relacionados con los patrones celulares visuales. Se pueden usar diferentes espacios de color para investigar la gran cantidad de información que el color puede ofrecer para describir las células linfoides o blásticas anormales. La textura está relacionada con patrones espaciales de color o intensidades, que pueden detectarse visualmente y representarse cuantitativamente mediante herramientas estadísticas. Concluyendo este estudio revisa las características cuantitativas actuales y nuevas, que pueden contribuir a optimizar la morfología a través de técnicas de procesamiento de imágenes digitales de células sanguíneas. (6)

Benattar, et al., (2001) En el estudio se tiene como objetivo el “Análisis morfométrico y colorimétrico de periféricos Linfocitos de frotis de sangre en trastornos de células B: Propuesta de sistema de puntuación”. Para cuantificar las características citológicas y evaluar descripciones objetivas, y un análisis morfométrico se realizó en 83 frotis de sangre periférica de trastornos de células B ( $n = 77$ ) y donantes sanos ( $n = 6$ ).

Utilizando tinción de May-Grunwald Giemsa estandarizada, adquisición de imágenes y campos microscópicos bien definidos, hemos analizado células linfoides, midiendo parámetros morfométricos y de color. Combinando siete criterios morfométricos relevantes (la forma nuclear, la forma y el área celular, la relación nucleocitoplasmática, la proporción nuclear, la proporción citoplasmática y la proporción de células con nucleolo). Por lo tanto, el sistema de puntuación indica que la medición de algunas características morfológicas comunes en condiciones estandarizadas proporciona criterios objetivos para caracterizar esas enfermedades y podría ser útil para el diagnóstico. (10)

#### 2.1.1 Antecedentes nacionales:

Crispin, (2019). En su tesis tuvo como objetivo “Analizar la variación de los descriptores geométricos en linfocitos reactivos usando un sistema de hematología digital”. La investigación hace uso de los descriptores geométricos de los linfocitos reactivos y su respectiva variación que se expresó numéricamente con relación a los valores numéricos de los descriptores geométricos de un linfocito normal. Para poder llegar a los valores numéricos de cada descriptor geométrico fue necesario realizar un hemograma automatizado de casos con linfocitos reactivos, para este trabajo se realizó 115 láminas, y se seleccionaron linfocitos reactivos, entre 12 a 40 linfocitos reactivos por lámina, posteriormente éstos fueron validados por un experto en morfología celular hematológica, luego el linfocito fue escaneado en el software Vision Hema, bajo los algoritmos mostrados en el desarrollo de este trabajo, se halló el valor expresado en números de cada descriptor geométrico. Finalmente, se formó una base de datos para comparar numéricamente la variación de cada descriptor geométrico entre un linfocito reactivo y uno normal, formando así un cuadro estadístico de interés científico que demostró toda variación de niveles numéricos. (8)

Vergaray, (2010). En la tesis se tuvo como objetivo “Establecer los criterios citomorfologicos y términos empleados en el reporte de linfocitos variantes.” En la investigación se considera importante el reconocimiento de los linfocitos variantes porque es un aporte para la decisión clínica, sin embargo, su identificación es dificultosa para los profesionales y esto conlleva a un reporte dudoso. Finalmente, se llega a la conclusión que el tipo de cromatina cumple un rol importante como criterio para establecer el grado de maduración de la célula y ayuda a la correcta identificación del linaje por lo tanto es necesario y de suma importancia promover y llegar a un consenso sobre la citomorfología hemática. (14)

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1 Imagen digital**

#### 2.2.1.1 Bases sobre la imagen digital

Proceso donde a partir de una escena (objeto) iluminada (fuente de luz) y un sistema de imagen (microscopio) se genera una imagen óptica interna en dos dimensiones. Esta imagen es capturada por la cámara digital que a partir de una red de sensores fotosensibles genera una imagen digital. (15)

#### 2.2.1.2 Definición de imagen digital

Una imagen digital de sangre periférica es una imagen compuesta por un número finito de píxeles, los cuales tienen su localización concreta dentro de la imagen, su valor de color e intensidad. (11)

#### 2.2.1.3 Etapas del sistema de reconocimiento

Los pasos que configuran un sistema de reconocimiento automático de imágenes digitales son:

- ✓ Adquisición: Obtención o captura de imágenes a partir de un microscopio.
- ✓ Pre-procesado: Técnicas para mejorar la calidad de imágenes.
- ✓ Segmentación: Separar las regiones de interés de la célula.

Se obtienen cuatro regiones de interés (núcleo, citoplasma, célula y región externa de la célula).

- ✓ Descriptores: Describen cuantitativamente características de la célula.
- ✓ Reconocimiento: Es la clasificación celular a través de algoritmos.

#### 2.2.1.4 Clasificación de imágenes

Las imágenes digitales pueden ser binarias, monocromáticas (escala de grises) o en color.

En una imagen binaria, el valor de la intensidad de un pixel solo puede ser 0 o 1. Un valor representa el fondo de la imagen (blanco). El otro valor representa los píxeles que definen los objetos en la imagen (negro).

Las imágenes en color se representan según un modelo de color, de forma que cada imagen se descompone en tres imágenes en escala de grises, una para cada componente. Esto hace que haya que multiplicar por tres tanto el tamaño como el número de bits de la imagen en color. (11)

## 2.2.2 Descriptores celulares

### 2.2.2.1 Definición

Los descriptores celulares proporcionan valores objetivos para cuantificar las características citológicas que permiten mejorar la identificación, manual o automática, de las células linfoides anormales o blásticas.

Los descriptores morfológicos son una herramienta para la extracción de características citológicas en imágenes de células en sangre periférica para lograr su descripción y su identificación automática.

El proceso que consiste en la extracción de los descriptores morfológicos es el mismo proceso que realiza el experto cuando observa al microscopio y clasifica las células sanguíneas anormales, es decir cuando realiza la descripción morfológica e identifica a qué tipo de célula de linfoma pertenece. (11)

#### **2.2.2.2 Tipos de descriptores:**

##### 2.2.2.2.1 Descriptores geométricos

Los descriptores geométricos son la valorización numérica de las características morfológicas de las células sanguíneas, así como el tamaño, la forma, el perímetro, el área de la célula, del núcleo y del citoplasma. Esta cuantificación de las interpretaciones geométricas es lo mismo que realiza el experto en morfología cuando describe una célula sanguínea. (16)

Los descriptores geométricos y sus técnicas de descripción se dividen en dos:

1. La aproximación Boundary, se centran en las características de las zonas periféricas, del contorno de las regiones de interés seleccionadas como por ejemplo el perímetro, la circularidad y la excentricidad.
2. La aproximación de Región, se centran en las características de los detalles internos de las células como los detalles que delimitan la región de interés como por ejemplo el tamaño del área, la longitud del eje mayor y menor.

Clasificación de los descriptores geométricos según la región de interés que han sido calculados:

- Del núcleo: área, longitud del eje mayor, longitud del eje menor, excentricidad, perímetro, circularidad, diámetro, el ratio entre el núcleo y el citoplasma, el ratio entre el núcleo y la célula.
- Del citoplasma: el ratio entre el núcleo y el citoplasma.
- De la célula: área, el ratio entre el núcleo y la célula.

Los descriptores geométricos son muy útiles para distinguir entre los diferentes tipos de células. (15)

#### 2.2.2.2.2 Descriptores colorimétricos

Los descriptores colorimétricos en una imagen digital de una célula de sangre periférica, se basan en la composición de una retícula finita de píxeles y cada píxel se identifica por una ubicación específica y contiene un valor de intensidad.

Una imagen digital de la célula de linfoma se descompone en tres o cuatro componentes de color, estos definen un espacio de color. Cada componente de color resulta en una imagen digital de escala de grises individual, que está compuesto de tonos de grises, desde el negro (intensidad más débil) hasta el blanco (intensidad más fuerte).

#### 2.2.2.2.3 Descriptores de textura

Los descriptores de textura en una imagen digital se definen por la uniformidad, la densidad, el tono de los píxeles y sus relaciones espaciales.

En una imagen digital de una célula de linfoma tendremos la densidad de la cromatina (intermedia, madura), basofilia del citoplasma (intensa), son descripciones de la célula que nos aportan información sobre la textura del núcleo y del citoplasma.

### 2.2.3 Criterios de malignidad citológica

### 2.2.3.1 Definición

Los criterios citomorfológicos de células anormales son componentes estructurales más relevantes presentes en la morfología celular, el cual permite diferenciar lo benigno de lo neoplásico. (17)

### 2.2.3.2 Rasgos malignos en células individuales

#### 2.2.3.2.1 Agrandamiento del núcleo

Se sospecha de malignidad en las células que presentan hipertrofia nuclear de más de 10 a 12 u de diámetro. Se observa que con frecuencia el agrandamiento nuclear es proporcional a la poliploidia que es responsable del mayor contenido de ADN, pero no solamente la poliploidia se relaciona con el volumen nuclear, sino también el aumento de algunas proteínas (nucleoproteínas) o del agua fijada, que se conoce como “edema nuclear funcional” (Beninghoff, 1951). Y esto vendría a ser, el tamaño nuclear que depende del contenido de DNA y nucleoproteína, se relaciona con la actividad funcional de la célula. (30)

#### 2.2.3.2.2 Aumento de la relación nuclear-citoplasmática

Una relación entre el volumen nuclear y el volumen citoplasmático se mantiene dentro de los límites constantes en las células normales. Un aumento del componente nuclear de esta relación es uno de los rasgos más característicos de malignidad. La relación nuclear-citoplasmática (relación N/C) no solamente es importante para distinguir malignidad, sino que da la pauta del grado de diferenciación de la célula cancerosa, cuanto menos diferenciadas son las células cancerosas, mayor es la relación N/C. (30)

El agrandamiento nuclear en células no malignas puede ocurrir por irradiación, administración de agentes alquilantes, inflamación, metaplasia y regeneración, pero en estos casos las células no malignas exhiben un aumento de tamaño general y conservan la relación N/C dentro de límites benignos, de tal manera que se pueden diferenciar de las células malignas sin mayores dificultades.

#### 2.2.3.2.3 Hiper Cromía del núcleo

Koss define el término “hipercromatismo” como una tinción perceptiblemente más oscura de los núcleos a la microscopía óptica, de manera que esto significa mayor concentración de ADN y mayor tincibilidad de sustancias basófilas (heterocromatina) en los núcleos en lugar de un simple aumento del ADN. Los núcleos hipercromáticos grandes a menudo son poliploides y hacen el diagnóstico de malignidad. El aumento de la cantidad de ADN es el causante de la hiper Cromía para los colorantes básicos como el azul de metileno y de la fluorescencia acentuada con los fluorocromos de diaminoacridina. Las células cancerosas normocromáticas se deben a diversos factores que se interpretan como esta de la eucromatina, degeneración del ADN e hipodiploidia de las líneas clonales. (30)

#### 2.2.3.2.4 Aglomeración granular gruesa de cromatina

A parte del hiper Cromatismo, la cromatina exhibe una distribución granular gruesa e irregulares. Las aglomeraciones granulares de cromatina, que se definen como cromocentros, predominan más en las células malignas que en las benignas. El espacio que hay entre los grumos gruesos parece libre de partículas de cromatina. Las cromatinas asociadas con el nucléolo también aparecen en mayor cantidad y son más grandes, paralelamente al agrandamiento y multiplicación de los nucleolos. (30)

#### 2.2.3.2.5 Irregularidad y engrosamiento del borde nuclear



El borde nuclear, llamado también membrana nuclear, se engruesa y adquiere un contorno irregular. La membrana nuclear se engruesa por condensación de cromatina en el borde del núcleo como signo incipiente de degeneración celular. (30)

#### 2.2.3.2.6 Aumento del tamaño y número de nucleolos

El agrandamiento de los nucléolos en más de 5 $\mu$  de diámetro es muy sugestivo de malignidad. La relación nucleolar-nuclear está aumentada, el agrandamiento nucleolar se asocia con la síntesis de ARN y proteína. Este aumento de tamaño en las neoplasias malignas se debe a un bloqueo del transporte de los productos nucleolares al citoplasma. La cantidad de nucléolos está dada por la cantidad de organizadores nucleolares que hay en los cromosomas. Son atribuibles a la poliploidia los nucléolos múltiples, por lo tanto, la presencia de más nucleolos que los cinco juegos normales de organizadores nucleolares, significaría malignidad. (30)

#### 2.2.3.2.7 Multinucleación y multilobulación

La pronunciada indentación o plegamiento de los núcleos y la multiplicación se deben a mitosis anormales: un buen ejemplo es la formación de células gigantes por endoreduplicación. La diferenciación entre multinucleación maligna y benigna debe basarse en la alta relación nuclear-citoplasmática, en la mayor cantidad de material cromatinico y en la irregularidad de su distribución, que es característico de malignidad. En la multinucleación benigna los núcleos son de tamaño y forma uniformes y de igual contenido de cromatina. (30)

#### 2.2.3.2.8 Mitosis anormales

Las mitosis anómalas que caracterizan a las neoplasias malignas son placa en metafase hueca, cromosomas atrasados en anafase, división multipolar, división

asimétrica y cromosomas polares. Los cromosomas multipolares y polares son los más útiles para diagnosticar malignidad. (30)

#### 2.2.3.2.9 Variaciones tamaño y forma del núcleo y citoplasma

Las células atípicas benignas pueden acompañarse de agrandamiento nuclear, prominencia del nucléolo e hipercromatismo de los núcleos, que son muy frecuentes en las neoplasias malignas, pero las células malignas entre ellas se reconocen grandes variaciones de tamaño y forma en los núcleos y en el citoplasma. (30)

#### 2.2.3.3 Rasgos malignos en aglomeraciones de células

##### 2.2.3.3.1 Aglomeración celular con pleomorfismo y anisocariosis

El rasgo más característico de malignidad en estas aglomeraciones celulares son las pronunciadas variaciones de tamaño y forma de los núcleos.

##### 2.2.3.3.2 Distribución irregular de las células

Suelen hallarse apiladas en forma irregular o distribuida en desorden las células aglomeradas. Se conoce como pérdida de la polaridad histológica del epitelio.

##### 2.2.3.3.3 Presencia de células de inclusión y de células apareadas

El canibalismo o la inclusión de células representan el estado en que una célula maligna se halla incluida en el citoplasma de otra célula maligna. Se denomina también como “fagocitosis” de una célula maligna por otra. El contacto anormal de células cancerosas que han perdido la inhibición de contacto puede originar invaginación citoplasmática, como si una célula esférica fuese ingerida por la externa, que emite una prolongación alada de su citoplasma. Por otro lado, el canibalismo tiene otra explicación que atribuye la inclusión celular a una mitosis anormal con separación incompleta de las células. Las células apareadas son dos células distintas unidas entre sí en una porción

de la membrana celular. Se considera también que se originan en la separación incompleta de las células durante la mitosis. (30)

## **2.2.4 Equipo de sistema digital de imágenes**

### 2.2.4.1 Vision Hema

La plataforma Vision Hema es un sistema de morfología sanguínea digital que se encarga de la identificación y preclasificación de las células sanguíneas, este proceso se realiza mediante un escaneo del frotis sanguíneo donde hace la verificación de las células leucocitarias, eritrocitarias y plaquetarias y además de una preclasificación de células patológicas donde encontraremos a las células blásticas y las células de linfoma que son las células de estudio en este trabajo de investigación.

Vision Hema utiliza una serie de logaritmos y descriptores celulares para que pueda realizar la preclasificación de las células, estas bondades son las tecnologías digitales que actualmente se necesita en el laboratorio para un eficiente y rápido desempeño de los profesionales de salud y este ámbito a los tecnólogos médicos. (18)

## **2.2.5 Diagnóstico laboratorial**

### 2.2.5.1 Neoplasias de células B maduras

Leucemia linfocítica crónica (CLL)/ Linfoma linfocítico pequeño

Leucemia prolinfocítica de células B

Linfoma esplénico de la zona marginal

Leucemia de células vellosas

Linfoma folicular

Linfoma de células del manto

Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)

Linfoma de Burkitt

Neoplasias de células plasmáticas

Mieloma de células plasmáticas

#### 2.2.5.2 Neoplasias de células T y NK maduras

Leucemia/ Linfoma T adulto

Micosis fungoide

Síndrome de Sezary

### 2.3. Formulación de hipótesis

#### 2.3.1. Hipótesis general

Existe relación entre los descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

#### 2.3.2. Hipótesis específicas

Existe relación entre los descriptores geométricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

Existe relación entre los descriptores colorimétricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

Existe relación entre los descriptores de textura y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Método de la investigación**

El método hipotético-deductivo es el procedimiento o camino que sigue el investigador para hacer de su actividad una práctica científica. En esta concepción del método científico es centrar la falsabilidad de las teorías científicas (esto es, la posibilidad de ser refutadas por la experimentación). (19)

#### **3.2. Enfoque de la investigación**

El enfoque cuantitativo se basa principalmente en una idea que va siendo delimitada para posteriormente plantear los objetivos y preguntas de investigación. Las preguntas de investigación nos servirán para establecer la hipótesis u determinar las variables que serán medidas utilizando métodos estadísticos para finalmente llegar a las conclusiones. (19)

#### **3.3. Tipo de investigación**

La investigación es de tipo aplicada, se caracteriza por su interés en la aplicación, utilización y consecuencias prácticas de los conocimientos, donde la investigación se encarga de solucionar el problema de la investigación que se presenta en la vida diaria. (20)

#### **3.4. Diseño de la investigación**

El diseño de la investigación es no experimental del tipo transeccional que consiste en recolectar información en un momento dado y en un tiempo establecido que se da por única vez.

Según la intervención del investigador la investigación es observacional, sin intervención del investigador. Según el control de la medición es retrospectiva, la base de datos es recogida tal y como es obtenida de los estudios estadísticos. Según el número de mediciones es de corte transversal, aquí las variables son medidas en una sola oportunidad. Según el número de variables la investigación es analítica ya que consta de dos variables a investigar. (21)

El nivel de la investigación es de tipo relacional que tiene como fin conocer la relación o el grado de asociación que existe entre dos variables, para establecer esto primero se miden cada una de las variables y después se analizan para finalmente establecer la correlación entre las dos variables. (19)

### 3.5. Población, muestra y muestreo

#### 3.5.1 Población

La población es el conjunto de todos los casos que concuerdan con determinadas especificaciones de la investigación (19)

En la investigación la población que se estudiará son el banco de imágenes digitales contenidas en un programa de evaluación en hematología obtenidas de frotis de sangre periférica de pacientes de distintas Instituciones Oncológicas entre particulares y públicas durante el año 2021, el cual corresponde a un total de 18.250 células a partir de la estadística del programa de morfología digital del 2020. Considerando un promedio de #50 células por cada muestra.

<b>FECHA ANALISIS</b>	<b># CASOS MENSUALES</b>	<b># CÉLULAS DIGITALES</b>
Enero	31	1550
Febrero	28	1400
Marzo	31	1550
Abril	30	1500
Mayo	31	1550
Junio	30	1500
Julio	31	1550
Agosto	31	1550
Setiembre	30	1500
Octubre	31	1550
Noviembre	30	1500
Diciembre	31	1550
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>18.250</b>

\*Análisis de programa de morfología 2020 – Expertise (Anexo 6)

### 3.5.2 Muestra

La muestra es el subgrupo del universo o población del cual se recolectan los datos y que debe ser representativo de ésta. (19).

En la investigación la muestra está conformada por las imágenes digitales de frotis de sangre periférica de casos asociadas a un linfoma con infiltración periférica y reportadas por un experto del programa de evaluación en morfología hemática como células de linfoma o células patognomónicas (células peludas, células Zesary, células flower cell, células burkit) en algunos casos como linfocitos anormales.

El tamaño muestral por considerar es a partir del cálculo de la fórmula probabilística de población finita, el cual se considera un error de 0.5 (5%) con un nivel confianza del 0.95 (95%).

$$n = \frac{Z^2 N p x q}{e^2 (N - 1) + Z^2 p x q}$$

n = Tamaño de muestra  
 Z = Desviación de la curva normal  
 P= Probabilidad de éxito (0.5)  
 q = 1 – P = 0.5  
 N= Población  
 E = 0.05 máximo error

Reemplazado:

$$n = \frac{(1.96)^2 18.250 (0.5) x (0.5)}{(0.05)^2 (18.250) + (1.96)^2 (0.5) x (0.5)}$$

n = 376

#### 3.5.2.1 Criterios de inclusión:

- Células de linfoma presentes en banco de imágenes validados por el experto como tal asociada al diagnóstico de un linfoma con infiltración periférica.
- Células patognomónicas de linfoma presentes en el banco de imágenes validados por el experto como (células peludas, células zésary, células flower cell, células Burkitt) que se encuentren asociada al diagnóstico de un linfoma con infiltración periférica.

#### 3.5.2.1 Criterios de exclusión:

- Las células de linfoma que se encuentren en el banco de imágenes con una morfología hemática muy discrepante por el experto y el grupo de consenso.
- Las células de linfoma o patognomónicas que no cumplan criterios preanalíticos especialmente asociado a coloración de las microfotografías digitales.



### 3.5.3 Muestreo

El muestreo es probabilístico sistemático, según Naupas et al (2018) consiga numerar todos los elementos de la población, pero en lugar de extraer  $n$  números aleatorios solo se extrae uno a partir de un número aleatorio  $i$ , los lugares ocupados serían  $i, i + k, i + 2k, i + 3k \dots i + (n-1)k$ , siendo  $k$  el resultado de dividir el tamaño de la población entre el tamaño de la muestra  $K=N/n$ . El número  $i$  que se puso como partida será un número al azar entre 1 y  $k$ . (28). El tipo de muestreo en la investigación tiene como objetivo seleccionar la mayoría de los casos asociación a linfomas con infiltración periférica.

### 3.6. Variables y operacionalización

Las variables de la investigación son propiedades que pueden fluctuar y cuya variación son susceptibles de medirse u observarse y para medir una variable se realiza la operacionalización que es un conjunto de procedimientos y actividades, para posteriormente interpretar los datos obtenidos. (19) (anexo 2)

### 3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### 3.7.1. Técnica

La técnica que se utilizará es de tipo observacional en base a una ficha de recolección de datos, que serán obtenidas a partir de un banco de imágenes digitales de un programa de evaluación en morfología hemática – de la empresa Innova Diagnóstica.

#### 3.7.2. Descripción de instrumento:

En la investigación el instrumento que se utilizará será una ficha de recolección de datos que contiene toda la información que se necesitará para el desarrollo del estudio. (anexo 3)

### 3.7.3. Validación

Validez es el grado que un instrumento mide la variable que se quiere medir. Validez de expertos es el grado en que un instrumento realmente mide la variable de interés, de acuerdo con expertos en el tema. (19)

Para la validación se utilizará usando el método de validación a través de juicio de expertos, donde los expertos realizarán una valoración de las variables y sus dimensiones utilizando el coeficiente de V-AIKEN (1985), este coeficiente permite cuantificar la relevancia de los ítems incluidos en el instrumento respecto a un dominio de contenido a partir de un N valoraciones de expertos. El proceso de valoración en el instrumento está asociado a la pertinencia, relevancia y claridad. Para la obtención del análisis de la validez de contenido mediante juicio de experto se usa la siguiente fórmula para calcular el índice de cada ítem (28):

$$V_{AIKEN} = \frac{S}{(N(c - 1))}$$

Donde:

S: sumatoria de las respuestas o acuerdos de los expertos por cada ítem

n: número de expertos

N: Número de ítem

c: número de valores en la escala de valoración

Fórmula para calcular el índice general:  $V_c = V_i / N$

Al proceso de valoración final por cada Ítem se obtiene un valor global del cual debe ser comparado frente a esta siguiente valoración final:

**Valoración Aiken global:**

0.00 - 0.81 rechaza

0.81 - 0.90 acepta el instrumento

0.91 – 1.00 Validez Fuerte

El juicio de expertos en esta investigación se desarrolló con la validación de 3 expertos con no menor de 10 años de experiencia en el área de morfología oncológica, se presentan los resultados del proceso de validación según los formatos de validación ver (Anexo 4.1; 4.2; 4.3).

<b>RESULTADOS DE VALIDACIÓN EXPERTOS</b>						
<b>ITEM</b>	<b>PERTINENCIA</b>	<b>RELEVANCIA</b>	<b>CLARIDAD</b>	<b>SUMATORIA</b>	<b>V Aiken</b>	<b>Resultado</b>
1 °	3	3	3	9	1.00	V
2 °	3	3	3	9	1.00	V
3 °	3	3	3	9	1.00	V
4 °	3	3	3	9	1.00	V
5 °	3	3	3	9	1.00	V
6 °	3	3	3	9	1.00	V
7 °	3	3	3	9	1.00	V
8 °	3	3	3	9	1.00	V
9 °	3	2	3	8	0.89	A
10 °	3	3	3	9	1.00	V
11 °	3	3	3	9	1.00	V
12 °	3	3	3	9	1.00	V
13 °	3	3	3	9	1.00	V
14 °	3	3	3	9	1.00	V
15 °	3	3	3	9	1.00	V
16 °	3	3	3	9	1.00	V
17 °	3	3	3	9	1.00	V

Elaboración propia

El resultado de la validación por juicio de expertos se obtuvo un valor de 0.94 llegando a concluir que el instrumento tiene una Validez Fuerte por juicio de expertos.

### **3.7.4. Confiabilidad**

La Confiabilidad según Hernández et al (2014) es el grado en que su aplicación repetida al mismo individuo u objeto produce resultados iguales (19), según Ander (2002) el término confiabilidad se refiere a "exactitud con que un instrumento mide lo que pretende medir" (31), entonces a partir de la referencia anterior se deduce que la

confiabilidad en enfoques cuantitativos con ficha de recolección de datos no amerita un análisis de confiabilidad directamente por el investigador, pero si es necesario tener evidencias de una confiabilidad provistas indirectamente y declaradas por el fabricante en la evaluación del método analítico. En nuestra investigación los datos reportados y extraído a la ficha de datos, son respaldados por la información del fabricante a considerar como evidencia objetiva de la plataforma usada visión Hema en la investigación, el cual se incluirá en los siguientes anexos (7 y 8).

### **3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos**

#### **3.8.1 Plan de procesamiento**

1ra etapa: Obtención de autorización para realizar el proyecto de investigación

En esta primera etapa se solicitará la autorización al comité de ética de la Universidad Norbert Wiener para la aprobación del proyecto de tesis.

2da etapa: Recolección de datos

Se solicitará la aprobación de la institución privada “innova diagnóstica s.a.c” para la obtención de las muestras digitales a partir del banco de casos de un programa de morfología del año 2021. (anexo 5)

Para la obtención de datos de la variable 1 “Descriptorios celulares”, se revisará la información del portal administrador del programa de morfología donde se ubica el banco de imágenes donde se obtendrá las imágenes, así como los valores cuantitativos de los descriptorios celulares a partir del demo equipo digital.

Para la obtención de datos de la variable 2 “Criterios de malignidad citológica” se utilizará a partir del instrumento utilizada para los expertos en morfología, donde se utilizará el registro de recolección de datos. En resumen:

Se utilizará 2 registro de datos siguientes:

- ✓ Registro de recolección de datos de variable 1 “Descriptores celulares” (Anexo 3.1)
- ✓ Registro de recolección de datos de variable 2 “Criterios de malignidad citológica” (Anexo 3.2)

3ra etapa: Procesamiento y consolidación de datos.

Los datos finales serán procesados y consolidados por el investigador para su reporte de gráficas, resúmenes y conclusiones finales.

#### 3.8.1.1 Limitaciones

El tamaño muestral de las imágenes puede verse afectado por imágenes posiblemente no adecuadas para la evaluación del experto.

#### 3.8.1.2 Sesgos

La naturaleza discrepante de la morfología en la valoración cualitativa de los expertos en los criterios de malignidad en las células de linfoma con infiltración periférica.

Considerarse que los casos del banco de imágenes fueron diagnosticados como tal pero tener algún error de identificación propiamente.

#### 3.8.2 Plan de análisis:

Para el análisis de datos se realizará la digitación a partir de los registros de recolección de datos en una hoja Excel 2019 en relación de las 2 variables en estudio.

Se utilizará el software SPSS v. 22 para el análisis estadístico siguiente:

- Para la variable 1 “descriptores celulares” de tipo cuantitativa se analizará una estadística descriptiva para caracterizar el comportamiento asociada a sus medidas de tendencia central y dispersión utilizando gráficas de cajas y bigotes. A la vez en esta variable se determinará su distribución si es paramétrica o no paramétrica.
- Para la variable 2 “Criterios de malignidad citológica” de tipo cualitativa se analizará a la vez una estadística descriptiva para caracterizar el comportamiento de su valoración entre los expertos que validaron las muestras.
- Para la determinación de la relación (correlación) de las variables se utilizará el coeficiente de Pearson considerando según Arriaza (2006), para determinar el tipo de coeficiente de correlación en las investigaciones con variables cuantitativa (métrica) – variable cualitativa (ordinal) con un tamaño muestral  $N > 100$  es recomendable usar un coeficiente de correlación de Pearson.

### 3.9. Aspectos éticos

Se considerará la aprobación del comité de ética de la universidad Norbert Wiener, por la naturaleza de la investigación el cual no requiere un consentimiento informado para este estudio.

En esta investigación la recolección de datos, no perjudica ni vulnera los efectos éticos en los pacientes, considerando que el banco de imágenes no cuenta con datos directos de los pacientes, por consiguiente, se cumplirá con los principios éticos, de la misma manera se solicitará la autorización de la empresa Innova Diagnostica s.a.c. Es importante mencionar también que el autor declara no tener conflicto de interés.

## 4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

#### 4.1. Cronograma de actividades:

ACTIVIDAD ADES	AÑO 2021																							
	JUL				AGO				SET				OCT				NOV				DIC			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<b>FASE I</b>																								
Recolección de información	X	X	X	X	X	X																		
Redacción del proyecto							X	X																
Presentación del proyecto									X															
Aprobación del proyecto										X														
<b>FASE II</b>																								
Ejecución del proyecto											X	X												
Recolección de datos													X	X										
Análisis de datos															X									
Interpretación de datos																X								
<b>FASE III</b>																								
Redacción del informe final																	X	X	X	X				





<b>1</b>	<b>SERVICIOS</b>			
<b>1.2</b>	Recolección de datos	Unidad	2	S/200
<b>1.3</b>	Internet	Meses	6	S/500
<b>1.4</b>	Electricidad	Meses	6	S/550
<b>1.3</b>	Análisis de datos	Unidad	2	S/200
<b>1.4</b>	Movilidad	Unidad	30	S/300
<b>1.5</b>	Escaneo digital por un tecnólogo	Láminas	100	S/2,000
<b>1.6</b>	Validación de un experto	Láminas	100	S/6,000
<b>1.7</b>	Otros			S/300
<b>Sub Total de Servicios</b>				<b>S/10,050</b>

#### 4.2.4. Presupuesto final

Sub Total de Bienes	S/2,690
Sub Total de Servicios	S/10,050
<b>Total</b>	<b>S/12,740</b>

## 5. REFERENCIAS

1. Swerdlow S, Campo E, Pileri S, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *bloodjournal*. 2016 mayo; 127(20): p. 2375-2390. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/>
2. Hutchinson , Brereton M, Burthem J. Digital Imaging of haematological morphology. *Clin. Lab. Haem.* 2005 Setiembre; 27(1): p. 357- 362. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16307535/>
3. Lobo J, Yong-Shun See E, Biggs M, Panpit A. An insight into morphometric descriptors of cell shape that pertain to regenerative medicine. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2015 diciembre;; p. 1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25757807/>
4. Jahanmehr H, Rogers M, Zheng J, Lai R, Wang C. Quantitation of cytological parameters of malignant lymphocytes using computerized image analysis. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2008 Mayo; 30(1): p. 278-285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665824/>
5. Andrade A, Vogado L, Veras R, Silva R, Araujo F, Medeiros F. Recent computational methods for white blood cell nuclei segmentation: A comparative study. *Elsevier*. 2019 Febrero; 173(1): p. 1- 14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046984/>
6. Merino A, Puigvi L, Boldú L, Alférez S, Rodellar J. Optimizing morphology through blood cell image analysis. *Interational Journal of Laboratory Hematology*. 2018 Marzo; 40(1): p. 54-61. Disponible en: <https://pure.urosario.edu.co/es/publications/optimizing-morphology-through-blood-cell-image-analysis>

7. Alferez S, Merino A, Bigorra L, Mujica L, Ruiz M, Rodellar J. Automatic Recognition of Atypical Lymphoid Cells from Peripheral Blood by Digital Image Analysis. *Am J Clin Pathol*. 2015 febrero; 143(2): p. 168-176. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596242/>
8. Crispin Tineo R. Descriptores geométricos en linfocitos reactivos usando un sistema digital de hematología en un hospital general de Lima. 2019. Tesis. Disponible en: [https://pt-br.facebook.com/pg/Facultad-de-Tecnolog%C3%ADa-M%C3%A9dica-UNFV-104492610943632/posts/?ref=page\\_internal](https://pt-br.facebook.com/pg/Facultad-de-Tecnolog%C3%ADa-M%C3%A9dica-UNFV-104492610943632/posts/?ref=page_internal)
9. Raris Miralles S, Rodellar Benede J. Análisis de imágenes digitales de células linfoides de sangre periférica a partir de microscopía óptica. 2017 Enero. Disponible en: [https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/105183/memoria\\_y\\_anexos.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/105183/memoria_y_anexos.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
10. Benattar L, Flandrin G. Morphometric and Colorimetric Analysis of peripheral blood Smears Lymphocytes in B- cell Disorders: Proposal for a Scoring System. *Leukemia and Lymphoma*. 2001 Octubre; 42((1-2)): p. 29-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11699219/>
11. Merino A. Experto en citología de sangre periférica, líquidos biológicos y métodos de análisis de imágenes. In. España: Editorial médica panamericana; 2018. p. 1 - 21. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/formacion/experto-universitario-en-citologia-de-sangre-periferica-liquidos-biologicos-y-metodos-de-analisis-de-imagenes>
12. Kratz A, Lee Sh, Zini G, Riedl A, Hur M. Digital morphology analyzers in hematology: ICSH review and recommendations. *International Journal of Laboratory Hematology (ISLH)*. 2019 Abril; I(41). Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/332824133\\_Digital\\_morphology\\_analyzers\\_in\\_hematology\\_ICSH\\_review\\_and\\_recommendations](https://www.researchgate.net/publication/332824133_Digital_morphology_analyzers_in_hematology_ICSH_review_and_recommendations)

13. Alférez S, Merino A, Acevedo A, Puigví L, Rodellar J. Color clustering segmentation framework for image analysis of malignant lymphoid cells in peripheral blood. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2019 Enero; 1(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730028/>
14. Vergaray Matos MR. Criterios citomorfológicos y términos empleados en el reporte de linfocitos variantes, entre tecnólogos médicos de laboratorios de Lima y Callao. 2010. Tesis. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/3224>
15. Lim K, Huyn P, Jangho K, Seonwoo H, Pill Hoon C. Cell Image Processing Methods for Automatic Cell Pattern Recognition. *Journal of Biosystems Engineering*. 2013 March; 1(38): p. 55-63. Disponible en: <https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO201310837317804.page>
16. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Image Processing*. Cuarta ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2018. Disponible en: <https://www.codecool.ir/extra/2020816204611411Digital.Image.Processing.4th.Edition.www.EBooksWorld.ir.pdf>
17. Jahanmehr H, Rogers M, Zheng J, Lai R, Wang C. Quantitation of cytological parameters of malignant lymphocytes using computerized image analysis. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2008 July; 1(30): p. 278-285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665824/>

18. Vision Hema M. Sistema de Análisis Automático de la morfología del Frotis Sanguíneo Automático. 2014. Manual de usuario. West Médica, Perchtoldsdorf, Austria. Disponible en: <https://www.medicalexpo.es/prod/west-medica/product-70530-632151.html>
19. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. Sexta ed. Ciudad de Mexico: McGraw-Hill; 2014. Disponible en: [https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/Methodologia-de-la-Investigaci%C3%83%C2%B3n\\_Sampieri.pdf](https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/Methodologia-de-la-Investigaci%C3%83%C2%B3n_Sampieri.pdf)
20. Zorrilla Arena S. Introducción a la metodología de la investigación. Undécima ed. Ciudad de Mexico: Ediciones Cal y Arena; 2010. Disponible en: <https://www.iberlibro.com/Introducci%C3%B3n-metodolog%C3%ADa-investigaci%C3%B3n-Zorrilla-Arena-Santiago/7353843702/bd>
21. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. International Journal of Morphology. 2014; 2(32). Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022014000200042](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000200042)
22. Palmer L, Briggs C, McFadden S, Zini G, Burthem J, Rozenberg G. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. International Journal of Laboratory Hematology. 2014 Diciembre. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728865/>
23. Nuñez S. Reporte de las diferentes variaciones citomorfológicas benignas de los linfocitos para su correcta interpretación clínica. 2018. Tesis de Licenciatura. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/2031>

24. Tracy G. Malignant or benign leukocytosis. 2012. Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA. Disponible en:  
<https://ashpublications.org/hematology/article/2012/1/475/83856/Malignant-or-benign-leukocytosis>
25. Pathologists CoA. Hematology and Clinical Microscopy Glossary. 2019. Northfield Illinois, USA: College of American Pathologists. Disponible en:  
<https://documents.cap.org/documents/2019-hematology-clinical-microscopy-glossary.pdf>
26. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Cuarta ed. Bosman F, Jaffe E, Lakhani S, editors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
27. Riedl , Stouten K, Ceelie H, Boonstra J, Levin MD. Interlaboratory Reproducibility of Blood Morphology Using the Digital Microscope. Journal of laboratory Automation. 2015 Noviembre; I(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925737/>
28. Aiken, L. R. (1985). Three Coefficients for Analyzing the Reliability and Validity of Ratings. Educational and Psychological Measurement, 45(1), 131–142.  
<https://doi.org/10.1177/0013164485451012>.
29. Ñaupas, H.; Valdivia, M.; Palacios, J.; Romero, H. 2018. Metodología de la investigación, Cuantitativa, Cualitativa y redacción de Tesis. Bogotá: ediciones de la U. 5ta. Edición, p. 339.
30. Takahashi M., 1982. Atlas color citología del cancer. Editorial medica panamericana. 2da edición Tokio New York, p. 32-38.

31. Ander-Egg, E. (2002). Metodología y práctica del desarrollo de la comunidad. Argentina. Editorial Lumen.

32.

## Anexo N° 1: Matriz de consistencia

**Título de la Investigación:** Descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.

<b>Formulación del Problema</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>Variables</b>	<b>Diseño Metodológico</b>
<p><b>Problema General</b> ¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?</p>	<p><b>Objetivo General</b> Determinar el nivel de relación de los descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.</p>	<p><b>Hipótesis General</b> Existe relación entre los descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.</p>	<p><b>Variable 1</b> Descriptores celulares Dimensiones: -Descriptores geométricos -Descriptores colorimétricos -Descriptores de textura</p>	<p>Método de la investigación: Hipotético-deductivo</p> <p>Enfoque de la investigación: Cuantitativo</p> <p>Tipo de Investigación Aplicada</p>
<p><b>Problemas Específicos</b> ¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores geométricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?</p>	<p><b>Objetivos Específicos</b> Determinar el nivel de relación de los descriptores geométricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021. Determinar el nivel de relación de los</p>	<p><b>Hipótesis Específicos</b> Existe relación entre los descriptores geométricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.  Existe relación entre los descriptores</p>	<p><b>Variable 2</b> Criterios de malignidad citológica Dimensiones -Pleomorfismo nuclear -Cromatina anómala -Clonalidad morfológica</p>	<p>Diseño de la investigación No experimental del tipo transeccional</p> <p>Población Banco de imágenes digitales</p>



<p>¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores colorimétricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?</p> <p>¿Cuál es el nivel de relación entre los descriptores de textura y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021?</p>	<p>descriptores colorimétricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.</p> <p>Determinar el nivel de relación de los descriptores de textura y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.</p>	<p>colorimétricos y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.</p> <p>Existe relación entre los descriptores de textura y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas con infiltración sanguínea, en una institución privada 2021.</p>		<p>Muestra Imágenes digitales con un reporte de linfocitos anormales, células de linfoma</p> <p>Muestreo: No probabilístico por conveniencia</p> <p>Técnica e Instrumento de recolección de datos: Observacional Ficha de recolección de datos</p>
---	--	--	--	--

**Anexo N° 2: VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN TÍTULO: Descriptores celulares y criterios de malignidad citológica usando imágenes digitales en linfomas de infiltración sanguínea, en una institución privada.- 2021.**

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICION	ESCALA VALORATIVA
Descriptores celulares	Los descriptores celulares proporcionan valores objetivos para cuantificar las características citológicas que permiten mejorar la identificación, manual o automática, de las células linfoides anormales o blásticas.	La variable “descriptores celulares” en células de linfomas con infiltración en sangre periférica los cuales son cuantificados para su evaluación por los sistemas digitales.	Descriptores geométricos  Descriptores colorimétricos  Descriptores de textura	-Área celular -Área del citoplasma -Área del núcleo -Relación N/C -Diámetro promedio de la célula -Perímetro celular  -Brillo del núcleo -Matiz -Saturación  -Densidad del núcleo	Continua  Continua  Continua	-Media: 97.13 -Media: 37.17 -Media: 62.92 -Media: 2.36 -Media: 9.71 -Media: 34.63  -Media: 78.02  -Media: 0.51
Criterios de malignidad citológica	Los criterios citomorfológicos de células anormales son componentes estructurales más relevantes presentes en la morfología celular, el cual permite diferenciar lo benigno de lo neoplásico.	La variable “criterios de malignidad” cualificados por 3 expertos en morfología. La aplicación de una escala de liket para cuantificar un criterio de malignidad por los expertos es importante en su evaluación.	Pleomorfismo nuclear  Cromatina anómala  Clonalidad morfológica	-Irregularidades y engrosamiento del borde nuclear -Plegamiento nuclear -Clivajes nucleares  -Condensación anómala de la cromatina -Hiper Cromía del núcleo -incremento de áreas paracromáticas  -Clonalidad morfológica	Discreta  Discreta	Normal: 0 Ligero: 1 Moderado: 2 Severo: 3 Maligno: 4

Anexo N° 3: Ficha de recolección de datos

Anexo N° 3.1 Variable 1 “Descriptor celular”

	# Caso banco de imágenes	Tipo de linfoma	Célula de linfoma	Área celular	Área citoplasma	Área núcleo	Relación N/C	Diámetro promedio de la célula	Perímetro celular	Brillo del núcleo	Matiz	Saturación	Densidad núcleo
Variable 1 “Descriptor celular”			Cel_Lin_1										
			Cel_Lin_2										
			Cel_Lin_3										
			Cel_Lin_4										
			Cel_Lin_5										
			Cel_Lin_6										
			Cel_Lin_7										
			Cel_Lin_8										
			Cel_Lin_9										
			Cel_Lin_10										
			Cel_Lin_11										
			Cel_Lin_12										
			Cel_Lin_13										
			Cel_Lin_14										
			Cel_Lin_15										
			Cel_Lin_16										
			Cel_Lin_17										
			Cel_Lin_18										
			Cel_Lin_19										
			Cel_Lin_20										
			Cel_Lin_21										
		Cel_Lin_...											
		Cel_Lin_376											

Anexo N° 3.2 Variable 2 “Criterio de malignidad citológica”

	# Caso banco de imágenes	Tipo de linfoma	Célula de linfoma	Irregularidades y engrosamiento del borde nuclear	Plegamiento nuclear	Clivajes nucleares	Condensación anómala de la cromatina	Hipercromasia del núcleo	Incremento de áreas paracromáticas	Clonalidad morfológica
Variable 2 “Criterio de malignidad citológica”			Cel_Lin_1							
			Cel_Lin_2							
			Cel_Lin_3							
			Cel_Lin_4							
			Cel_Lin_5							
			Cel_Lin_6							
			Cel_Lin_7							
			Cel_Lin_8							
			Cel_Lin_9							
			Cel_Lin_10							
			Cel_Lin_11							
			Cel_Lin_12							
			Cel_Lin_13							
			Cel_Lin_14							
			Cel_Lin_15							
			Cel_Lin_16							
			Cel_Lin_17							
			Cel_Lin_18							
			Cel_Lin_19							
			Cel_Lin_20							
			Cel_Lin_21							
		Cel_Lin_...								
		Cel_Lin_376								

**ANEXO 4:**  
**VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTOS**

**CARTA DE PRESENTACIÓN**

Mgtr/Doctor: .....

Presente

**Asunto:** VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS A TRAVÉS DE JUICIO DE EXPERTO.

Es muy grato comunicarme con usted para expresarle mi saludo y así mismo, hacer de su conocimiento que siendo estudiante del programa de SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA requiero validar los instrumentos con los cuales recogeré la información necesaria para desarrollar mi investigación y con la cual optaré el grado de Especialista en Hematología.

El título de mi proyecto de investigación es: **“DESCRIPTORES CELULARES Y CRITERIOS DE MALIGNIDAD CITOLÓGICA USANDO IMÁGENES DIGITALES EN LINFOMAS DE INFILTRACIÓN SANGUÍNEA, EN UNA INSTITUCIÓN PRIVADA - 2021”** y siendo imprescindible contar con la aprobación de docentes especializados para aplicar los instrumentos en mención, he considerado conveniente recurrir a Usted, ante su connotada experiencia en temas del laboratorio de hematología y hemostasia. El expediente de validación que le hago llegar contiene:

- Carta de presentación.
- Definiciones conceptuales de las variables y dimensiones.
- Matriz de operacionalización de las variables.
- Certificado de validez de contenido de los instrumentos.

Expresándole los sentimientos de respeto y consideración, me despido de Usted, no

sin antes agradecer por la atención que dispense a la presente.

Atentamente,

Mg. TM Abigail Eunice Vasquez Huete

Nombre y Firma

D.N.I: 41680847

**“DESCRIPTORES CELULARES Y CRITERIOS DE MALIGNIDAD CITOLÓGICA  
USANDO IMÁGENES DIGITALES EN LINFOMAS DE INFILTRACIÓN SANGUÍNEA,  
EN UNA INSTITUCIÓN PRIVADA - 2021”**

**Definición de variables y dimensiones**

**VARIABLE 1:**

**1.- Descriptores celulares:** Los descriptores celulares proporcionan valores objetivos para cuantificar las características citológicas que permiten mejorar la identificación, manual o automática, de las células linfoides anormales o blásticas.

El proceso que consiste en la extracción de los descriptores morfológicos es el mismo proceso que realiza el experto cuando observa al microscopio y clasifica las células sanguíneas anormales, es decir cuando realiza la descripción morfológica e identifica a qué tipo de célula de linfoma pertenece, en este caso de forma cuantitativa y objetiva usando un software.

**Dimensiones:**

**1.1.- Descriptores geométricos**

Los descriptores geométricos son la valorización numérica de las características morfológicas de las células sanguíneas, así como el tamaño, la forma, el perímetro, el área de la célula, del núcleo y del citoplasma. Esta cuantificación de las interpretaciones geométricas es lo mismo que realiza el experto en morfología cuando describe una célula sanguínea. (15)

Clasificación de los descriptores geométricos según la región de interés que han sido calculados:

- ✓ Área celular
- ✓ Área del citoplasma
- ✓ Área del núcleo
- ✓ Relación N/C

- ✓ Diámetro promedio de la célula
- ✓ Perímetro celular

### **1.2.- Descriptores colorimétricos**

Los descriptores colorimétricos en una imagen digital de una célula de sangre periférica, se basan en la composición de una retícula finita de píxeles y cada píxel se identifica por una ubicación específica y contiene un valor de intensidad. Una imagen digital de la célula de linfoma se descompone en tres o cuatro componentes de color, estos definen un espacio de color. Cada componente de color resulta en una imagen digital de escala de grises individual, que está compuesto de tonos de grises, desde el negro (intensidad más débil) hasta el blanco (intensidad más fuerte).

- ✓ Brillo del núcleo
- ✓ Matiz
- ✓ Saturación

### **1.3.- Descriptores de textura**

Los descriptores de textura en una imagen digital se definen por la uniformidad, la densidad, el tono de los píxeles y sus relaciones espaciales. En una imagen digital de una célula de linfoma tendremos la densidad de la cromatina (intermedia, madura), basofilia del citoplasma (intensa), son descripciones de la célula que nos aportan información sobre la textura del núcleo y del citoplasma.

- ✓ Densidad del núcleo

## **VARIABLE 2:**

### **Criterios de malignidad citológica**

#### **Definición:**

Los criterios citomorfológicos de células anormales son componentes estructurales más relevantes presentes en la morfología celular, el cual permite diferenciar lo benigno de lo neoplásico.

#### **Dimensiones**

##### **Pleomorfismo nuclear**

- ✓ Irregularidades y engrosamiento del borde nuclear
- ✓ Plegamiento nuclear
- ✓ Clivajes nucleares

##### **Cromatina anómala**

- ✓ Condensación anómala de la cromatina
- ✓ Hiperchromía del núcleo
- ✓ Incremento de áreas paracromatínicas

##### **Clonalidad morfológica**

- ✓ Clonalidad morfológica propiamente



N°	DIMENSIONES/ítems	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Item	Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No		
<b>V1</b>	<b>Variable 1: Descriptores celulares</b>							<b>V1</b>	
<b>D1</b>	Dimensión 1: Descriptores geométricos							<b>D1</b>	
	Área celular							1	
	Área citoplasmática							2	
	Área nuclear							3	
	Ratio N/C							4	
	Diámetro promedio de la célula							5	
<b>D2</b>	Dimensión 2: Descriptores colorimétricos								
	Brillo del núcleo							7	
	Matiz							8	
<b>D3</b>	Saturación							9	
	Dimensión 3: Descriptor de textura								
	Densidad del núcleo							10	
<b>V2</b>	<b>Variables 2: Criterios de malignidad citológica</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>		
<b>D1</b>	Pleomorfismo nuclear								
	Irregularidades del borde nuclear							11	
	Plegamiento nuclear							12	
<b>D2</b>	Clivajes nucleares							13	
	Cromatina anómala								
	Incremento de áreas paracromáticas							14	
	Hipercromía núcleo							15	
<b>D3</b>	Condensación anómala							16	
	Clonalidad morfológica							17	

**Observaciones (precisar si hay suficiencia)**

.....

**Opinión de aplicabilidad:**      **Aplicable ( )**      **Aplicable después de corregir ( )**      **No aplicable ( )**

**Apellidos y nombre del juez validador:** .....

**DNI:** .....      **Especialidad del validador:** .....

<sup>1</sup> **Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup> **Relevancia:** el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específico.

<sup>3</sup> **Claridad:** se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Lima, ..... de..... del .....

\_\_\_\_\_  
Firma del Experto

*Palabras: Morfometría, descriptores, criterios de malignidad, linfomas infiltrantes*

ANEXO 4.1 Validación experto 1

Nº	DIMENSIONES/ítems	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
V1	<b>Variable 1: Descriptores celulares</b>							
D1	Dimensión 1: Descriptores geométricos	✓		✓		✓		
	Área celular	✓		✓		✓		
	Área citoplasmática	✓		✓		✓		
	Área nuclear	✓		✓		✓		
	Ratio N/C	✓		✓		✓		NO USO SIGLAS
	Diámetro promedio de la célula	✓		✓		✓		
	Perímetro celular	✓		✓		✓		
D2	Dimensión 2: Descriptores colorimétricos	✓		✓		✓		
	Brillo del núcleo	✓		✓		✓		
	Matiz	✓		✓		✓		
	Saturación	✓		✓		✓		
D3	Dimensión 3: Descriptor de textura	✓		✓		✓		
	Densidad del núcleo	✓		✓		✓		
V2	<b>Variables 2: Criterios de malignidad citológica</b>	Si	No	Si	No	Si	No	
D1	Pleomorfismo nuclear	✓		✓		✓		
	Irregularidades del borde nuclear	✓		✓		✓		
	Plegamiento nuclear	✓		✓		✓		
	Clivajes nucleares	✓		✓		✓		
D2	Cromatina anómala	✓		✓		✓		
	Incremento de áreas paracromáticas	✓		✓		✓		
	Hipercromía núcleo	✓		✓		✓		
	Condensación anómala	✓		✓		✓		
D3	Clonalidad morfológica	✓		✓		✓		

Observaciones (precisar si hay suficiencia)

..... EXISTE SUFICIENCIA EN LA INVESTIGACIÓN A DESARROLLAR .....

Opinión de aplicabilidad: Aplicable (X) Aplicable después de corregir ( ) No aplicable ( )

Apellidos y nombre del juez validador: ..... AVELINO CALUPE PAUL FORTUNATO .....

DNI: 41043323 ..... Especialidad del validador: DR. CON ESPECIALIDAD Hematología .....

<sup>1</sup> Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup> Relevancia: el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específico.

<sup>3</sup> Claridad: se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Lima, 3 de DICIEMBRE del 2021

Firma del Experto



ANEXO 4.2 Validación experto 2

Nº	DIMENSIONES/ítems	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
V1	<b>Variable 1: Descriptores celulares</b>							
D1	Dimensión 1: Descriptores geométricos							
	Área celular	SI		SI		SI		
	Área citoplasmática	SI		SI		SI		
	Área nuclear	SI		SI		SI		
	Ratio N/C	SI		SI		SI		
	Diámetro promedio de la célula	SI		SI		SI		
	Perímetro celular	SI		SI		SI		
D2	Dimensión 2: Descriptores colorimétricos							
	Brillo del núcleo	SI		SI		SI		
	Matiz	SI		SI		SI		
	Saturación	SI		SI		SI		
D3	Dimensión 3: Descriptor de textura							
	Densidad del núcleo	SI		SI		SI		
V2	<b>Variables 2: Criterios de malignidad citológica</b>	Si	No	Si	No	Si	No	
D1	Pleomorfismo nuclear	SI		SI		SI		
	Irregularidades del borde nuclear	SI		SI		SI		
	Plegamiento nuclear	SI		SI		SI		
	Clivajes nucleares	SI		SI		SI		
D2	Cromatina anómala	SI		SI		SI		
	Incremento de áreas paracromáticas	SI		SI		SI		
	Hipercromía núcleo	SI		SI		SI		
	Condensación anómala	SI		SI		SI		
D3	Clonalidad morfológica	SI		SI		SI		

**Observaciones (precisar si hay suficiencia)**

EL TENA DE INVESTIGACION PRESENTA SUFICIENCIA Y APLICABLE.....

Opinión de aplicabilidad:      Aplicable ()      Aplicable después de corregir ( )      No aplicable ( )

Apellidos y nombre del juez validador: ..... ANAYA CHÁVEZ ROSA MARÍA.....

DNI: ..... 15958636.....      Especialidad del validador: ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA

<sup>1</sup> **Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup> **Relevancia:** el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específico.

<sup>3</sup> **Claridad:** se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Lima, 07 de Diciembre del 2021

  
Firma del Experto



N°	DIMENSIONES/items	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
V1	Variable 1: Descriptores celulares							
D1	Dimensión 1: Descriptores geométricos							
	Área celular	✓		✓		✓		
	Área citoplasmática	✓		✓		✓		
	Área nuclear	✓		✓		✓		
	Ratio N/C	✓		✓		✓		
	Diámetro promedio de la célula	✓		✓		✓		
	Perímetro celular	✓		✓		✓		
D2	Dimensión 2: Descriptores colorimétricos							
	Brillo del núcleo	✓		✓		✓		
	Matiz	✓		✓		✓		
	Saturación	✓			✓	✓		
D3	Dimensión 3: Descriptor de textura							
	Densidad del núcleo							
V2	Variables 2: Criterios de malignidad citológica	Si	No	Si	No	Si	No	
D1	Pleomorfismo nuclear	✓		✓		✓		
	Irregularidades del borde nuclear	✓		✓		✓		
	Plegamiento nuclear	✓		✓		✓		
	Clivajes nucleares	✓		✓		✓		
	Cromatina anómala	✓		✓		✓		
D2	Incremento de áreas paracromáticas	✓		✓		✓		
	Hipercromía núcleo	✓		✓		✓		
	Condensación anómala	✓		✓		✓		
D3	Clonalidad morfológica	✓		✓		✓		

**Observaciones (precisar si hay suficiencia)**

ES CONVENIENTE CONSIDERAR LAS INCLUSIONES CITOPLASMÁTICAS Y NUCLEARES.

Opinión de aplicabilidad:   Aplicable (✓)   Aplicable después de corregir ( )   No aplicable ( )

Apellidos y nombre del juez validador: FABIELINO RODRIGUEZ GUISBALDE

DNI: 21247305   Especialidad del validador: TEC. MEDICA. LABORATORIO CLINICO

<sup>1</sup> **Pertinencia:** El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup> **Relevancia:** el ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específico.

<sup>3</sup> **Claridad:** se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo.

Lima, 6 de Diciembre del 2021

Firma del Experto

**ANEXO 5:**

Lima, 28 octubre del 2021

**Sr. Emmanuel José Saldaña Morán**  
Gerente general  
Innova Diagnóstica SAC

Es grato honor para mí por este medio saludarlo cordialmente y manifestar mi gran aprecio, teniendo conocimiento el apoyo a la investigación que Innova Diagnostica SAC, empresa que Ud. dirige, promueve en la generación de nuevos aportes en el área del laboratorio.

En tal sentido, encontrándome actualmente próxima a culminar mi formación en la especialidad de hematología, solicito a Ud. el acceso a la base de datos de muestras digitales usados en el Programa de Morfología Digital, en el marco del proyecto de investigación denominado: **"DESCRIPTORES CELULARES Y CRITERIOS DE MALIGNIDAD CITOLÓGICA USANDO IMÁGENES DIGITALES EN LINFOMAS CON INFILTRACIÓN SANGUÍNEA, EN UNA INSTITUCIÓN PRIVADA, 2021"** siendo necesario recolectar variedad de casos de linfomas (linfocitos anormales, tricoleucocitos, células de linfoma, etc). Las imágenes brindadas, serán corroboradas junto a expertos en la especialidad de hematología oncológica para el procesado de regiones de interés según los objetivos de la investigación. Las imágenes serán de uso exclusivo para lo solicitado.

En gratitud de su colaboración con la investigación científica, se indica de antemano algunos de los aportes de la presente investigación:

- ✓ Aplicación de los descriptores en la línea linfocito anormal
- ✓ Cambios morfométricos orientativos a creación de algoritmos de decisión.

En base a las razones expuestas líneas arriba, sirva Ud. autorizar la solicitud de información requerida en el presente documento y comunicar a las personas responsables la facilitación de la información solicitada.

Agradeciendo anticipadamente su apoyo a la presente solicitud, en pro de la investigación científica, reciba un cordial saludo de mi parte.

Atta.



**Lic. Abigail E. Vasquez Huete**  
Investigador en 2da especialidad en Hematología  
Universidad Norbert Wiener

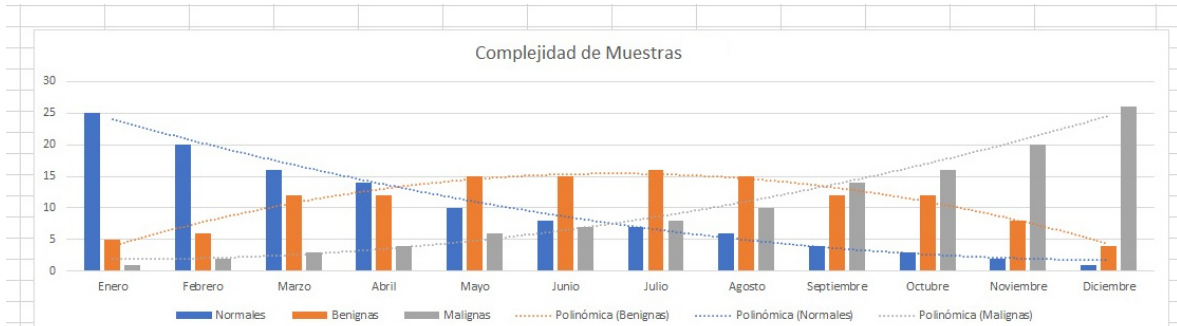
Aceptabilidad de la empresa privada a cargo de:



**Sr. Emmanuel Saldaña Moran**  
Gerente de Innova Diagnostica SAC



**ANEXO 6:  
MUESTRAS DIGITALES 2021**



Día del mes	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
1	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Benigna	Normal	Normal	Normal	Benigna	Maligna
2	Normal	Normal	Maligna	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna
3	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Benigna	Normal	Normal	Maligna	Maligna	Maligna
4	Normal	Normal	Normal	Maligna	Benigna	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna	Benigna	Normal	Maligna HEMOPARASITOS
5	Normal	Benigna	Benigna	Normal	Maligna	Normal	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Maligna	Mutacion Celulas falciformes
6	Benigna	Normal	Normal	Normal	Benigna	Normal	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna
7	Normal	Normal	Benigna	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Normal	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna
8	Normal	Normal	Normal	Normal	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna
9	Normal	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Benigna	Normal	Normal	Normal	Maligna	Benigna	Maligna
10	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Maligna	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna
11	Normal	Normal	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna
12	Benigna	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Normal	Maligna	Maligna	Maligna	Benigna	Benigna	Benigna
13	Normal	Benigna	Benigna	Normal	Maligna	Maligna	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna
14	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Benigna	Benigna	Maligna
15	Normal	Maligna	Normal	Benigna	Benigna	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Normal	Maligna	Benigna
16	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna
17	Normal	Normal	Maligna	Benigna	Benigna	Normal	Maligna	Benigna	Benigna	Maligna	Normal	Maligna
18	Normal	Benigna	Normal	Maligna	Benigna	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna
19	Benigna	Normal	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Benigna	Maligna	Normal	Benigna	Maligna	Maligna
20	Normal	Normal	Benigna	Normal	Normal	Benigna	Normal	Benigna	Benigna	Maligna	Benigna	Maligna HEMOPARASITOS
21	Normal	Benigna	Normal	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna
22	Normal	Normal	Benigna	Maligna	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna
23	Normal	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Benigna	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna
24	Normal	Normal	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Benigna	Maligna	Benigna	Benigna
25	Normal	Maligna	Benigna	Benigna	Benigna	Benigna	Normal	Maligna	Maligna	Benigna	Maligna	Normal
26	Benigna	Normal	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna	Benigna	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna
27	Normal	Benigna	Normal	Normal	Benigna	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna
28	Benigna	Normal	Benigna	Benigna	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna
29	Normal			Maligna	Normal	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Benigna	Benigna	Maligna
30	Maligna		Normal	Benigna	Benigna	Maligna	Maligna	Benigna	Benigna	Normal	Maligna	Benigna
31	Normal		Benigna	Benigna	Benigna	Benigna	Normal	Benigna	Maligna	Maligna	Maligna	Maligna



## ANEXO 7:

# VERIFICATION AND IMPLEMENTATION OF AUTOMATED PERIPHERAL BLOOD SMEAR ANALYZER VISION HEMA ASSIST TO THE ROUTINE LABORATORY WORK

15189-HAA  
7130

Zorić M., Taradi I., Šiftar Z.  
Department of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia

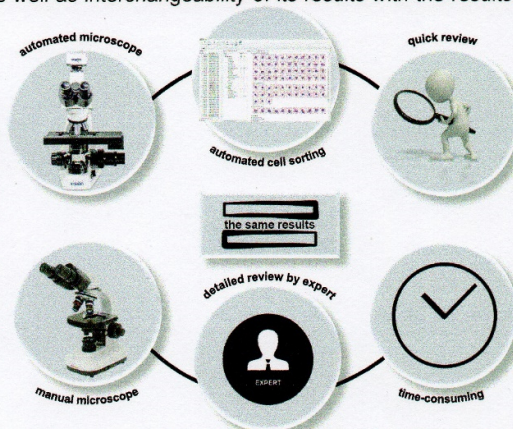
mat.zoric@gmail.com

### Introduction

The new automated bloods smear analyzer Vision Hema Assist, West Medica has been introduced to the routine laboratory. The aim of this study was performance evaluation as well as interchangeability of its results with the results obtained by manual microscopy for the clinical practice.

### Methods

We evaluated 71 peripheral blood smears. Complete blood count was performed by hematology analyzer Sysmex XE5000 using analytical methods accredited according to ISO 15189 and controlled by external quality assurance programme, blood smears were made and May-Grünwald-Giemsa stained at the same time. Smears were examined manually and by automated analyzer which results were checked and reclassified if necessary by a staff with abundant morphology experience. Results of relative leukocytes differential count from automated analyzer were compared with results from hematology analyzer and ones gained by manual microscopy.



### Results

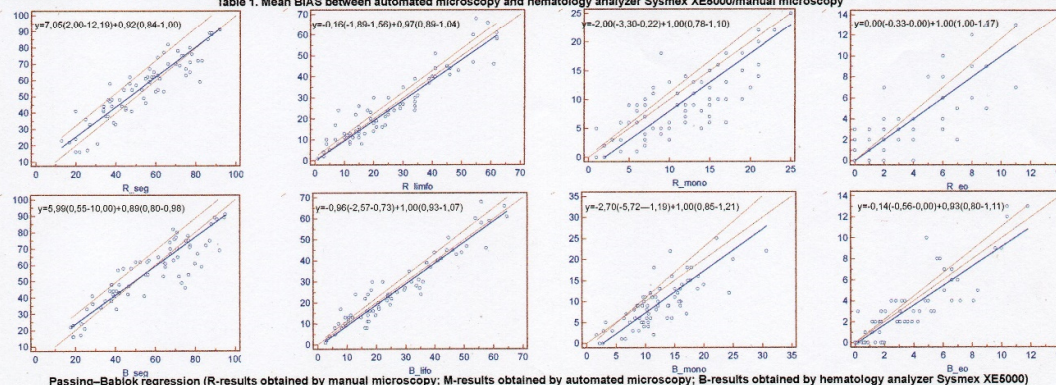
According to Passing Bablok regression constant and proportional errors were found only for segmented neutrophils caused by patients with neutrophilia and neutropenia where this difference is clinically insignificant. The difference observed between the monocytes from hematology analyzer and automated microscopy is expected for observed patient population. Therefore, the manual microscopy is the reference method for this results comparison.

Typical presentation of cells in Vision Hema



	Granulocytes	Lymphocytes	Monocytes	Eosinophilic granulocytes	Basophilic granulocytes	Band neutrophils	Metamyelocytes	Myelocytes
Hematology analyzer BIAS %	1,5	0,5	2,8	0,4	0,22	-	-	-
Manual microscopy BIAS %	-1,7	0,3	2,2	0,1	-0,07	-0,7	-0,2	0,1

Table 1. Mean BIAS between automated microscopy and hematology analyzer Sysmex XE5000/manual microscopy



### Conclusions

Evaluation has shown excellent comparison of obtained results. Therefore, manual and automated blood smear analysis can be used interchangeably for the clinical purposes. Still, despite great performance of automated analyzer, analysts experience is essential.

#### Literature

- Cornet E1, Perol JP, Troussard X. Performance evaluation and relevance of the CellaVision DM96 system in routine analysis and in patients with malignant hematological diseases. *Int J Lab Hematol*. 2008;30:536-42.
- Riedi JA, Stouten K, Ceelie H, Boonstra J, Levin MD, van Gelder W. Interlaboratory Reproducibility of Blood Morphology Using the Digital Microscope. *J Lab Autom*. 2015;20:670-5.





# ZERTIFIKAT

Nr.: TÜV-A-MT-1/13/E099

**TÜV**  
AUSTRIA

## Qualitätsmanagementsystem - quality management system

Unternehmen:  
Company: **West Medica Produktions- und Handels GmbH**  
**Franz-Siegel-Gasse 1, 2380 Perchtoldsdorf**

Geltungsbereich:  
Scope: **Design und Entwicklung, Produktion, Vertrieb und Service von allgemeinen Laborgeräten zu in-vitro-diagnostischen Untersuchungen wie chemische Laboranalysegeräte und deren Zubehör inklusive Software**

**Design and development, manufacturing, distribution and service of general laboratory devices for in-vitro- diagnostic analysis such as laboratory devices for chemical analysis including accessory and software**

Norm:  
Standard: **EN ISO 13485:2012+AC:2012**  
**Qualitätsmanagementsystem Medizinprodukte**  
**Quality management system medical devices**

Bemerkungen:  
Remarks: --

Hiermit bescheinigt die TÜV Austria Services GmbH, dass das Qualitätsmanagementsystem im Zuge eines Audits überprüft wurde und im angeführten Geltungsbereich den Anforderungen der oben angeführten Normengrundlage entspricht.  
*TUV Austria Services GmbH certifies that the quality management system in the above mentioned scope has been examined and meets the relevant requirements of the above mentioned standard.*

**MTZert2013-0234LUS**

Bericht Nr:  
Report No.:

**08.09.2008**

Erstausstellung  
First issue

**21.10.2013**

Datum der Ausstellung  
Date of issue



**Dipl.-Ing. Michael Pözlleitner**

Zertifizierungsbeauftragter  
Certification representative

**20.10.2018**

Ende der Gültigkeit  
End of validity

Auszugsweise Vervielfältigung nur mit Genehmigung des TÜV Austria gestattet  
*The reproduction and/or duplication of this document in abstracts is subject to the approval by TUV Austria*

QFM-MT-QM30\_Zertifikat\_13485 Rev. 02



**TÜV AUSTRIA SERVICES GMBH** | benannte Stelle - notified body | ID-Nr.0408  
Akkreditierte Prüf-, Überwachungs- und Zertifizierungsstelle - Accredited Testing, Inspection and Certification body  
1015 Wien | Krugerstraße 16 | Tel: +43 (0)1 610 91-6502 | Fax: +43-(0)1-610 91-6505 | E-Mail: mt-zert@tuv.at | www.tuv.at/medizin