



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

DESCRIPTORES GEOMÉTRICOS EN CÉLULAS PLASMÁTICAS USANDO UN
SISTEMA EN MORFOLOGÍA DIGITAL HEMATOLÓGICO EN UN HOSPITAL DE
LIMA-PERÚ 2019

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el título profesional de Licenciado en Tecnología Médica
en la especialidad en Laboratorio y Anatomía Patológica

Autor:

Galindo Perez, Ramiro Jesús

Asesor:

Avelino Callupe, Paul Fortunato

(ORCID: 0000-0003-3133-1390)

Jurado:

Prado Maggia, Carlos Toribio

Hurtado Concha, Arístides

Lazon Mansilla, David Feliz

Lima - Perú

2021

Referencia:

Galindo, R. (2021). *Descriptorios geométricos en células plasmáticas usando un sistema en morfología digital hematológico en un hospital de Lima-Perú 2019* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5409>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

DESCRIPTORES GEOMÉTRICOS EN CÉLULAS PLASMÁTICAS USANDO UN
SISTEMA EN MORFOLOGÍA DIGITAL HEMATOLÓGICO EN UN HOSPITAL DE
LIMA-PERÚ 2019

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el título profesional de Licenciado en Tecnología Médica en la especialidad
en Laboratorio y Anatomía Patológica

Autor:

Galindo Perez, Ramiro Jesús

Asesor:

Avelino Callupe, Paul Fortunato

Jurado:

Prado Maggia, Carlos Toribio

Hurtado Concha, Aristides

Lazon Mansilla, David Feliz

Lima- Perú

2021

Agradecimientos

- A Dios por darme la vida, la voluntad de seguir adelante y la fuerza para afrontar las adversidades; en especial por su compañía durante mi crecimiento personal y profesional.
- A mis padres, a pesar de la distancia, siempre están a mi lado, apoyándome y dándome los mejores consejos de vida.
- Al Dr. Paul Fortunato Avelino Callupe por sus ideas, motivación y consejos de seguir adelante con este trabajo.
- Al Lic. TM Galindo Perez Carlos, mi hermano, por sus palabras y su apoyo desde muy joven.
- A la Lic. TM Romero Gomez Araceli, por su apoyo incondicional y consejos durante la realización del presente trabajo.
- A la jefatura del Departamento de Hematología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza por las oportunidades brindadas para la realización de esta investigación en sus instalaciones.

ÍNDICE

RESUMEN.....	ix
ABSTRACT	x
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Descripción y formulación del problema.....	2
1.2. Antecedentes	3
1.3. Objetivos	9
1.3.1. Objetivo general.....	9
1.3.2. Objetivos específicos.....	9
1.4. Justificación.....	9
1.5. Hipótesis.....	10
II. MARCO TEÓRICO	11
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	11
III. MÉTODO	33
3.1. Tipo de Investigación.....	33
3.2. Ámbito temporal y espacial.....	33
3.3. Variables.....	33
3.4. Población y muestra	35
3.5. Instrumentos	35
3.6. Procedimientos	35
3.7. Análisis de Datos.....	35
3.8. Consideraciones Éticas.....	36

IV. RESULTADOS	37
4.1. Descriptores Celulares asociados al Área	37
4.2. Descriptores Celulares asociados al Perímetro	43
4.3. Descriptores Celulares asociados a Proporciones	45
4.4. Descriptores Celulares Asociados a la Excentricidad	50
4.5. Descriptores Celulares asociado al Diámetro Promedio	54
4.6. Descriptores Celulares asociados al Factor Forma	58
4.7. Descriptores Celulares asociados al Brillo	62
4.8. Descriptores Celulares Asociado a la Densidad Óptica	66
V. DISCUSION DE RESULTADOS	71
VI. CONCLUSIONES	73
VII. RECOMENDACIONES.....	74
VIII. REFERENCIAS.....	75
IX. ANEXOS.....	80

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Datos cuantitativos de parámetros citológicos	7
Tabla 2 Operacionalización de variables de estudio	34
Tabla 3 Área Celular	37
Tabla 4 Área del Núcleo.....	39
Tabla 5 Área del Citoplasma.....	41
Tabla 6 Perímetro Celular	44
Tabla 7 Relación Núcleo/ Celular	46
Tabla 8 Relación del Núcleo/Citoplasma.....	48
Tabla 9 Excentricidad Celular.....	50
Tabla 10 Excentricidad del Núcleo	52
Tabla 11 Diámetro Promedio Celular	54
Tabla 12 Diámetro Promedio Celular	56
Tabla 13 Dámetro Promedio del Núcleo.....	58
Tabla 14 Factor Forma del Núcleo.....	60
Tabla 15 Brillo del Núcleo	62
Tabla 16 Brillo del Citoplasma	64
Tabla 17 Densidad Óptica del Núcleo.....	66
Tabla 18 Densidad Óptica del Citoplasma.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de trabajo del procesamiento digital de imágenes (DIP)	16
Figura 2. Esquema del proceso de adquisición, a través del DM96	17
Figura 3. Fórmula del área celular	24
Figura 4. Formula del área del citoplasma	24
Figura 5. Fórmula del área del núcleo.....	25
Figura 6. Formula del diámetro promedio de la células	25
Figura 7. Formula del diámetro promedio del núcleo.....	25
Figura 8. Formula del brillo del núcleo.....	26
Figura 9. Formula del brillo del citoplasma	26
Figura 10. Formula de la excentricidad celular.....	26
Figura 11. Formula de la excentricidad nuclear	26
Figura 12. Formula del factor forma celular	27
Figura 13. Formula de la densidad óptica nuclear	27
Figura 14. Formula de la densidad óptica del citoplasma.....	28
Figura 15. Formula de la relación núcleo/ celular.....	28
Figura 16. Formula de la relación núcleo/ citoplasma	28
Figura 17. Representación de los diferentes espacios de color	29
Figura 18. Valor numérico del área celular.....	38
Figura 19. Grafica del área celular.....	38
Figura 20. Valor numérico del área del núcleo	40
Figura 21. Grafica del área del núcleo	40

Figura 22. Valor numérico del área del citoplasma	42
Figura 23. Grafica del área del citoplasma	42
Figura 24. Valor numérico del perímetro celular.....	44
Figura 25. Grafica del perímetro celular	45
Figura 26. Valor numérico de la relación núcleo/ celular	46
Figura 27. Grafica de la relación núcleo/ celular	47
Figura 28. Valor numérico de la relación del núcleo/ citoplasma.....	49
Figura 29. Grafica de la relación del núcleo/citoplasma.....	49
Figura 30. Valor numérico de la excentricidad celular	51
Figura 31. Grafica de la excentricidad celular	51
Figura 32. Valor numérico de la excentricidad del núcleo	53
Figura 33. Grafica de la excentricidad del núcleo.....	53
Figura 34. Valor numérico del diámetro promedio celular.....	55
Figura 35. Grafica del diámetro promedio de la célula.....	55
Figura 36. Valor numérico del diámetro promedio del núcleo	57
Figura 37. Grafica del diámetro promedio del núcleo	57
Figura 38. Valor numérico del factor forma	59
Figura 39. Grafica del factor forma de la célula	59
Figura 40. Valor numérico del factor forma del núcleo.....	61
Figura 41. Grafica del factor forma del núcleo	61
Figura 42. Valor numérico del brillo del núcleo.....	63

Figura 43. Grafica del brillo del núcleo	63
Figura 44. Valor numérico del brillo del citoplasma	65
Figura 45. Grafica del brillo del citoplasma	65
Figura 46. Valor numérico de la densidad óptica del núcleo.....	67
Figura 47. Grafica de la densidad óptica del núcleo	67
Figura 48. Valor numérico de la densidad óptica del citoplasma.	69
Figura 49. Grafica de la densidad óptica del citoplasma	69

Resumen

El presente trabajo hace referencia a descriptores geométricos de dos células: linfocitos normales y células plasmáticas; demostrando la variación que se interpreta numéricamente en las células plasmáticas en relación a los valores numéricos de los descriptores de linfocitos normales. Asimismo, descriptor geométrico es todo aquello que calcula y manifiesta las particularidades morfológicas tanto en la forma y el tamaño celular. Antes de llegar a los valores numéricos de cada uno de los descriptores estudiados, se realizó un hemograma automatizado y se reprocesó por microscopía óptica convencional para corroborar con el equipo automatizado. Se utilizó 20 casos, seleccionándose alrededor de entre 15 a 40 células plasmáticas por lámina estudiada. Por otra parte los datos examinados fueron valorados por un especialista en citomorfología digital hematológica, asimismo la célula plasmática fue escaneada utilizando el software VISION HEMA, lo cual bajo ciertos criterios algorítmicos manifestados en el progreso del trabajo se evidenció los valores expresados cuantitativamente, es decir en números por cada uno de los descriptores geométricos estudiados. Por ende se formó una base de datos para realizar la comparación numérica de la variación de cada descriptor geométrico entre una célula plasmática y un linfocito normal, dando como resultado un cuadro estadístico de provecho estudiado, evidenciando así toda variación a nivel numérica.

Palabras claves: célula plasmática, descriptor geométrico, linfocito.

Abstract

This work refers to geometric descriptors of two cells: normal lymphocytes and plasma cells; demonstrating the variation that is interpreted numerically in plasma cells in relation to the numerical values of the normal lymphocyte descriptors. Also, the geometric descriptor is everything that calculates and manifests morphological peculiarities in both cell shape and size. Before reaching the numerical values of each of the studied descriptors, an automated blood count was performed and reprocessed by conventional optical microscopy to corroborate with the automated equipment. 20 cases were used, selecting between 15 to 40 plasma cells per plate studied. On the other hand, the data examined were evaluated by a specialist in hematological digital cytomorphology, likewise the plasma cells were scanned using the VISION HEMA software, which under certain algorithmic criteria manifested in the progress of the work, the values expressed quantitatively were evidenced, that is, in numbers for each of the geometric descriptors studied. Therefore, a database was formed to perform the numerical comparison of the variation of each geometric descriptor between a plasma cell and a normal lymphocyte, resulting in a statistical table of studied benefit, thus evidencing any variation at the numerical level.

Key words: plasma cell, geometric descriptor, lymphocyte.

I. Introducción

Durante los últimos años el recuento de células sanguíneas de manera automatizada suele emplearse comúnmente la citometría de flujo, lo cual esto implica la identificación y clasificación de las células a través de una tecnología de laser lo cual este aprovecha las características morfológicas de las células sanguíneas. A pesar de que se obtiene resultados precisos, este tipo de metodología presenta una serie de limitaciones durante o al momento de realizar una amplia variedad de subclases de leucocitos, especialmente, aquellas anómalas que son un poco complejo de clasificar e identificar más aún que se tiene en cuenta que hay un gran interés importante para el diagnóstico de una amplia categoría de enfermedades relacionadas a las células sanguíneas, especialmente los leucocitos en este trabajo.

En la actualidad, los grandes avances para el diagnóstico y análisis asistido por medio de imágenes han sido notorios en estos últimos años en países desarrollados. Últimamente han aparecido equipos que realizan la preclasificación automática de células de sangre periférica basadas en el procesamiento de imágenes digitales (PID), basándose fundamentalmente los descriptores geométricos sobre el tamaño y la forma de la célula; mostrando una eficiencia muy alta para el reconocimiento de células normales como neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos. No obstante, estas plataformas no pueden identificar automáticamente células neoplásicas en muchas y diversas enfermedades hematológicas. Por lo tanto, la presente investigación tiene como objetivo describir, determinar y evaluar la variación numérica acerca de los descriptores geométricos usando un sistema en morfología digital hematológica teniendo como elemento evaluado la evaluación de las células plasmáticas y como patrón a linfocitos normales, para así poder aportar en parámetros que puedan aportar en el diagnóstico morfológico, disminuyendo en un futuro no muy lejano la intervención manual de un especialista, siendo el caso de un tecnólogo médico de la especialidad de laboratorio o un médico patólogo; mediante un análisis visual directo de las muestras una vez ya escaneadas.

1.1. Descripción y formulación del problema

La detección temprana de células neoplásicas en sangre periférica y su respectivo tratamiento precoz es importante para la calidad de vida y supervivencia del paciente por otra parte el reconocimiento de diferentes células sanguíneas normales son fáciles de diferenciar y reconocer, sin embargo las células neoplásicas como las neoplasias de células plasmáticas, son más difíciles porque presentan diferencias citomorfologicas entre los múltiples tipos de células neoplásicas que son perspicaces de observar y su reconocimiento requiere de una amplia experiencia y habilidad del tecnólogo médico o medico patólogo.

El diagnostico hematológico empieza por los análisis celulares morfológicos por medio de los autoanalizadores utilizando comúnmente la citometría de flujo, identificando y clasificando a las células normales; y prosigue con otros procedimientos más costosos y complejos mediante el uso de anticuerpos monoclonales, estudios genéticos y moleculares que se encuentran disponibles en laboratorios relativamente especializados.

La correcta clasificación y detección de las neoplasias de células plasmáticas es sumamente importante para poder dar una orientación diagnostica inicial, en cambio los autoanalizadores solamente muestran alarmas indicando presencia de aquellas células anormales.

Durante los últimos años han aparecidos equipos especializados que preclasificaban automáticamente las células sanguíneas basándose en el proceso digital de imágenes (PID) presentando una elevada eficacia en los reconocimientos de las células normales tales como neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos en cambio no identifican automáticamente las células plasmáticas neoplásicas.

En el procesamiento digital de imágenes, los descriptores señalan aquellos valores numéricos de las células plasmáticas neoplásicas sus características citomorfologicas que posee

un fundamento visual que se relaciona con la geometría, el color y la textura, esto se evidenciara en el desarrollo del estudio.

Por otra parte, los descriptores geométricos poseen generalmente una interpretación fácilmente intuitiva, sin embargo, las herramientas y los algoritmos de los análisis por imágenes y el aprendizaje automático producen unos descriptores cuantitativos que obtienen una base matemática correctamente establecida y se pueden catalogar eficientemente, aunque son complejos de interpretar en términos morfológicos y de traducir en los términos usados por los tecnólogos médicos y médicos patólogos.

En esta ocasión debido a que uno de los principales puntos de esta investigación es analizar las células plasmáticas en sangre periférica de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple, y en especial cuales son los descriptores geométricos que pueden ser significativos en el proceso digital de imágenes al utilizar un sistema en morfología digital hematológico.

1.1.1. *Problema general*

¿Cuál es la variación cuantitativa de los descriptores geométricos en las células plasmáticas respecto a los linfocitos normales usando un sistema en morfología digital hematológico?

1.1.2. *Problema específico*

¿Cuál es la variación de los descriptores geométricos de las células plasmáticas respecto a los linfocitos normales usando un sistema en morfología digital hematológico?

¿Cuál es la variación de los descriptores geométricos-colorimétricos de las células plasmáticas con respecto a los linfocitos normales usando un sistema en morfología digital hematológico?

1.2. Antecedentes

Kratz, Bengtsson, Casey, Keefe, Beatrice y Grzybek (2005) en el estudio *WBC Differentials by Automated Digital Image Analysis Supported by an Artificial Neural Network*

realizaron una evaluación del CellaVision DM96 por medio de los criterios de microscopía convencional y la experiencia de tecnólogos médicos y médicos, siendo Cella visión dm96 un sistema automatizado digital en morfología celular para sangre periférica, en esta investigación se obtuvieron valores de correlación entre la preclasificación automatizada y la microscopía habitual de glóbulos blancos, obteniéndose los siguientes resultados de correlación: 0.96 (todos los neutrófilos), 0.94 (linfocitos) entre otros resultados. Los valores de sensibilidad se encuentran entre el 95% y 100% y por consiguiente los valores de especificidad entre 88% y 97%, dependiendo según de la anormalidad ya sea de blastos o WBC inusuales. Por lo tanto, los tecnólogos médicos estuvieron de acuerdo en un 82% de las preclasificaciones de este sistema y se concluye que este analizador automático mostró un rendimiento similar al microscopio clínico manual.

Cornet, Perol y Troussard (2007) en el estudio *Performance evaluation and relevance of the CellaVisionTM DM96 system in routine analysis and in patients with malignant hematological diseases* analizaron las muestras de 440 pacientes en las cuales estos fueron procesados por el equipo CellaVision DM96.

Este sistema obtuvo una eficiencia del 95% para la preclasificación automática, luego este aumentó hasta un 98% después de haber hecho una reclasificación manual por el tecnólogo médico. Por ende la correlación de los métodos manual y automático es excelente para neutrófilos, linfocitos y eosinófilos; es admisible para granulocitos inmaduros, eritroblastos y basófilos; y es baja para monocitos.

También se evaluó algunos trastornos linfoproliferativos crónicos de células B, pero en esta ocasión el equipo de DM96 no puede clasificar correctamente las muestras anormales. La clasificación correcta acerca de ello se puede realizar manualmente por el operador médico a través de la pantalla y el software CellaVision.

Merino, Brugués, García, Kinder, Torres y Escolar (2011) en el trabajo *Estudio comparativo de la morfología de sangre periférica analizada mediante el microscopio y el CellaVision DM96 en enfermedades hematológicas y no hematológicas*, analizaron la correlación y concordancia entre los resultados obtenidos de al menos 234 frotices de sangre periférica recolectándose al menos 100 células por frotis de sangre; se le realizó un estudio comparativo del recuento diferencial leucocitario a través de un sistema de análisis digital DM96 utilizando el software CellaVision AB y el microscopio óptico convencional, evaluándose la preclasificación automatizada realizada por el CellaVision DM96 y la posterior reclasificación por parte del operador médico. Se llegó a obtener excelentes valores de correlación (preclasificación) entre este dispositivo con respecto a la microscopía óptica convencional para neutrófilos segmentados, linfocitos, monocitos y blastos; y valores aceptables para neutrófilos en banda, eosinófilos, basófilos y células plasmáticas. Además de ello, la correlación para la reclasificación es muy buena para los promielocitos y los mielocitos, sin embargo, para los linfocitos reactivos y los eritroblastos suele ser intermedia, y por último es baja para los metamielocitos.

Sin embargo, en el DM 96 las células linfoides neoplásicas se reclasifican solo por el usuario médico ya que algunas de estas células blasticas fueron preclasificados como linfocitos por ende el porcentaje obtenido a través de la microscopia convencional fueron superiores al obtenido del DM 96. En conclusión, acerca de los estudios anteriores, nos da una señal de que haya una buena correlación y una buena concordancia de la aplicación del análisis de imágenes digitales sobre el método tradicional mediante la microscopía óptica pero a la vez enfatizando que exista la necesidad de una validación y revisión subsecuentes por parte de un médico o tecnólogo medico calificado.

Hamid, Rogers, Zheng, Lai y Wang en el estudio *Quantitation of Cytological parameters of malignant lymphocytes using computerized image analysis* evaluaron el análisis

computarizado por imágenes a través del uso de un software de análisis de imágenes, el Visiopharm Integrator System (VIS), cuantificando los parámetros citológicos de los linfocitos malignos, es decir, convirtió los datos cualitativos en valores cuantitativos utilizando el programa de análisis de imágenes mencionado para cuantificar aquellos parámetros citológicos de los linfocitos con trastornos linfoproliferativos de células B.

El estudio se realizó para leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma de células de manto (LCM) y la leucemia prolinfocítica de células B (LPL-B), estos fueron seleccionados para representar linfocitos pequeños, medianos y grandes, lo cual se recolectó al menos un mínimo de 100 células por cada una de las tres categorías de diagnóstico. Se produjo un grupo de mediciones para cuantificar área celular total, diámetro promedio celular, el área del citoplasma, el área del núcleo y la relación núcleo/citoplasma. Al realizar las evaluaciones comparativas de los parámetros cuantificados se confirmaron las características morfológicas de las células tumorales. En base a los resultados obtenidos, se llega a la conclusión de que verificando la LLC, LMC y LPL-B pueden distinguirse por los descriptores cuantitativos.

Tabla 1*Datos cuantitativos de parámetros citológicos*

Descriptores Geométricos	LLC		Linfocitos Normales		Células Plasmáticas		LPL-B	
	Mediana	Media	Mediana	Media	Mediana	Media	Mediana	Media
Área Total Celular	78.9	82.2	84.9	89.8	134.3	134.9	172.6	175.4
Área Citoplasma	16.7	18.5	29.1	34.4	66.1	68.0	61.5	65.4
Área del Núcleo	61.8	62.2	58.7	59.4	68.7	69.3	106.2	104.0
Relación Núcleo/Citoplasma	3.4	3.50	1.98	2.00	1.01	1.41	1.6	1.7
Diámetro Promedio Celular	9.2	9.3	10.3	10.1	12.7	11.8	13.6	13.8
Perímetro Celular	78.3	79.5	32.7	33.5	41.1	40.9	110.5	109

Nota: Copyright 2007 por Hamid

Angulo, Klossa y Flandrin (2006) en su estudio *Ontology-based lymphocyte population description using mathematical morphology on colour blood images* utiliza una metodología que se basa en la descripción de una ontología de descripción de linfocitos ad-hoc, conteniendo toda la información morfológica del linfocito. Por otra parte, la ontología estructurada y jerárquica está compuesta por aquellas características morfológicas significativas, es decir que, para cada característica, fija los valores cualitativos de las categorías para así asignarlos a esta categoría. Asimismo, separa varios parámetros cuantitativos para precisar ciertas características citomorfológicas cualitativas de los linfocitos, tales como: los tamaños nucleares y celulares, la relación núcleo/ citoplasma, excentricidad nuclear, formas nucleares irregulares y normales a través de parámetros simples (excentricidad, circularidad), además del

análisis específico de los lóbulos nucleares y otras irregularidades como por ejemplo el número de nucléolos que están presentes. Además, este presente estudio compara diferentes tipos de células linfoides anormales tales como: Leucemia linfocítica crónica (la más relevante en este estudio), leucemia T-prolinfocítica, linfoma folicular, linfoma de células de manto; clasificándolos según sus descriptores en categorías.

Puigví (2019) en el estudio *Caracterització morfològica de cèl·lules limfoides normals, reactives, anormals i blàstiques de sang perifèrica mitjançant processament digital d'imatges* evaluaron aquellos descriptores cuantitativos para la diferenciación morfológica de las células linfoides anormales a partir de imágenes de sangre periférica adquiridas con el sistema de visión DM96, analizando y realizando una interpretación citológica de un conjunto de descriptores cuantitativos (calculándose un total de 27 descriptores geométricos) para la diferenciación morfológica de 12 grupos de células linfoides, incluyendo las células linfoides reactivas, anormales y blásticas así como también la leucemia linfática crónica (LLC), linfoma folicular (LF); ambos son a menudo pequeñas; la leucemia prolinfocítica B, tricoleucemia (HCL), que son mayores que los linfocitos normales; el linfoma de la zona marginal esplénico (LZME), contienen prolongaciones vellosas en disposición polar; linfoma de células de manto (LCM), leucemia prolinfocítica T, leucemia de linfocitos grandes granulares y el síndrome de Sezary (SS). Se utilizó un total de 12574 imágenes a través del sistema dm96, por otra parte se precisó que solo 3 descriptores geométricos fueron los más relevantes en el estudio, tales como la relación núcleo/citoplasma, el perímetro núcleo y el diámetro celular. Asimismo el mejor descriptor geométrico en el estudio fue la relación núcleo/citoplasma debido a que sus valores concordaban con la morfología de los diferentes grupos, el segundo descriptor más relevante fue el perímetro nuclear ya que media píxeles y por último el diámetro celular, resaltando las diferencias del tamaño entre algunos linfocitos anormales

1.3. Objetivos

1.3.1. *Objetivo general*

Observar la variación cuantitativa de los descriptores geométricos más relevantes en las células plasmáticas respecto a los linfocitos normales usando un sistema en morfología digital hematológico.

1.3.2. *Objetivos específicos*

Observar la variación de los descriptores geométricos de las células plasmáticas respecto a los linfocitos normales usando un sistema en morfología digital hematológico.

Observar la variación de los descriptores geométricos-colorimétricos de las células plasmáticas respecto a los linfocitos normales usando un sistema en morfología digital hematológico.

1.4. Justificación

Durante los últimos años hubo un mejor desarrollo sobre nuevas técnicas de laboratorio, para tener un mejor resultado óptimo de pacientes con aquellas enfermedades hematológicas malignas. Sin embargo, en la actualidad existen limitados estudios en donde se evidencie las variaciones citomorfologicas desde el punto de vista matemático en las células hematológicas. Estos equipos automatizados procesan hemogramas y dan como resultado una alarma en caso de sospecha cuando se detecta algún componente que no se ubique dentro de su algoritmo de trabajo, pero no nos indica con exactitud qué tipo de célula fue identificada. Así que los exámenes de frotis de sangre periférica aun requerirán de mucho tiempo y especialmente requieren de tecnólogos médicos y médicos patólogos bien entrenados para identificar y confirmar que tipo de célula es.

En una investigación está presente la justificación teórica; tiene como propósito generar reflexión y debate académico acerca de un conocimiento existente (Bernal ,2010), esta

investigación se realiza con el propósito de demostrar con evidencias de datos digitales una cuantificación morfométrica, especialmente en las neoplasias de células plasmáticas.

Según Bernal (2010) la justificación práctica ayuda al desarrollo de solucionar problemas o al menos da ideas de como ayudaría a resolver cuando es aplicado. La presente investigación se realiza porque existe la necesidad de mejorar y aportar un estudio más a fondo acerca de las neoplasias plasmáticas a través de la cuantificación morfométrica de los datos digitales ya que así se podría obtener una detección temprana de células neoplásicas plasmáticas en sangre periférica y a la vez un tratamiento precoz.

La justificación metodológica se obtiene cuando la investigación a realizar plantea un nuevo método o una nueva estrategia para adquirir un entendimiento verídico y valido (Bernal C., 2010); en el presente trabajo se centra en observar aquellas variaciones morfométricas cuantificadas de las neoplasias de células plasmáticas basándonos desde un punto de vista numérico brindado a través de la digitalización de las imágenes celulares.

Así mismo se procura hacer una comparación con los datos numéricos obtenidos para así poder evidenciar una variabilidad cuantificada entre los linfocitos normales y células plasmáticas utilizando ciertos parámetros geométricos.

1.5. Hipótesis

Evidentemente, existen diversos criterios morfológicos entre las células plasmáticas y los linfocitos normales, estos pueden evidenciarse a través de una valoración numérica y estadística. Por lo tanto, en base a los fines de esta investigación se plantea que:

- Los descriptores geométricos de las células plasmáticas presentan una diferenciación numérica respecto a los linfocitos normales.
- Los descriptores geométricos colorimétricos de las células plasmáticas presentan una diferenciación numérica respecto a los linfocitos normales.

II. Marco teórico

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

Los plasmocitos representan aproximadamente el 1% de las células nucleadas de la MO normal, aun así, no se encuentran en los frotices de sangre de personas sanas. Pueden hallarse en escasa proporción en el torrente sanguíneo durante infecciones crónicas, en caso de enfermedades granulomatosas, alérgicas y en especial el Mieloma Múltiple. (Diggs, Sturm y Bell, 1994)

La mayoría de los plasmocitos de la MO se suelen observar comúnmente agrupados alrededor de grandes células tisulares sin gránulos o finamente granulares. Las células plasmáticas proliferantes que acompañan a los procesos malignos del sistema plasmocítico no suelen agruparse alrededor de grandes células mesenquimales. (Diggs et al., 1994).

Los trastornos de las células plasmáticas son aquellas neoplásicas que se encuentran relacionadas entre sí ya que proceden de progenitores comunes pertenecientes a la línea celular de linfocitos B. Los linfocitos B maduros que son destinados a elaborar IgG presentan en su superficie aquellas moléculas de inmunoglobulinas de los isotipos de cadenas pesadas M y G, aquellos isotipos que tienen idiotipos idénticos (regiones variables). La maduración de células plasmáticas secretoras de anticuerpos es estimulada por la exposición al antígeno por el que la inmunoglobulina de superficie posee especificidad; en condiciones de trastorno, estas células pierden el control sobre las inmunoglobulinas de cadenas pesadas M y G. Las manifestaciones clínicas están relacionados a la expansión de las células neoplásicas, secreción de productos celulares, moleculares o subunidades de inmunoglobulinas (linfocinas). (Harrison, 2016)

El mieloma múltiple (MM) es una proliferación clonal de células plasmáticas, que se suelen acumular en la medula ósea y a nivel óseo, y que a la vez segregan inmunoglobulinas anormales que se denominan paraproteínas. Este tipo de enfermedad suele aparecer más frecuentemente en la edad adulta y avanzada lo cual se caracteriza especialmente por la

presencia de anemia, dolores óseos junto a lesiones osteolíticas y a la par fracturas patológicas, hipercalcemia y fallo renal. En el suero se detecta un gran aumento monoclonal de inmunoglobulinas (IgG en un 50% de los casos e IgA en un 20%). En un 75% de los pacientes se detecta un gran aumento monoclonal de las cadenas ligeras de bajo peso molecular en orina, recibiendo el nombre de proteinuria de Bence-Jones. Esta elevación en determinados parámetros bioquímicos, tales como b2- microglobulina o la proteína C reactiva se asocia a un pronóstico muy desfavorable. En el MM es frecuente la infiltración de la MO por aquellas cifras de células plasmáticas que son superiores al 10%. Al momento de realizarse un recuento de leucocitos y plaquetas suele ser normal o bajo pero a la vez también se suele observar una anemia normocrómica y normocítica. En algunos casos las paraproteínas son crioglobulinas, lo cual puede interferir en los valores de los recuentos automáticos. Al momento de la observación de la extensión de sangre periférica se muestran los hematíes formando “pilas de moneda”, esto es debido a gran aumento de la concentración de inmuglobulinas. Rara vez se puede ver en sangre periférica alguna célula plasmática con un citoplasma intensamente basófilo y un núcleo excéntrico. (Merino, 2012, p. 38)

Las células de Mieloma Múltiple (MM) se unen a través de moléculas de adhesión en la superficie, a células de estroma de médula (BMSC; por sus siglas en inglés, Bone Marrow Stromal Cell) y a la matriz extracelular (ECM, Extracelular Matrix), que estimulan a la proliferación de células MM y por ende su supervivencia, resistencia a fármacos y la migración en el entorno de la médula ósea. (Harrison, 2016)

Estos efectos son causados por la unión directa de las células de MM y BMSC y la inducción de algunas citocinas como IL-6 y los factores de crecimiento 1 similares a la insulina (IGF-1, insulin-like growth factor)-1 alfa. El crecimiento, la resistencia a fármacos y la migración son mediados por la proteína cinasa mediada por Ras/Raf/mitógeno, por la

fosfatidilinositol 3 cinasa (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)/ Akt y la proteína cinasa C que manda envía señales para poder iniciar cascadas. (Harrison, 2016)

A la vez el MM se asocia a menudo con reordenamientos que afectan al locus IgH y varios protooncogenes. Entre los locus involucrados en translocaciones con el gen de las cadenas pesadas de Ig en el cromosoma 14q32 están los genes reguladores del ciclo celular ciclina D1 en el cromosoma 11q13 y ciclina D3 en 6p21. También aparecen deleciones del cromosoma 17p que afectan al locus del supresor de tumores TP53, y se asocian con un mal pronóstico. (Kumaret al., 2015)

La proliferación y supervivencia de las células de mieloma dependen de varias citocinas, principalmente IL-6; que es un importante factor de crecimiento para las células plasmáticas que producen las propias células tumorales y células del estroma habitantes en la médula. En caso que se encuentren altas concentraciones de IL-6 en aquellos pacientes con enfermedad activa, se asocia a un mal pronóstico. (Kumar et al., 2015)

Los factores producidos por las células plasmáticas neoplásicas median en la destrucción ósea, siendo esta la principal característica patológica. Particularmente importantes es que la proteína MIP1 alfa derivada del mieloma estimula la expresión del activador del receptor del ligando NF- κ B (RANKL) por las células del estroma de la MO, lo cual, a la par, activa a los osteoclastos. Otros factores liberados desde las células tumorales, como por ejemplo los moduladores de la vía WnT, son inhibidores potentes de la función de los osteoblastos. Por lo tanto, el efecto neto es un importante descenso de la reabsorción ósea, provocando así, hipercalcemia y fracturas patológicas. (Kumar et al., 2015)

Se menciona que principios del siglo XXI, se comenzó una nueva tendencia en la morfología digital con el desarrollo de nuevos equipos que sean capaces de pre-clasificar diferentes tipos de WBC normales de una manera rápida y eficiente. Estos sistemas usan microscopía motorizada, procesamiento de imágenes digitales y técnicas de reconocimiento de

patrones para identificar automáticamente las células nucleadas, así como para realizar una evaluación morfológica de los glóbulos rojos. Posteriormente, las imágenes se muestran en una pantalla para que el médico pueda confirmar o reclasificar las células. (Alfárez, 2015)

El sistema de análisis de imagen celular asistente de Medica EasyCell® (Sysmex America, Inc. Mundelein, IL) detecta automáticamente los glóbulos blancos en un frotis de sangre, y luego los clasifica en glóbulos blancos normales, las células manchadas y los eritrocitos nucleados. Este sistema emplea procesamiento de imágenes e inteligencia artificial para hacer este trabajo. Y por último, las imágenes de la celda se agrupan y se muestran para su revisión. (Alfárez, 2015)

El sistema HemaCAM (Fraunhofer-Gesellschaft, Alemania) es capaz de evaluar las muestras de sangre periférica y hacer WBC diferencial. Este equipo también puede pre clasificar automáticamente diferentes tipos de leucocitos como: neutrófilos, basófilos, eosinófilos, granulocitos, linfocitos, monocitos, sombras de núcleos y plaquetas grandes. Desde 2010, Hemacam ha estado disponible en el mercado como un producto médico certificado. (Alfárez, 2015).

Bloodhound está desarrollando el sistema cobas M511, en la cual combina una morfología digital analizador, un contador de células, clasificador en un solo equipo que incluye una auto tinción y un analizador de microscopio de frotis de sangre. Esta tecnología analiza la morfología celular, cuenta y clasifica cada celda proporcionando un diferencial de 5 partes de glóbulos blancos, plaquetas y reticulocitos. Actualmente, este instrumento no está disponible en los EE.UU. Y no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). (Alfárez, 2015)

CellaVision DM96 (CellaVision AB, Lund, Suecia) es un dispositivo automatizado para preclasificación diferencial de glóbulos blancos, evaluación de la morfología de glóbulos rojos, estimación de plaquetas en los frotis de sangre aunque también puede analizar los fluidos

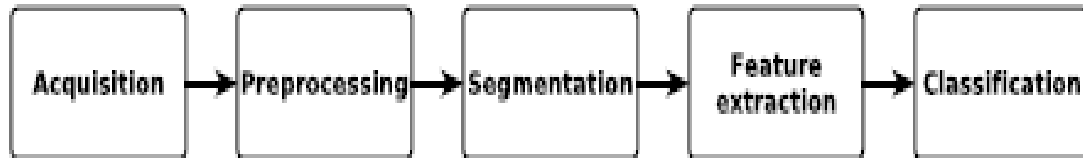
corporales. Pues este equipo incluye un microscopio motorizado, una cámara y una computadora que contiene el software de adquisición y clasificación. En este sistema se preclasifican las células blancas, luego un operador médico puede confirmar o reclasificar la clasificación celular sugerida. El Cellavision DM96 ha sido estudiado en varios trabajos en donde se evaluó la concordancia entre el conteo diferencial automático de este dispositivo y el recuento diferencial manual realizado por el médico con el microscopio. (Alfárez, 2015)

Se han desarrollado varios dispositivos que utilizan técnicas de Procesamiento Digital de Imágenes (DIP) para lograr una preclasificación automatizada de células nucleadas de sangre periférica que involucra muchos cálculos basados en características morfológicas de la célula como color, tamaño, forma, textura, entre otros. Sin embargo, aunque estos analizadores representan un avance tecnológico de gran interés porque pueden preclasificar a la mayoría de los leucocitos normales, no pueden identificar automáticamente los diferentes tipos de células linfoides neoplásicas, tales como: centrocitos, centroblastos, prolinfocitos, células pilosas, células de Sézary y otras que circulan en sangre periférica en algunas neoplasias linfoides. (Alfárez, 2015)

Debido a la dificultad de la correcta clasificación automática de las células linfoides neoplásicas, pocos estudios se han publicado utilizando diferentes métodos de procesamiento digital de imágenes con resultados satisfactorios. El problema se ha abordado mediante la extracción de un gran número de mediciones y parámetros que describen las características morfológicas de interés en las células, junto con las técnicas de reconocimiento de patrones utilizadas para clasificar los diferentes tipos de células. (Alfárez, 2015)

Figura 1.

Esquema de trabajo del procesamiento digital de imágenes (DIP). Copyright 2015 por Alférez



2.1.1. Algoritmos de Segmentación

2.1.1.1. Adquisición

La adquisición es el primer proceso en el DIP, en el que se obtienen las imágenes. En el análisis de células PB, la preparación de un frotis de sangre adecuado y su tinción son esenciales para generar imágenes de calidad. Se utilizan varias técnicas para el proceso de tinción, pero la tinción de May-Grünwald-Giemsa (MGG) se usa ampliamente debido a sus propiedades, que resaltan los componentes básicos de la célula sanguínea. Es muy importante desarrollar un proceso metodológico preciso y automatizado para el frotis de sangre de alta calidad en términos de tinción, ya que es el primer paso en el proceso de adquisición y es esencial para el desarrollo de algoritmos de posprocesamiento. Por lo tanto, las extensiones de baja calidad darán como resultado una imagen degradada, es decir, con la inclusión de ruido en todo el rendimiento del sistema. (Alférez, 2015)

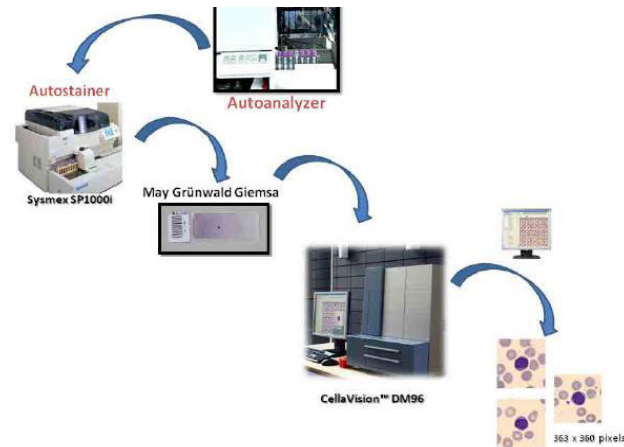
Para adquirir imágenes de células sanguíneas, el método más utilizado es mediante microscopía óptica con objetivos de inmersión de 50 a 100 aumentos (500 a 1000 en total), seguido de una cámara digital con sensores CCD montados en el camino óptico.

Sin embargo, los dispositivos de morfología digital automatizados incorporan un microscopio motorizado con una cámara digital como la CellaVision DM96. (Alférez, 2015)

Figura 2.

Esquema del proceso de adquisición, a través del DM96 se obtiene diferentes imágenes.

Copyright 2015 por Alférez.



2.1.1.2. Preprocesamiento

Existen diferentes factores que pueden afectar la calidad de la adquisición de imágenes derivadas del frotis de sangre: proceso de tinción, variaciones en la iluminación, distorsiones geométricas ópticas debidas al tipo de lente y microscopio, formato en el que se almacenan las imágenes (no se recomienda comprimirlas) formatos y, por lo tanto, pérdida de datos), ruido aleatorio, falta de contraste entre los niveles de tono, etc. Se han descrito algunas técnicas de preprocesamiento para mejorar la calidad de la imagen antes del proceso de segmentación, ya sea para seleccionar el área absoluta del frotis de sangre o para describir las características individuales de cada célula: mejora del contraste, filtrado espacial y de frecuencia, transformaciones de color, y otras manipulaciones del histograma. (Alférez, 2015)

Se han utilizado diferentes procedimientos de contraste mejorado: el estiramiento de contraste para mejorar la posible separación entre el núcleo y el citoplasma de los glóbulos blancos; El estiramiento de contraste local, global, oscuro y brillante para mejorar la interpretabilidad de las imágenes de WBC de pacientes con leucemia aguda; y contraste parcial,

estiramiento brillante y estiramiento oscuro para mejorar las características morfológicas que ayudan al reconocimiento entre dos tipos de leucemia aguda. (Alferez, 2015)

El filtrado de las imágenes tiene como objetivo reducir el nivel de ruido utilizando varios tipos de filtros. El enfoque actual incorpora información contextual, que es realmente importante en algoritmos generales directos, utilizándose en una clasificación bayesiana de píxeles para así poder estimar el color del citoplasma por lo tanto utiliza el filtrado gaussiano al gradiente de la imagen antes de cierta transformación para la detección automatizada del citoplasma. (Ushizima et al., 2006)

El área óptima se define como la parte bien extendida del frotis, esto comienza cuando los eritrocitos dejan de solaparse, se filtra un componente de color verde de la imagen para eliminar el ruido y pequeños errores de digitalización, y se segmenta principalmente los eritrocitos de un frotis de sangre periférica, finalizando cuando los eritrocitos comienzan a perder su zona central transparente. (Angulo y Flandin, 2003)

Se utilizó un filtro Wiener para poder reducir el ruido del fondo de las imágenes de WBC para poder mejorar la metodología de segmentación de estos. Las imágenes teñidas con May-Grünwald Giemsa (MGG) son azuladas y moradas. Por lo tanto, una transformación de color o un tratamiento de las imágenes de WBC que se puedan separar, resaltar o extraer los mejores perfiles, se puede aplicar tanto en el preprocesamiento como en la segmentación. (Ghosh et al., 2010)

Se implementó una transformación adaptativa del espacio del color mediante un análisis de grupo del histograma RGB y aplica el transformador de Fisher reduciendo así la diferencia en tres procesos de tinción diferentes de la misma célula sanguínea, para poder combinar las imágenes respectivas en una sola imagen mediante un proceso denominado registro conjunto. (Wurflinger et al., 2003)

2.1.1.3. Segmentación

El objetivo de la segmentación es dividir una imagen en diferentes partes sin superposición. Estas partes se denominan como región de interés (ROI). La segmentación automática es una de las tareas más complejas en el procesamiento de imágenes y la visión por computadora. Por lo tanto, se han desarrollado y aplicado varias metodologías y herramientas en una amplia variedad de áreas. En el caso de las células de sangre periférica, la segmentación tiene como objetivo separar toda la célula del fondo y separar también sus elementos principales. En la mayoría de los trabajos se llegan a considerar 2 ROIs: el núcleo y el citoplasma. (Rodellar et al., 2018)

Para comprender la esencia de la segmentación y el uso posterior del ROI resultante, necesitamos ver una imagen digital en color como una cuadrícula de píxeles rectangulares. Las imágenes en color se descomponen en varias imágenes en escala de grises de acuerdo con un modelo de color. El RGB es uno de los modelos más típicos, donde los componentes corresponden a la descomposición clásica de cualquier color en rojo, azul y verde en proporciones apropiadas. Las imágenes en escala de grises, no existe un color sino una distribución continua entre el blanco y el negro. (Rodellar et al., 2018)

Los píxeles se describen cuantitativamente mediante un número, que representa la intensidad de la luz en una escala continua entre 0 (negro) y un máximo (blanco). Las técnicas de segmentación generalmente se basan en explotar 2 propiedades básicas de los valores de intensidad de píxel: discontinuidad y similitud. La discontinuidad busca cambios bruscos de intensidad, que se detectan en los bordes de las partes que se van a segmentar. (Rodellar et al., 2018)

Sin embargo la similitud logra identificar regiones con píxeles que presentan valores similares según a los umbrales prescritos. En conclusión, el resultado final de cualquier método de segmentación es un conjunto de imágenes binarias, que comúnmente son conocidas como

máscaras, una para cada ROI. Cada máscara contiene el ROI como una región blanca limitada sobre un fondo negro. (Rodellar et al., 2018)

Los algoritmos de segmentación se han llegado a aplicado en trabajos anteriores para leucocitos normales y a la vez en leucemia aguda en el frotis de sangre periférica; y médula ósea. Los autores han utilizado métodos como el umbral automático, agrupamiento de colores, morfología matemática y contornos activos. (Rodellar et al., 2018)

La segmentación de linfocitos anormales ha sido muy poco considerada, y siempre se ha limitado a algunos tipos de tumores malignos. Pues esto se podría deber a las complejas variantes morfológicas que aparecen en los casos anormales. Sin embargo en los casos de los leucocitos normales, la segmentación puede no ser tan exigente ya que existe una serie de características morfológicas suficientemente distintas, que pueden ser razonablemente fáciles de capturar. Por consiguiente, en el caso de las anomalías se requiere extraer muchas más características específicas de las diferentes regiones celulares para describir las diferencias morfológicas entre la variedad de subgrupos de células linfoides. Por lo tanto, la segmentación debe ser más refinada para identificar la ROI de la celda con mayor precisión. (Rodellar et al., 2018)

En estudios realizados se intento por extender la segmentación a clases más amplias de tumores malignos, desarrollando un nuevo esquema de segmentación. Se utiliza la información de color de la imagen mediante agrupación suave utilizando modelos de mezcla gaussianos de diferentes componentes de color (como YCbCr) y la aplicación de la transformación de la cuenca que permite obtener 3 ROI: el núcleo, la célula completa y la zona periférica alrededor de la celda. (Rodellar et al., 2018)

Se combinaron un umbral automático con componentes conectados y una adaptación del algoritmo de la ruta más corta de Dijkstra y la representación gráfica a la lista de adyacencia

estándar para segmentar celdas e identificar el borde en las imágenes del frotis de sangre periférica. (Ritter y Cooper, 2007)

Se realizó un estudio acerca de la segmentación de los núcleos de los glóbulos blancos usando una divergencia difusa a través de Gamma, Gaussian y Cauchy lo cual son un tipo de funciones de membresía de los píxeles de la imagen y algunos métodos de umbralización modificados. (Ghosh et al., 2010)

La segmentación por agrupación es un método que generalmente no es supervisado para poder agrupar píxeles según cierta información, ya que generalmente se basa en el color. En este tipo de caso, en cada uno de los píxeles, un vector de ello presenta a la vez tres componentes (por ejemplo, en el espacio de color RGB: r, g, b) y el problema se suele resolver agrupando los vectores similares de acuerdo a un criterio establecido. (Foran et al., 2000)

Otro tipo de método que se podría utilizar, es la morfología matemática, es decir, es una de las técnicas más utilizadas de los Procesamientos Digitales de Imagen (DIP), ya que a las imágenes los analiza de una manera no lineal, extrayendo la información o también modificando los objetos de una imagen a través de una descripción formal de su geometría.

Se Propone una metodología para segmentar el núcleo y el citoplasma de WBC utilizando algunas operaciones simples de morfología matemática y transformación de cuencas hidrográficas. (Dorini et al., 2007)

Presenta una técnica para detectar automáticamente el área de trabajo de frotis de sangre teñidos con MGG, utilizando morfología matemática para extraer los glóbulos rojos, sus centros y los glóbulos rojos sin centro. Estas celdas se cuentan y se evalúan dos parámetros sobre su superposición y la propagación. (Angulo y Flandin, 2003)

2.1.1.4. Extracción de Características

En este paso denominado extracción de características, las características del objeto se obtienen por medio de medidas cuantitativas. En el caso de los problemas de reconocimiento

de células linfoides, estas características se calculan especialmente para la célula completa, el citoplasma, el núcleo y la región de interés (RDI) alrededor de la célula. Puede representar características cualitativas morfológicas generalmente empleadas por el hematólogo o parámetros cuantitativos abstractos. Existen dos grupos de descriptores: geométricos y patrones locales binarios (PLB) para realizar la clasificación.

2.1.1.4.1. Extracción de características de las células linfoides neoplásicas

Se llega a la conclusión que, al momento de extraer las siguientes características del núcleo, tales como el área, la forma, utilizando los descriptores elípticos de Fourier, y sus características de textura están basadas por medio de un modelo autoregresivo simultáneo de resolución múltiple dentro del desarrollo de una guía de imágenes para la patología que lo caracteriza especialmente a las células linfoides ya sea en neoplásicas y normales. (Comaniciu et al., 1999)

Según Benattar y Flandrin (2001) llega a proponer un sistema que se basa en la puntuación para linfocitos en las neoplasias de células B, lo cual se utilizó múltiples parámetros morfo geométricos tales como; su forma nuclear, su forma celular, el área celular, su relación núcleo: citoplasma, la proporción rojo/azul nuclear, la proporción verde/azul citoplasmático y por último la proporción de la célula con el nucléolo

Se realizaron estudios sobre el problema de reconocimiento de los leucocitos, lo cual se basó en el cálculo de las características de la forma y tamaño (perímetro, área, circularidad, energía de flexión, relación núcleo: citoplasma entre otros puntos) y por ultimo sobre características de textura basadas en la Matriz de Coincidencia de Nivel Gris (GLCM) lo cual es aplicado para diferentes tamaños de bloque en una versión en escala de grises de imagen de una celda. (Ushizima et al., 2004)

2.1.1.5. Clasificación

Este paso consiste en la aplicación de los diferentes algoritmos (supervisados y/o no supervisados) para así poder reconocer las diferentes celdas de sus características extraídas.

En esta ocasión una vez obtenidas todas las características que describen a cada una de las células del microscopio se procedió a efectuar la clasificación.

2.1.1.5.1. Clasificación de células linfoides neoplásicas

Ushizima, Lorena y De Carvalho (2005) evaluaron el uso de la clasificación por medio de la Máquina de Vectores de Soporte (SVM por sus siglas en inglés) utilizando cinco tipos de glóbulos blancos normales y solo un tipo de célula neoplásica linfóide (LLC) en la cual se obtuvo una precisión promedio de alrededor del 94%, sin embargo en el caso de la LLC la precisión es del 88%.

Se abordó una clasificación entre cuatro tipos de neoplasias malignas (LLC, LMC, LF y Leucemia Aguda) y células normales por SVM con un núcleo lineal, ya que este solo utiliza características de textura y a la par una mezcla entre las características de forma, área y textura. Por lo tanto los mejores resultados se llegaron a obtener por medio de un conjunto completo de características dentro de una prueba de clasificación de validación cruzada de exclusión (evaluación independientemente de cada caso sin mezcla de células), se obtuvo tasas de clasificación de 84.62% para prueba de células y 91.42% para los casos; y por último mientras que para una prueba de validación cruzada de 10 veces (en donde las celdas se llegaron a mezclar entre los casos), la mejor tasa de clasificación fue de 93.18%. (Tuzel et al., 2007)

Se presentaron otra prueba de clasificación de validación cruzada de 10 veces con una base de dato que era nueva e independiente pero que a la vez con el SVM con la base de datos más grande que el anterior, lo que resulta en un 87.22% de precisión debido a que las nuevas similitudes y las variaciones de interclase nunca se cruzaron durante el proceso de entrenamiento. (Yang et al., 2009)

2.1.2. *Determinación de los Descriptores Celulares*

2.1.2.1. **Descriptores Geométricos**

Los descriptores geométricos son un grupo de valores numéricos obtenidos para describir propiedades geométricas de una forma concreta. Miden características morfológicas básicas como el tamaño, la forma, el perímetro, el área de la célula, del núcleo o del citoplasma. Los descriptores geométricos tratan de cuantificar las interpretaciones geométricas de las células que se correlacionan con la percepción y la interpretación que hace el citólogo experto. (Puigví ,2019)

Por lo tanto, estos descriptores mencionados fueron utilizados para la clasificación de las imágenes sobre el cual está basado el presente estudio.

2.1.2.1.1. *Área Celular*

Para la extracción del área se representa a través del número total de píxeles distintos de cero dentro de un límite de celda de la región. (Jiménez, 2007)

Figura 3.

Fórmula del área celular. Copyright 2007 por Jiménez

$$A = \sum_x \sum_y I(x,y)\Delta A$$

2.1.2.1.2. *Área del Citoplasma*

Este parámetro se halla calculando el número real de píxeles en la Región de Interés del citoplasma. (Reta et.al., 2015)

Figura 4.

Formula del área del citoplasma. Copyright 2015 por Reta y otros

$$A(C) = \sum_x \sum_y I(x,y)\Delta A$$

2.1.2.1.3. *Área del Núcleo*

Este parámetro se mide contando el número de píxeles en el interior del borde nuclear.

(Jiménez, 2007)

Figura 5.

Fórmula del área del núcleo. Copyright 2007 por Jiménez

$$(N) = \int_x \int_y I(x,y) dy dx$$

2.1.2.1.4. *Diámetro Promedio de la Célula:*

Se calcula como el diámetro equivalente de un círculo con la misma área que la región de interés principal (RDI). (Rarís, 2017)

Figura 6.

Fórmula del Diámetro promedio de las células. Copyright 2017 por Rarís y otros.

$$\text{Diámetro} = \sqrt{\frac{4\text{área}}{\pi}}$$

2.1.2.1.5. *Diámetro Promedio del Núcleo*

Este parámetro mide el diámetro de un círculo con la misma área que el núcleo medido.

(Kashyap, 2017)

Figura 7.

Formula del Diámetro Promedio del Núcleo. Copyright 2017 por Kashyap y otros

$$\text{Diámetro (N)} = \sqrt{\frac{4\text{área (N)}}{\pi}}$$

2.1.2.1.6. *Brillo del Núcleo*

Este parámetro se calcula como la media de los valores de brillo en cada píxel del núcleo. (Lim et.al, 2013)

Figura 8.

Formula del Brillo del Núcleo. Copyright 2013 por Lim y otros

$$IMG_{normal}(x, y) = IMG_{original}(x, y) + Weight(x, y)$$

$$Weight(x, y) = \frac{Gap}{HDx \text{ Distance}(x, y)}$$

$$Distance(x, y) = \sqrt{(x - cx)^2 + (y - cy)^2}$$

2.1.2.1.7. Brillo del citoplasma

Este parámetro se calcula como el brillo promedio percibido, siendo las intensidades medias medidas de los pixeles que forman parte del citoplasma. (Lim et.al, 2013)

Figura 9.

Formula del Brillo del Citoplasma. Copyright 2013 por Lim y otros

$$IMG_{normal}(x, y) = IMG_{original}(x, y) + Weight(x, y)$$

2.1.2.1.8. Excentricidad de la célula

La relación de la longitud del eje mayor y menor se conoce como excentricidad. (Mukesh, 2013)

Figura 10.

Formula de la Excentricidad Celular. Copyright 2013 por Mukesh y otros

$$Excentricidad = \frac{\text{Longitud del Eje Mayor}}{\text{Longitud del Eje Menor}}$$

2.1.2.1.9. Excentricidad del Núcleo

Este parámetro se calcula como la excentricidad de la elipse equivalente que describe la RDI. (Rarís, 2017)

Figura 11.

Formula de la Excentricidad Nuclear. Copyright 2017 por Rarís y otros

$$\text{Excentricidad del Núcleo} = \frac{4\pi\text{Área}}{\text{perimetro}^2}$$

2.1.2.1.10. Factor Forma de la Célula

Este es un parámetro adimensional que cambia con las irregularidades de la superficie.

(Mohoparta et.al, 2011)

Figura 12.

Formula del Factor Forma Celular. Copyright 2011 por Mohoparta y otros

$$\text{Factor Forma} = \frac{4 \times \pi \times \text{Área}}{\text{Perimetro}^2}$$

2.1.2.1.11. Densidad Óptica del Núcleo

Este parámetro se calcula como las densidades ópticas individuales de cada pixel en el área que se mide. (Vidal, 2014)

Figura 13.

Formula de la Densidad Óptica Nuclear. Copyright 2014 por Vidal y otros

$$DO_{\lambda} = \frac{A_{\lambda}}{l} = \frac{1}{l} \log \frac{I_0}{I_1}$$

2.1.2.1.12. Densidad Óptica del Citoplasma

Este parámetro se calcula como la unidad de longitud que recorre la luz al atravesar el citoplasma. (Vidal, 2014)

$$A_{\lambda} = -\log \frac{I_1}{I_0}$$

Figura 14.

Formula de la Densidad Óptica del Citoplasma. Copyright 2014 por Vidal y otros

2.1.2.1.13. Relación núcleo/ celular

Este parámetro se define como la proporción del área del núcleo en el área de la célula.

(Reta et.al., 2015)

Figura 15.

Formula de la Relación núcleo/ celular. Copyright 2014 por Reta y otros

$$\text{Relación } A(N)/A(C) = \frac{\text{Área}_{\text{núcleo}}}{\text{Área}_{\text{celular}}}$$

2.1.2.1.14. Relación núcleo-citoplasma

Este parámetro se calcula de la relación entre las áreas de núcleo y las del citoplasma utilizando la siguiente expresión. (Rarís, 2017)

Figura 16.

Fórmula la relación núcleo-citoplasma. Copyright 2017 por Rarís y otros.

$$\text{Relación NC} = \frac{\text{área}_{\text{núcleo}}}{\text{área}_{\text{célula}} - \text{área}_{\text{núcleo}}}$$

2.1.2.1.15. Perímetro Celular

Define la longitud del contorno externo de la región de interés, es decir, se calcula la suma de las distancias entre los píxeles adyacentes del contorno de la región de interés.

2.1.2.2. Descriptores Granulométricos

Los descriptores granulométricos calculan la distribución del tamaño de los píxeles oscuros y brillantes en las imágenes. En una imagen en escalas grises, generalmente se

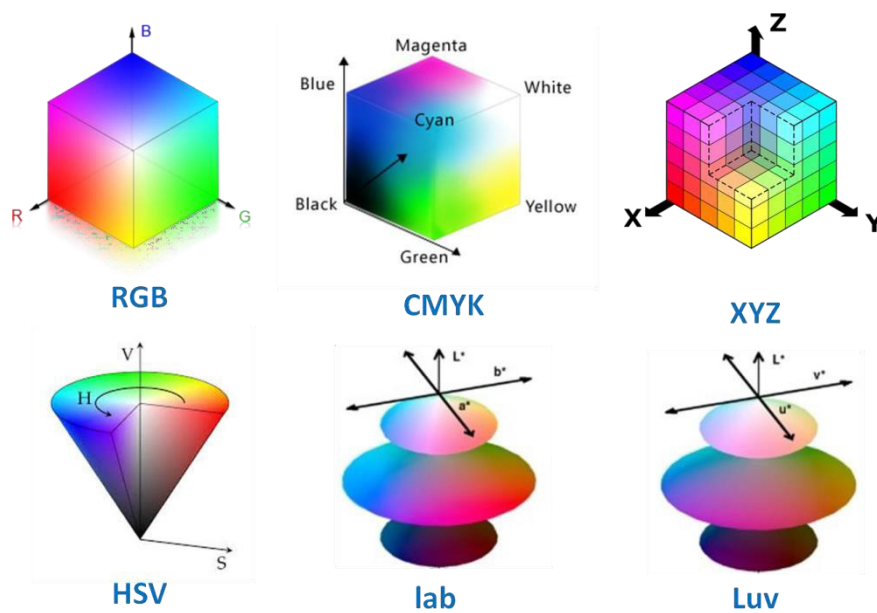
consideran habitualmente dos tipos de partículas: las brillantes y las oscuras con respecto al fondo, siendo estas, aquellas que pueden ser identificadas mediante operaciones morfológicas matemáticas tales como la erosión, la dilatación, la apertura (opening) y el cierre (closing). (Puigv ,2019)

2.1.2.3. Descriptores Colorimétricos

Una imagen de sangre digital se compone de un número finito de píxeles. Cada uno tiene una ubicación y un valor de color particulares, que se pueden representar en varios componentes espectrales o espacios de color: RGB, HSV, Lab, CMYK, XYZ y Luv. (Alfárez, 2015)

Figura 17.

Representación de los diferentes espacios de color. Copyright 2019 por Puigví



2.1.3. Neoplasias de Células Plasmáticas

Los trastornos de las células plasmáticas son aquellas neoplasias monoclonales que se encuentran relacionadas entre sí ya que estas proceden de aquellos progenitores comunes que

pertenecen a la línea celular de los linfocitos B. El mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis primaria y las enfermedades de las cadenas pesadas son aquellos procesos que integran este grupo. (Harrison, 2016)

2.1.3.1 Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador generan diferentes alteraciones funcionales y orgánicas; además de síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipocalcemia, trastornos de coagulación, sistemas neurológicos y manifestaciones vasculares e hiperviscosidad. Las células de mieloma múltiple interactúan con las células del estroma de la médula ósea y las proteínas de la matriz extracelular por medio de moléculas de adhesión, lo que desencadena la señalización mediada por la adhesión, así como la producción de citosinas. (Harrison, 2016)

2.1.3.2. Macroglobulinemia de Waldenström

Es una neoplasia maligna de células linfoides que secretan IgM, presentando como manifestación clínica relevante la hiperviscosidad. Proviene del centro pos germinal de linfocitos B, que ha experimentado mutaciones somáticas y selección antigénica en el folículo linfoide y posee las características de un linfocito B de memoria que tiene en su superficie IgM. En más de 90% de pacientes con MW se observa una mutación somática peculiar en L265P MY88. La presencia de tal mutación se utiliza como marcador de diagnóstico para poder diferenciar entre MW y los linfomas de zona marginal. (Harrison, 2016)

2.1.3.3. Enfermedades de las Cadenas Pesadas

Las enfermedades por cadena pesada son neoplasias linfoplasmocíticas raras. Sus manifestaciones clínicas varían con el isotipo de la cadena pesada. En estos pacientes no existen cadenas ligeras pero sí secretan una cadena pesada defectuosa con un fragmento Fc íntegro y supresión en la región Fd. Se han descrito enfermedades de las cadenas pesadas alfa, gamma y

mu pero no han aparecido ninguna descripción sobre enfermedades de las cadenas pesadas delta ni épsilon. (Harrison, 2016)

2.1.3.4. Amiloidosis Primaria

La amiloidosis es un grupo de trastornos en el plegamiento de las proteínas que se caracterizan por el depósito de fibrillas insolubles de polímeros proteicos en tejidos y órganos. La nomenclatura estándar es AX (A: amiloidosis y X: proteína presente en la fibrilla). En decir la AL hace referencia al amiloide compuesto por cadenas ligeras (LC) de inmunoglobulinas; este trastorno era conocido como amiloidosis sistémica primaria. La amiloidosis primaria se origina de la proliferación clonal de linfocitos B por células plasmáticas y puede relacionarse con mieloma o linfoma. (Harrison, 2016)

2.1.3.5. Leucemia de Células Plasmáticas

Es una neoplasia de células plasmáticas infrecuente y agresiva, que se caracteriza por la existencia de altos recuentos de células plasmáticas circulantes en sangre periférica. Según la IMWG (*International Myeloma Working Group*) lo define como la existencia de plasmocitos en sangre periférica mayor al 20% del total de células nucleadas o al recuento total de células plasmáticas en sangre periférica $>20 \times 10^9/L^3$. (Mendoza, 2019)

2.1.4. Definición de Términos Básicos

2.1.4.2. Área Celular. El área se representa a través del número total de píxeles distintos de cero. (Jiménez, 2007)

2.1.4.3. Diámetro Promedio de la Célula. El diámetro equivalente de un círculo con la misma área que la región de interés principal (RDI). (Rarís, 2017)

2.1.4.4. Factor Forma de la Célula. Cambia con las irregularidades de la superficie. (Mohoparta et.al, 2011)

2.1.4.5. Excentricidad de la célula. Relación entre la longitud del eje mayor y menor (Mukesh, 2013)

2.1.4.6. Área del Núcleo. Se mide contando el número de píxeles en el interior del borde nuclear. (Jiménez, 2007)

2.1.4.7. Diámetro Promedio del Núcleo. Mide el diámetro de un círculo con la misma área que el núcleo medido. (Kashyap, 2017)

2.1.4.8. Brillo del Núcleo. La media de los valores de brillo en cada píxel del núcleo. (Lim et.al, 2013)

2.1.4.9. Densidad Óptica del Núcleo. Las densidades ópticas individuales de cada píxel en el área que se mide. (Vidal, 2014)

2.1.4.10. Excentricidad del Núcleo. La excentricidad de la elipse equivalente que describe la RDI. (Rarís, 2017)

2.1.4.11. Área del Citoplasma. Se calcula el número real de píxeles en la Región de Interés del citoplasma. (Reta et.al., 2015)

2.1.4.12. Brillo del citoplasma. Calculado como el brillo promedio percibido, siendo las intensidades medias medidas de los píxeles que forman parte del citoplasma. (Lim et.al, 2013)

2.1.4.13. Densidad Óptica del Citoplasma. La unidad de longitud que recorre la luz al atravesar el citoplasma. (Vidal, 2014)

2.1.4.14. Relación núcleo/ celular. Es la proporción del área del núcleo en el área de la célula. (Reta et.al., 2015)

2.1.4.15. Relación núcleo-citoplasma. Es la relación entre las áreas de núcleo y las del citoplasma. (Rarís, 2017)

2.1.4.16. Perímetro Celular. Se calcula como la suma de las distancias entre los píxeles adyacentes del contorno de la región de interés.

III. Método

3.1. Tipo de Investigación

El tipo de estudio es descriptivo pues se realizó varias mediciones de un conjunto de especificaciones y características importantes de un determinado equipo automatizado (Hernández, Fernández y Baptista, 2014); transversal ya que los datos fueron recolectados en un solo momento, es decir en un mismo tiempo único. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014) y retrospectivo pues se trata de datos que fueron recolectados en tiempo pasado (Muggenburg y Pérez, 2007)

3.2. Ámbito temporal y espacial

Está presente investigación abarcara datos adquiridos por el área de hematología de un hospital de Lima-Perú durante el año 2019, del mes de enero hasta el mes de marzo del 2019.

3.3. Variables

3.3.1. Variable.

Descriptores Geométricos.

3.3.2. Interviniente.

Células Plasmáticas.

3.3.3. Operacionalización de variables.

Se definirá claramente la forma de cómo se observará y medirá cada característica del estudio.

Tabla 2*Operacionalización de variables de estudio*

	Concepto	Dimensión	Indicador	Escala de medición
Analizador Vision HEMA	Permite la identificación automática con preclasificación de leucocitos, eritrocitos, morfologías de plaquetas, análisis de elementos celulares de la médula ósea entre otros.	Células Plasmáticas	Células Sanguíneas	Morfología Celular
		Linfocitos Normales		Morfología Celular
Descriptores Geométricos	Mide las características morfológicas básicas relacionadas con el tamaño y la forma de las células.	Área	Valor Medido	μm^2
		Perímetro		μm^2
		Relación		μm^2
		Brillo		μm^2
		Densidad Óptica		μm^2
		Excentricidad		μm^2
		Diámetro		μm^2
		Promedio		μm^2
Forma	μm^2			

3.4. Población y muestra

3.4.1. Población

Según Danel (2015) el término “población” se define como aquel conjunto en el cual estamos interesados en obtener conclusiones y aquella en la cual se quiere hacer inferencias. Por ende, la población del presente trabajo es integrada por pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en un hospital de Lima-Perú.

3.4.2. Muestra y tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico, supone un procedimiento de selección orientado a las características de la investigación (Hernández, Fernández y Baptista, 2014). Se emplearon frotices de sangre periférica de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple, estos fueron comparados con un patrón de linfocitos normales y ambos fueron evaluados por medio de descriptores geométricos a través de un sistema de morfología digital hematológico.

3.5. Instrumentos

Es el escaneo digital utilizando el sistema Vision hema.

3.6. Procedimientos

Se seleccionarán fotografías de las 20 láminas que, con un total de 451 células y con sus respectivas fotos (451) ya hayan sido evaluadas previamente por un personal calificado en función a su fórmula diferencial. Se procesarán dichas láminas con el software Vision hema, para comprobar dicha autenticidad se solicitará la evaluación de un tecnólogo médico con experiencia en el área de hematología y en especial en la morfología celular de las células sanguíneas, para así poder corroborar con una mayor certeza y confianza de que se traten de dichas células que presenten un diagnóstico de Mieloma Múltiple.

3.7. Análisis de Datos

Una vez procesados y evaluados aquellos frotices con células plasmáticas; se procederá a clasificar dependiendo según su variación morfológica, dependiendo según la forma celular,

según el tamaño del núcleo celular, según el tamaño del citoplasma, según la relación núcleo citoplasma, todos estos datos fueron obtenidos por el programa visión hema. Una vez desarrollado esto, se procederá a hallar estas variaciones y se le asignará un valor numérico para que posteriormente nos dé como resultado un promedio. Mientras tanto se hará lo mismo, paralelamente, con los linfocitos normales, siendo estas usadas como un patrón para poder finalmente hacer un cuadro comparativo para poder observar las diferencias citomorfológicas entre las células de Mieloma Múltiple y los Linfocitos Normales, demostrándose a través de sus valores numéricos. Los datos obtenidos a través del programa visión hema, se utilizó el programa Excel 2013 para los análisis de datos que se obtuvo con el programa.

3.8. Consideraciones Éticas

En esta investigación se mantendrá al margen el nombre de los pacientes en cuyos frotices de sangre periférica se hayan observado células de Mieloma Múltiple. Por ende no se dará ningún conocimiento extra acerca de los pacientes tales como el día, la fecha, la hora de la obtención de la muestra.

IV. Resultados

4.1. Descriptores Celulares asociados al Área

4.1.1. Área Celular

Se muestra los resultados de 500 linfocitos normales, como patrón; y de 451 células plasmáticas, como grupo de estudio; los cuales al ser analizados, se observa que hay una variación numérica en su media y desviación estándar, los cuales son 93.23 y 20.59 respecto a los linfocitos normales mientras que en las células plasmáticas se observa que hay una variación en su media y desviación estándar siendo 138.50 y 30.81; sin embargo ambos en el coeficiente de variación tuvieron una similitud del 22%. (Tabla 3)

Tabla 3

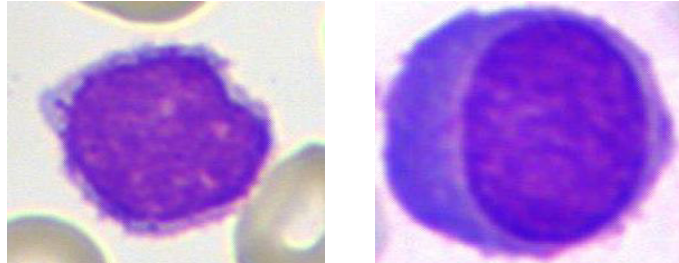
Variación numérica del análisis descriptivo asociado al área celular.

<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Área Celular μm^2</i>	
	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	93.23	138.50
Mediana	89.27	135.04
Moda	75.27	109.30 ^a
Desviación Estándar	20.59	30.81
Coeficiente de Variación	22%	22%
Valores Analizados	500	451

Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 18.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal, cuyo valor numérico del Área celular es de 91.96. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Área celular de 135.04

**Figura 19.**

Grafica del Área celular.

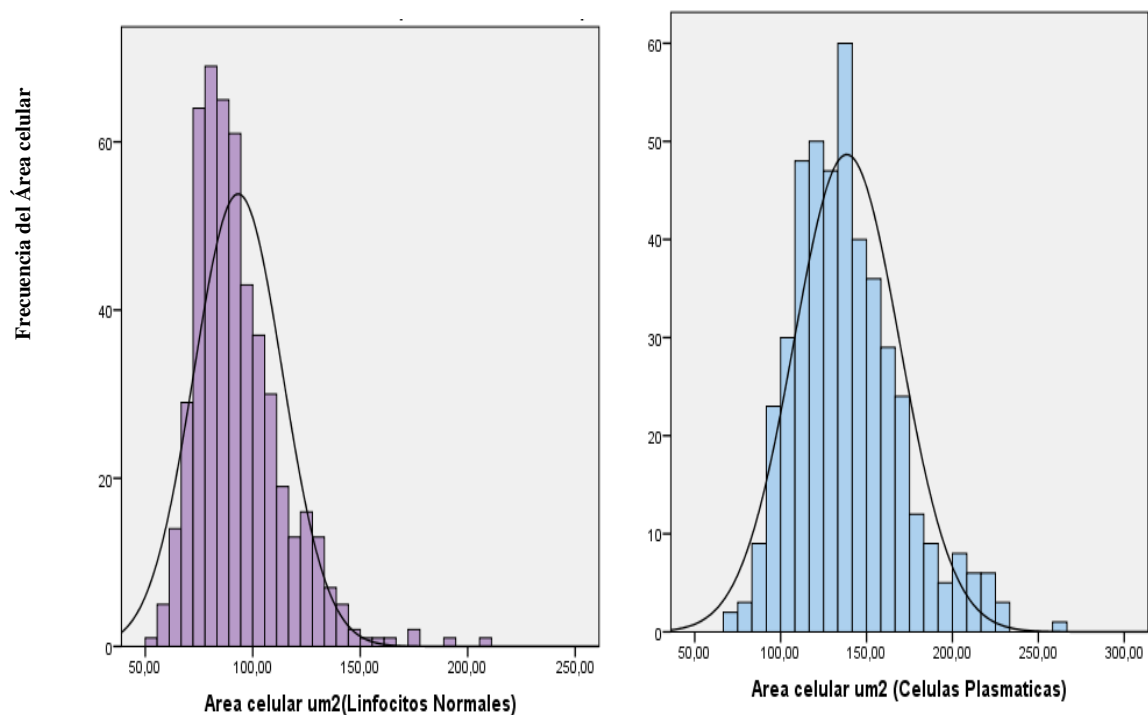


Figura 19. Se observa que existe una distribución de datos del Área Celular de las células plasmáticas, así como de los linfocitos normales, según lo que se observa, en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo y máximo es de $52.38 \mu\text{m}^2$ y $208.05 \mu\text{m}^2$, mientras que en el caso de las células plasmáticas se puede deducir que el valor mínimo y máximo es de $68.56 \mu\text{m}^2$ y $259.68 \mu\text{m}^2$ respectivamente. Se evidencia según la curva se muestra que existe

una distribución adecuada estadísticamente en los dos casos.

4.1.2. Área del Núcleo

Se muestra los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en su media, desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 61.80, 8.66 y 14% en el caso de los linfocitos normales mientras que de las células plasmáticas presentan una variación de los mencionados siendo los siguientes; 93.01, 33.62 y 36%. Por ende, existe un 36% de variación porcentual mayor con respecto a un 14% menor de la variación porcentual. (Tabla 4)

Tabla 4

Variación numérica del análisis descriptivo asociado al área del núcleo.

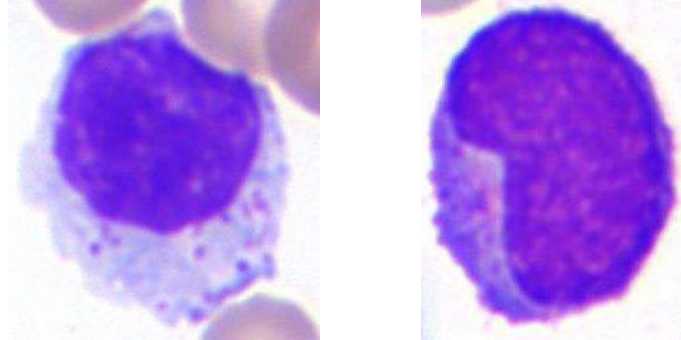
Área del Núcleo μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	61.80	93.01
Mediana	61.56	85.35
Moda	59.25 ^a	53.89 ^a
Desviación Estándar	8.66	33.62
Coeficiente de Variación	14%	36%
Valores Analizados	500	451

Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 20.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal (A) cuyo valor numérico del Área del núcleo es de 66.87.

A la derecha se muestra una célula plasmática (B) con un valor numérico del Área del núcleo de 101.85

**Figura 21.**

Grafica del Área del núcleo

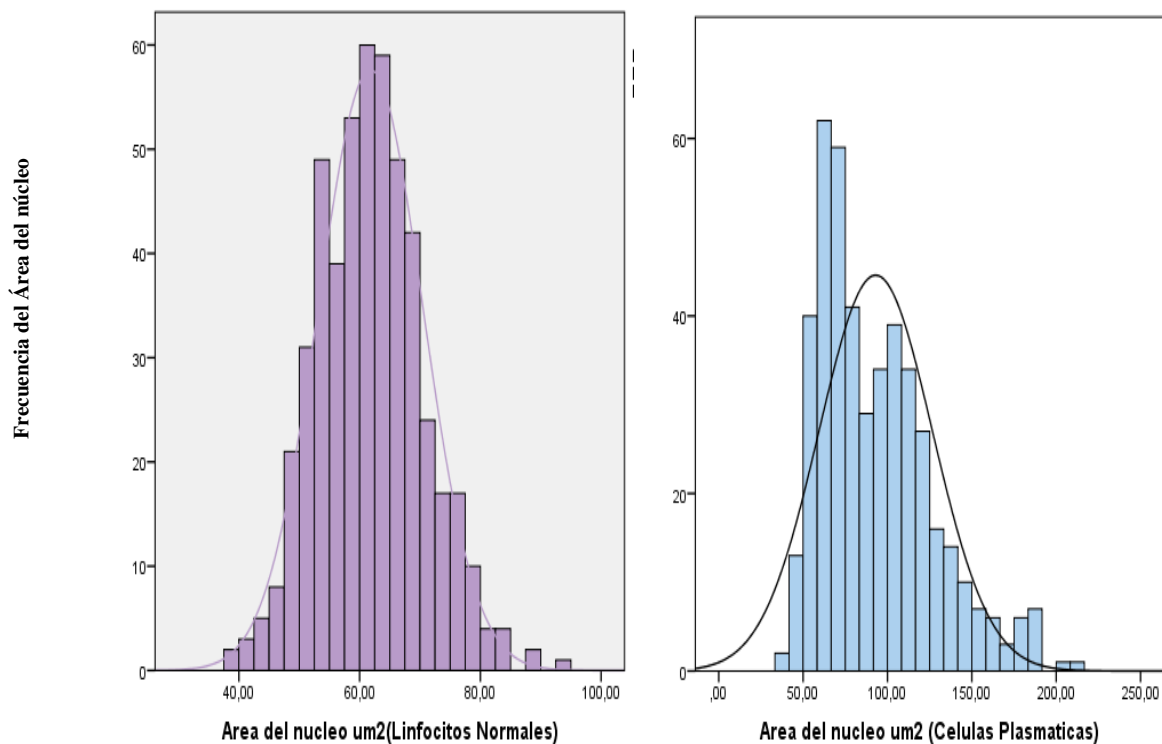


Figura 21. Se muestra una distribución de los datos del Área del Núcleo tanto de las Células Plasmáticas, así como de los Linfocitos Normales, lo que se observa, en el caso de los linfocitos normales su valor mínimo y máximo es de 39.49 μm^2 y 94.81 μm^2 , sin embargo, en

el caso de las células plasmáticas se deduce que el valor mínimo y máximo es 38.6 μm^2 y 216.29 μm^2 respectivamente. Además, se evidencia que existe una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.1.3. Área del Citoplasma

Se muestra los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en su media, desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 34.47, 29.14 y 53% de los linfocitos normales mientras que de las células plasmáticas presentan una variación de los mencionados siendo los siguientes; 49.28, 44.29 y 52%. Se muestra que existe una variación porcentual ligeramente menor con un 52% de las células plasmáticas con respecto a la variación porcentual de los linfocitos normales, 53% (Tabla 5)

Tabla 5

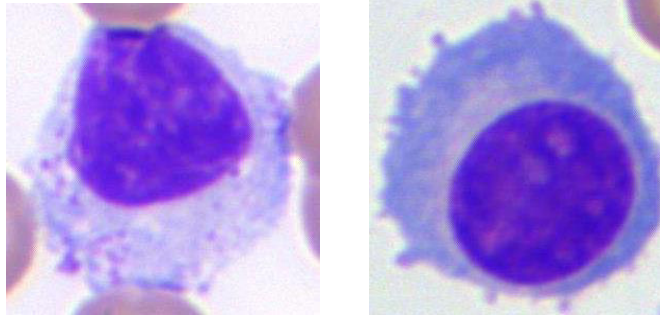
Variación numérica del análisis descriptivo asociado al área del citoplasma

Área del Citoplasma μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	34.47	49.28
Mediana	29.14	44.59
Moda	26.82	18.24 ^a
Desviación Estándar	18.39	25.65
Coeficiente de Variación	53%	52%
Valores Analizados	500	451

Figura 22.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Área del citoplasma es de 71.91.

A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Área del citoplasma de 107.32

**Figura 23.**

Grafica del Área del citoplasma.

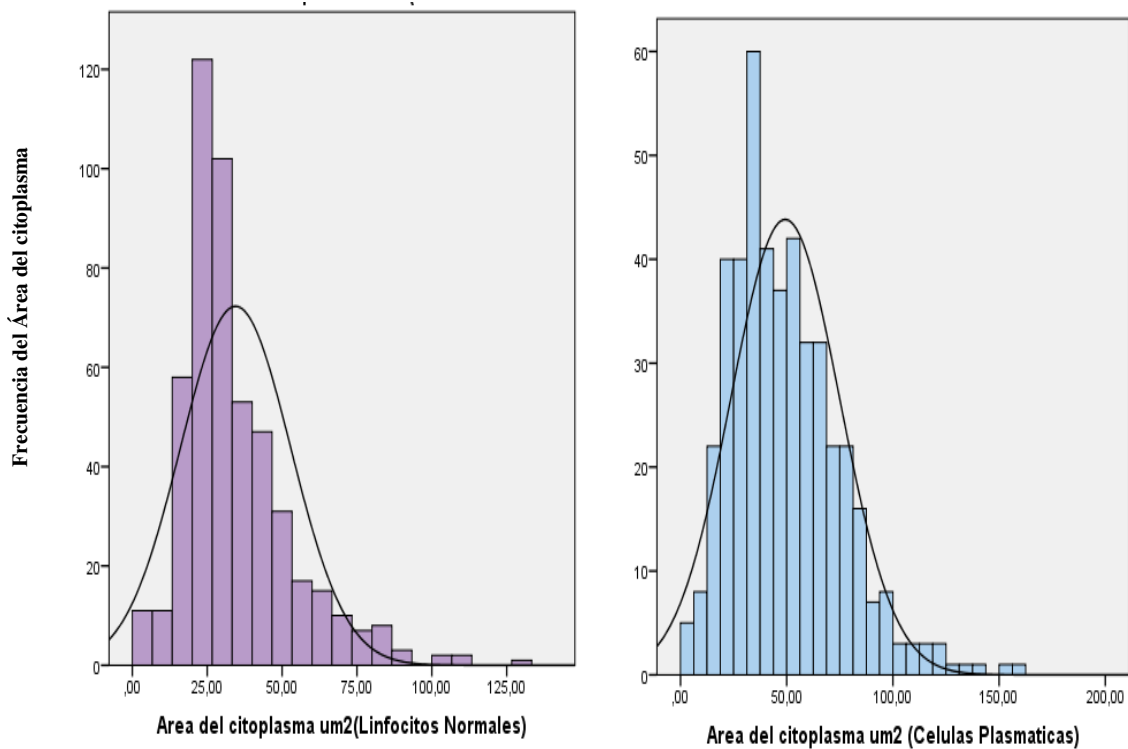


Figura 23. Se observa la distribución de los datos del Área del citoplasma de las Células Plasmáticas, así como de los Linfocitos Normales, se evidencia que en el caso de los linfocitos normales se observa que el valor mínimo es de 2.41 μm^2 y el valor máximo es de

133.05 μm^2 , mientras que en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de 0.36 μm^2 y 159.63 μm^2 respectivamente.

Además, se observa en la gráfica que la frecuencia en el caso de las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución a diferencia de los linfocitos normales. Y se muestra una distribución adecuada estadísticamente en ambos casos.

4.2. Descriptores Celulares asociados al Perímetro

4.2.1. *Perímetro Celular*

Se muestra los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en su media, desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 41.46, 4.56 y 11% respectivamente sobre los linfocitos normales mientras que las células plasmáticas presentan una variación de la media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 34.03, 3.61 y 10.6% respectivamente. Se observa que la variación porcentual de las células plasmáticas es de 11% mientras que en el caso de los linfocitos normales es de 10.6%, redondeando es 11%, por ende se podría concluir que la variación porcentual en ambos casos son iguales (Tabla 6)

Tabla 6

Variación numérica del análisis descriptivo asociado al perímetro celular

<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Perímetro Celular μm^2</i>	
	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	34.03	41.46
Mediana	33.49	41.18
Moda	31.52 ^a	37.05 ^a
Desviación Estándar	3.61	4.56
Coefficiente de Variación	10.6%	11%
Valores Analizados	500	451

Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 24.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Perímetro celular es de 23.16.

A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Perímetro celular de 29.81.

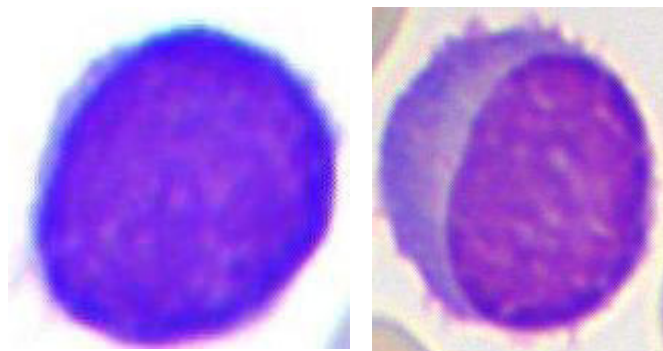


Figura 25.

Grafica del Perímetro celular.

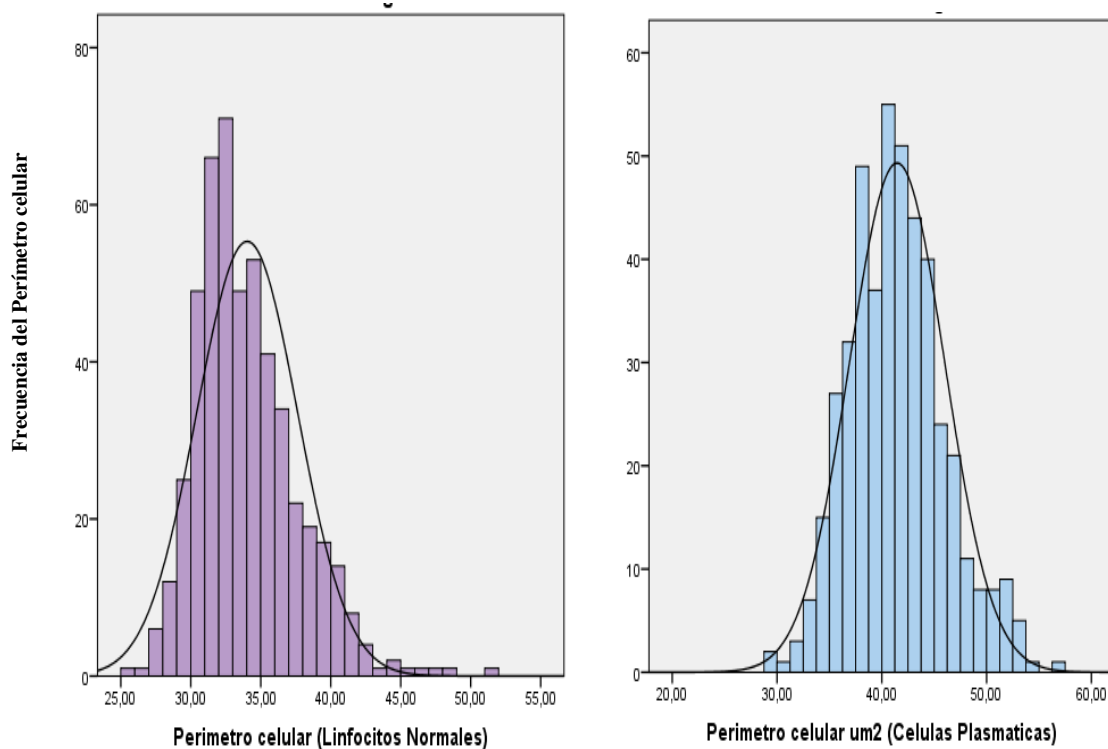


Figura 25. Se observa la distribución de los datos del Perímetro celular de los Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, se observa que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $25.65 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $51.12 \mu\text{m}^2$ respectivamente, mientras que en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $29.34 \mu\text{m}^2$ y $57.10 \mu\text{m}^2$. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.3. Descriptores Celulares asociados a la Proporción

4.3.1. Relación Núcleo/ Celular

Se muestra los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en su media, desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 0.679, 0.107 y 16% respectivamente sobre los linfocitos normales mientras

que las células plasmáticas presentan una variación de la media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 0.668, 0.670 y 25% respectivamente (Tabla 7)

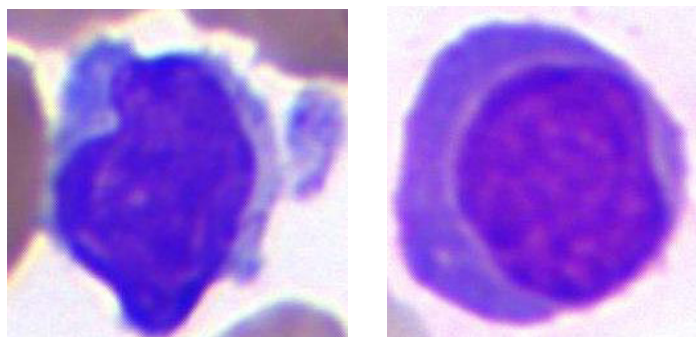
Tabla 7

Variación numérica del análisis descriptivo asociado a la relación núcleo/ celular

Relación Núcleo/ Celular μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	0.679	0.668
Mediana	0.680	0.670
Moda	0.66	0.78
Desviación Estándar	0.107	0.164
Coeficiente de Variación	16%	25%
Valores Analizados	500	451

Figura 26.

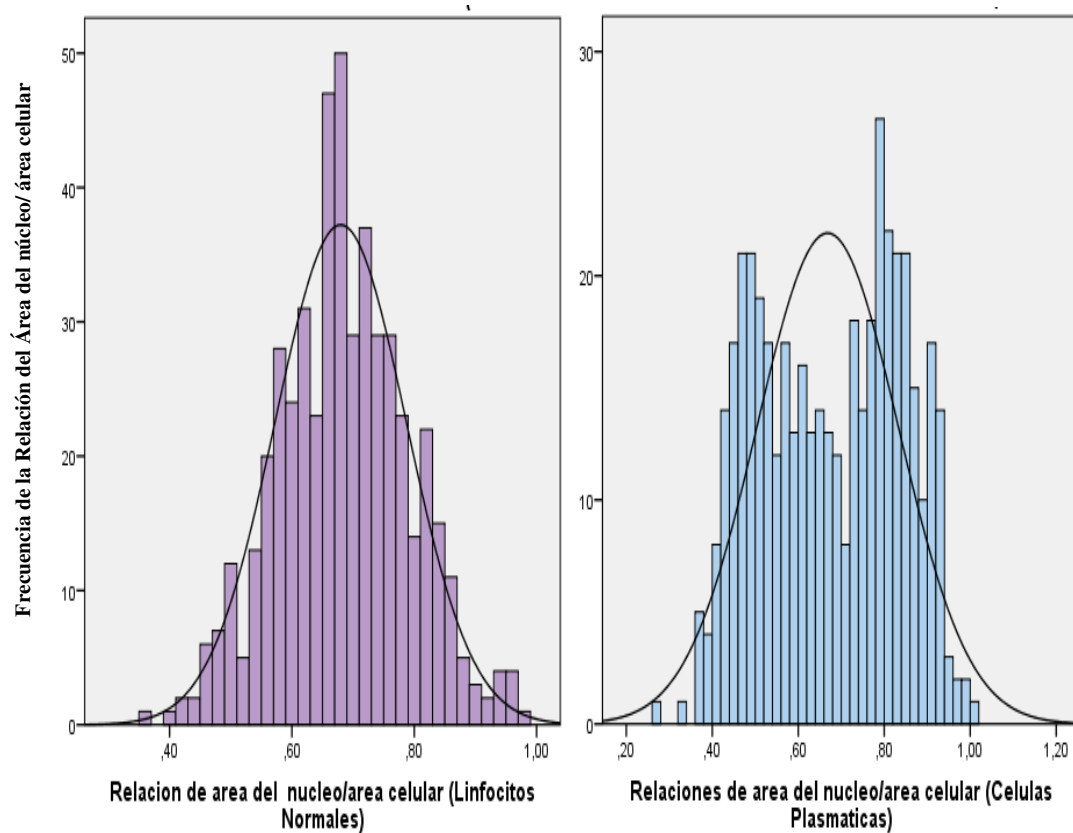
Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico de la Relación núcleo/ celular es de 0.66. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Relación área del núcleo/ área celular de 0.71.



Se observa la distribución de los datos de la Relación del Área del Núcleo/Área Celular de los Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, se observa que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $0.36 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $0.97 \mu\text{m}^2$ respectivamente, mientras que en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $0.27 \mu\text{m}^2$ y $1.00 \mu\text{m}^2$.

Figura 27.

Gráfica de la Relación núcleo/ celular



Además, se observa en la gráfica que la frecuencia en el caso de las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución a diferencia de los linfocitos normales y se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.3.2. *Relación del Núcleo/Citoplasma*

Se muestra los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en su media, desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 2.46, 2.33 y 95% respectivamente sobre los linfocitos normales mientras que las células plasmáticas presentan una variación de la media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 2.75, 2.37 y 86% respectivamente (Tabla 8)

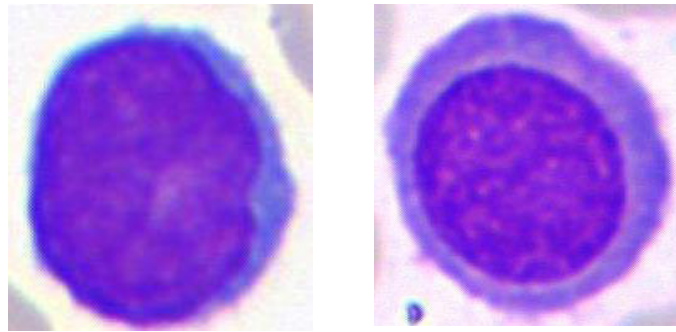
Tabla 8

Variación numérica del análisis descriptivo asociado a la relación del núcleo/citoplasma

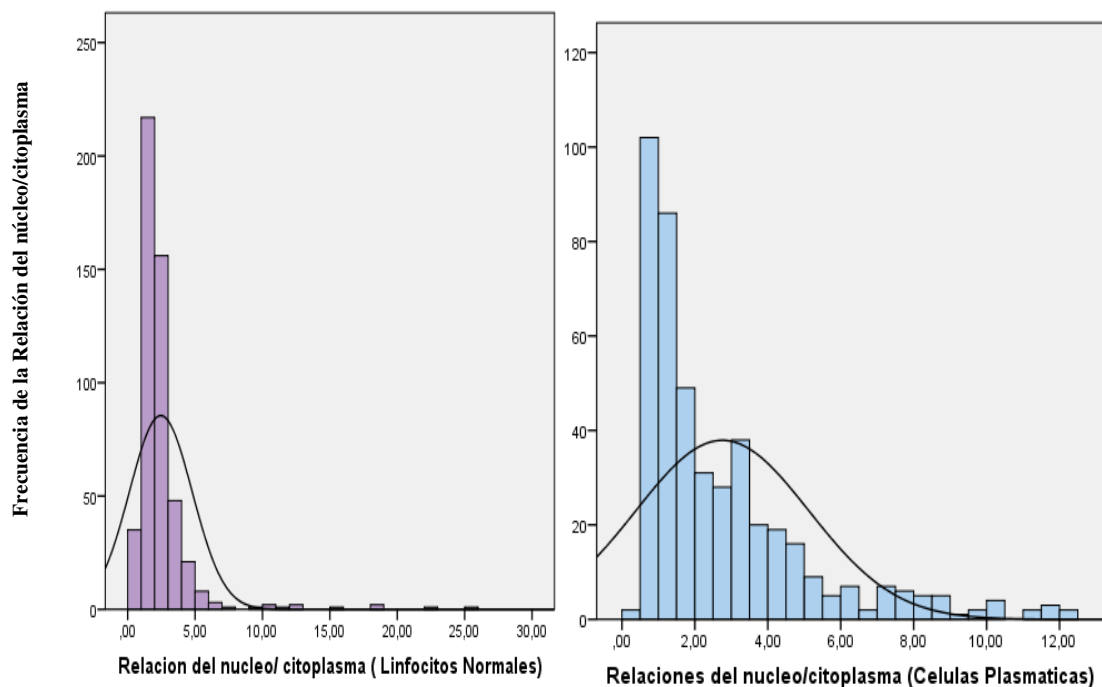
Relación del Núcleo/ Citoplasma μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	2.46	2.75
Mediana	1.98	1.83
Moda	2.13	0.89
Desviación Estándar	2.33	2.37
Coeficiente de Variación	95%	86%
Valores Analizados	500	451

Figura 28.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico de la Relación del núcleo/citoplasma es de 3.41. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Relación del núcleo/citoplasma de 5.83.

**Figura 29.**

Gráfica de la Relación del núcleo/citoplasma.



Se observa una distribución de los datos de la Relación del Núcleo/Citoplasma de los Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, se evidencia que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $0.56\mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $25.53\mu\text{m}^2$, mientras

que en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $0.37 \mu\text{m}^2$ y $12.18 \mu\text{m}^2$ respectivamente.

Se observa en la gráfica que la frecuencia en el caso de las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución, a diferencia de los linfocitos normales y además se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva para ambos casos.

4.4. Descriptores Celulares Asociados a la Excentricidad

4.4.1. Excentricidad Celular

Se evidencia según el análisis descriptivo los resultados de 500 linfocitos normales, así como de 451 células plasmáticas, se observa que existe una variación numérica en la media, su desviación estándar y el coeficiente de variación siendo 0.56, 0.18 y 33% respectivamente en el caso de los linfocitos normales mientras que en el caso de las células plasmáticas presentan una variación de su media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 0.56, 0.22 y 39% respectivamente (Tabla 9)

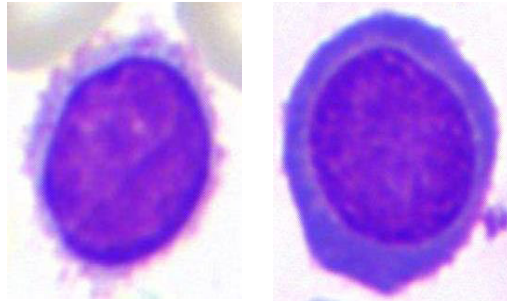
Tabla 9

Variación numérica del análisis descriptivo asociado a la excentricidad celular

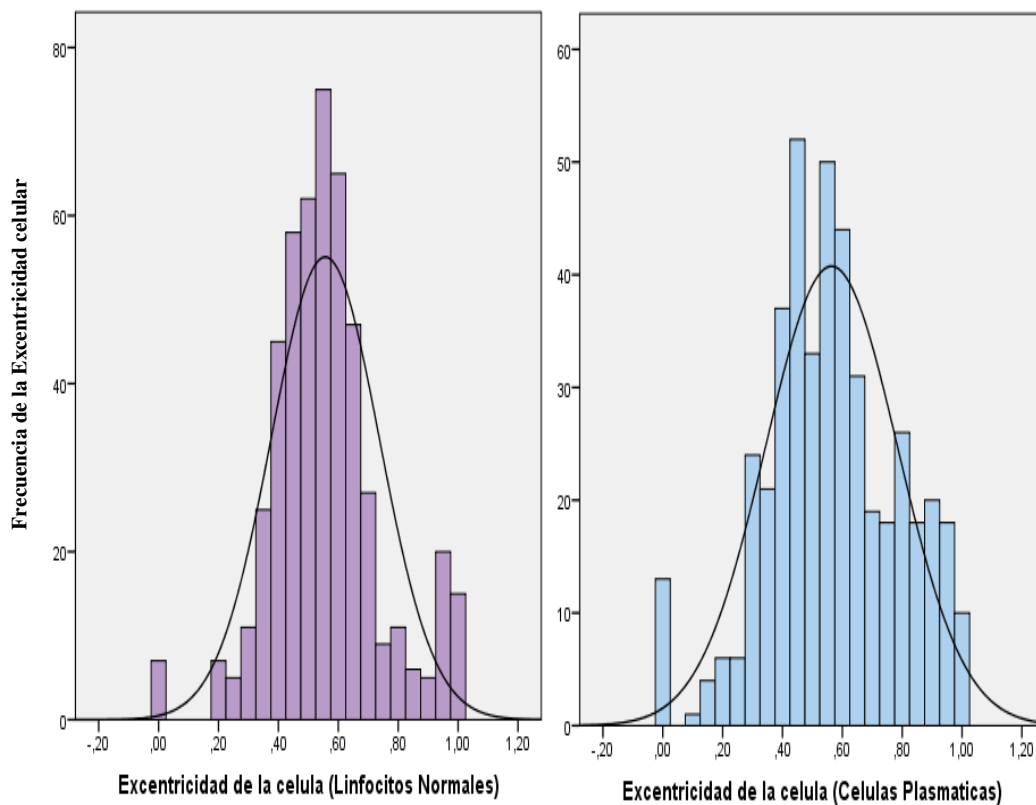
Excentricidad Celular μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	0.56	0.56
Mediana	0.54	0.55
Moda	0.59	0.45
Desviación Estándar	0.18	0.22
Coeficiente de Variación	33%	39%
Valores Analizados	500	451

Figura 30.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico de la Excentricidad celular es de 0.55. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico de Excentricidad celular de 0.57.

**Figura 31.**

Grafica de la Excentricidad celular



Se evidencia una distribución de los datos del Excentricidad celular tanto de los Linfocitos Normales, así como de las Celulas Plasmáticas, se muestra que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $0.00 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $1.00 \mu\text{m}^2$ mientras

tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $0.00 \mu\text{m}^2$ y $1.00 \mu\text{m}^2$ respectivamente. Así mismo también se observa la frecuencia y se muestra que en el caso de las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.4.2. Excentricidad del Núcleo

Se evidencia según el análisis descriptivo los resultados de 500 linfocitos normales, así como de 451 células plasmáticas, se observa que existe una variación numérica en la media, su desviación estándar y el coeficiente de variación siendo 0.54, 0.15 y 27% respectivamente en el caso de los linfocitos normales mientras que en el caso de las células plasmáticas presentan una variación de su media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 0.56, 0.20 y 36% respectivamente (Tabla 10)

Tabla 10

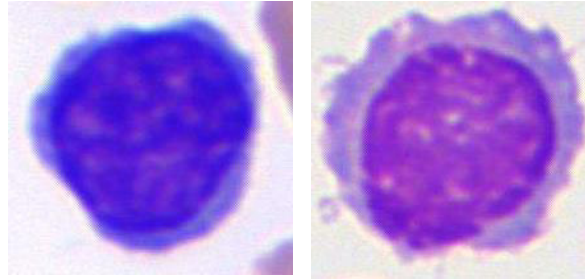
Variación numérica del análisis descriptivo asociado a la excentricidad del núcleo

Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

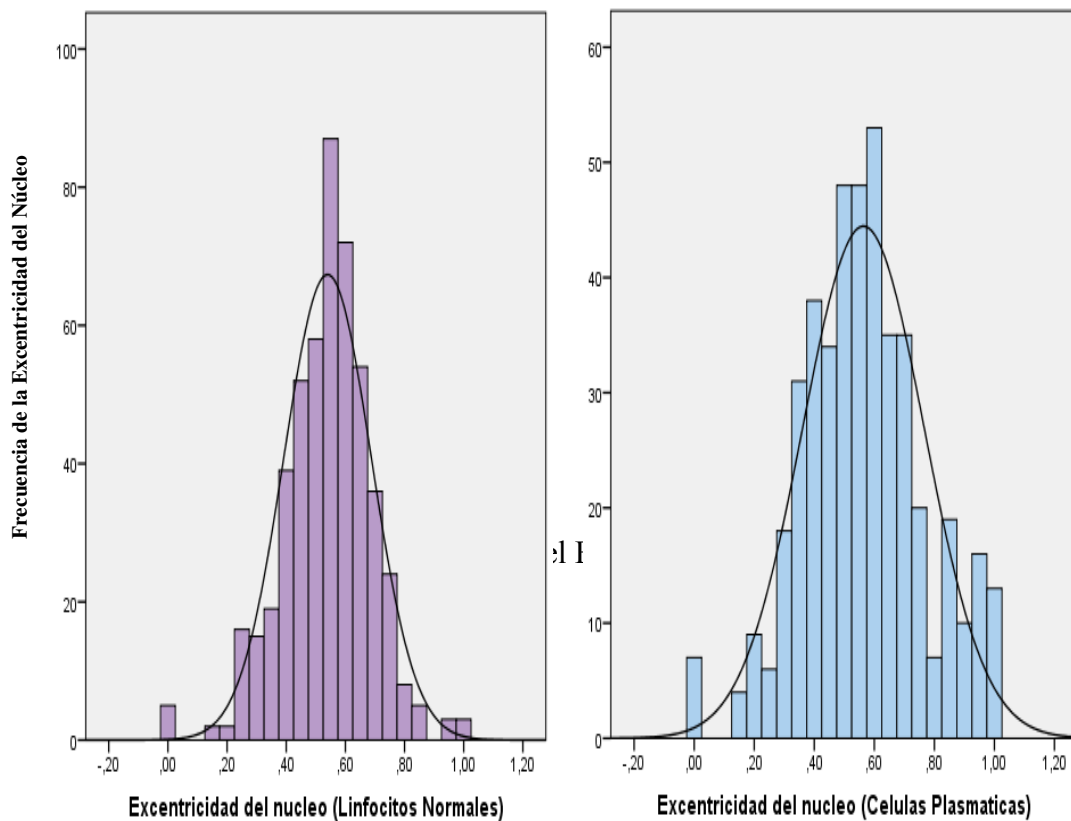
Excentricidad del Núcleo μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	0.54	0.56
Mediana	0.55	0.55
Moda	0.56	0.53 ^a
Desviación Estándar	0.15	0.20
Coeficiente de Variación	27%	36%
Valores Analizados	500	451

Figura 32.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico de la Excentricidad del núcleo es de 0.18. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico de Excentricidad del núcleo de 0.34.

**Figura 33.**

Grafica de la Excentricidad del núcleo



Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, se evidencia que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $0.00 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $0.99 \mu\text{m}^2$

mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $0.00 \mu\text{m}^2$ y $0.99 \mu\text{m}^2$ respectivamente. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.5. Descriptores Celulares asociado al Diámetro Promedio

4.5.1. Diámetro Promedio Celular

Se evidencia según el análisis descriptivo los resultados de 500 linfocitos normales así como también de 451 células plasmáticas, se observa que existe una variación numérica en la media, su desviación estándar y el coeficiente de variación siendo 9.73, 2.60 y 27% respectivamente en el caso de los linfocitos normales mientras que en el caso de las células plasmáticas presentan una variación de su media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 11.62, 3.26 y 28% respectivamente (Tabla 11)

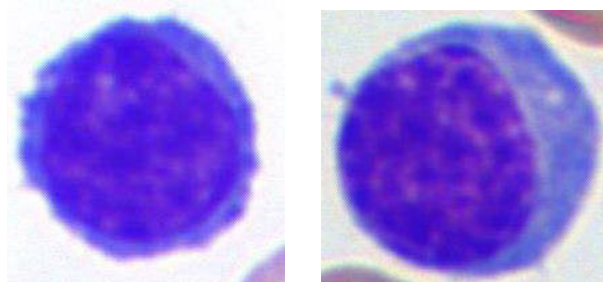
Tabla 11

Variación numérica del análisis descriptivo asociado al Diámetro promedio celular

Diámetro Promedio Celular μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	9.73	11.62
Mediana	10.29	12.51
Moda	10.29	12.67
Desviación Estándar	2.60	3.26
Coeficiente de Variación	27%	28%
Valores Analizados	500	451

Figura 34.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Diámetro promedio celular es de 5.85. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Diámetro promedio celular es de 7.64.

**Figura 35.**

Grafica del Diámetro promedio de la célula

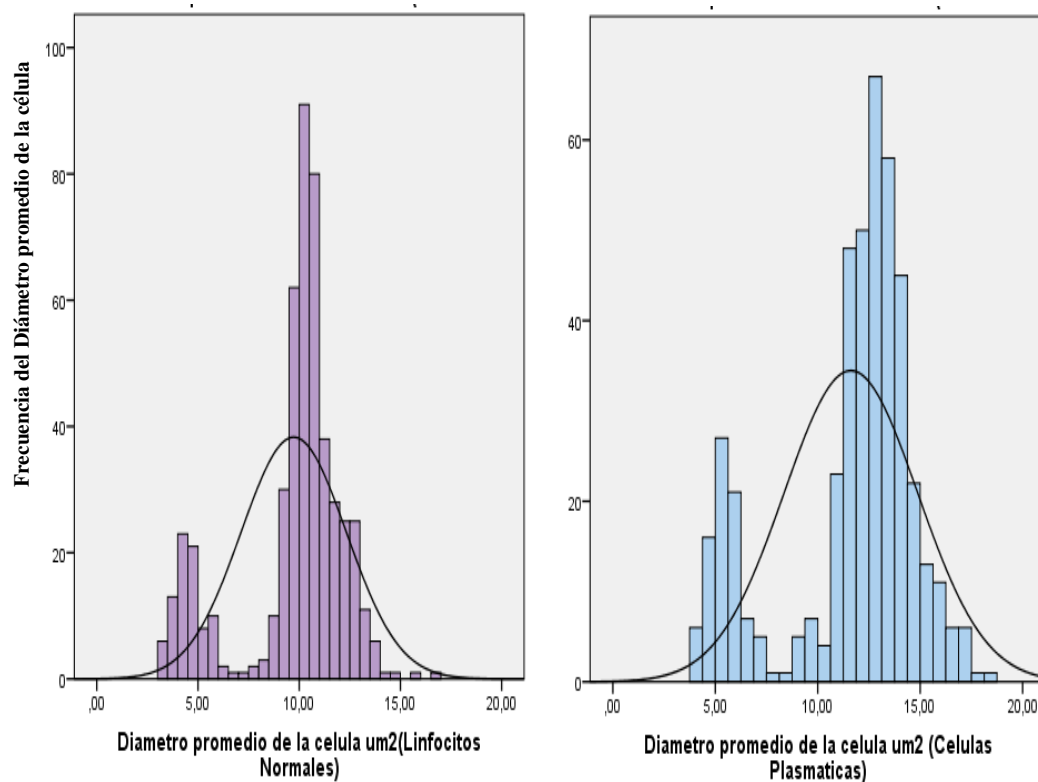


Figura 35. Se muestra una distribución de los datos del Diámetro Promedio Celular tanto de los Linfocitos Normales, así como de las células Plasmáticas, se evidencia que en el

caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $3.12 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $16.67 \mu\text{m}^2$ mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $3.81 \mu\text{m}^2$ y $18.50 \mu\text{m}^2$ respectivamente. Además, se observa la frecuencia y se muestra que en el caso de los linfocitos normales presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución. Así mismo se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.5.2. *Diámetro Promedio del Núcleo*

Se evidencia según el análisis descriptivo los resultados de 500 linfocitos normales así como también de 451 células plasmáticas, se observa que existe una variación numérica en la media, su desviación estándar y el coeficiente de variación siendo 8.78, 0.98 y 11% respectivamente en el caso de los linfocitos normales mientras que en el caso de las células plasmáticas presentan una variación de su media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 10.21, 2.31 y 23% respectivamente (Tabla 12)

Tabla 12

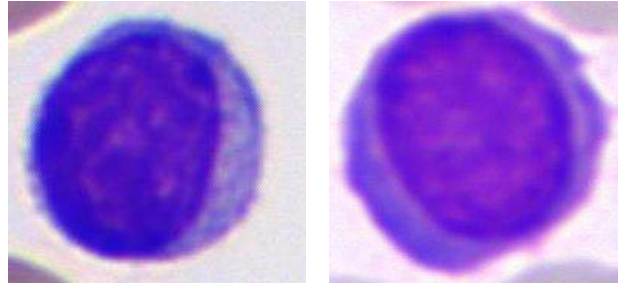
Variación numérica del análisis descriptivo asociado al diámetro promedio celular

Diámetro Promedio del Núcleo μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	8.78	10.21
Mediana	8.87	9.92
Moda	8.54 ^a	8.80
Desviación Estándar	0.98	2.31
Coeficiente de Variación	11%	23%
Valores Analizados	500	451

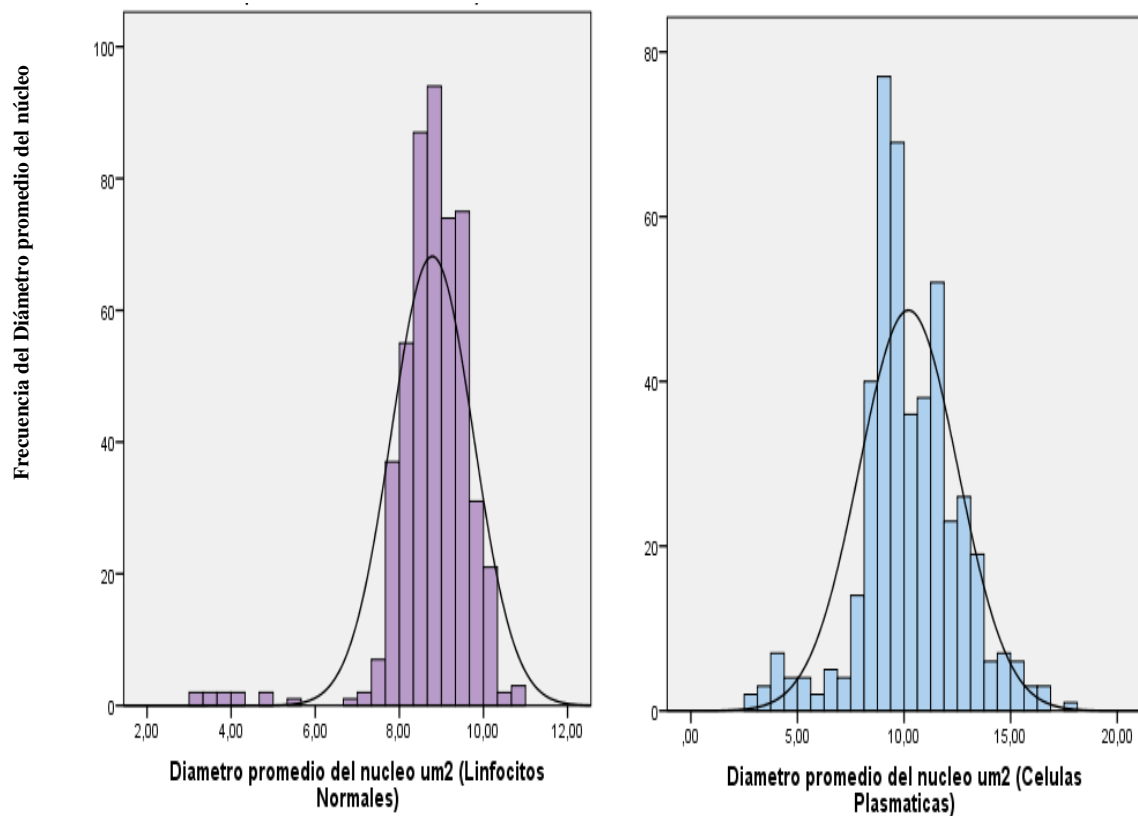
Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 36.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Diámetro promedio del núcleo es de 8.07. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Diámetro promedio del núcleo es de 9.16.

**Figura 37.**

Grafica del Diámetro promedio del núcleo



Se evidencia una distribución de los datos del Diámetro Promedio del Núcleo de los Linfocitos Normales como de las Celulas Plasmáticas, en el caso de los linfocitos normales el

valor mínimo es de $3.03 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $10.75 \mu\text{m}^2$ mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $2.72 \mu\text{m}^2$ y $17.54 \mu\text{m}^2$ respectivamente. También, se observa la frecuencia evidenciando que en el caso de las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución. Además se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.6. Descriptores Celulares asociados al Factor Forma

4.6.1. Factor Forma de la Célula

Se evidencia según el análisis descriptivo los resultados de 500 linfocitos normales así como también de 451 células plasmáticas, se observa que existe una variación numérica en la media, su desviación estándar y el coeficiente de variación siendo 2.22, 0.48 y 22% respectivamente en el caso de los linfocitos normales mientras que en el caso de las células plasmáticas presentan una variación de su media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 2.19, 0.43 y 19% respectivamente (Tabla 13)

Tabla 13

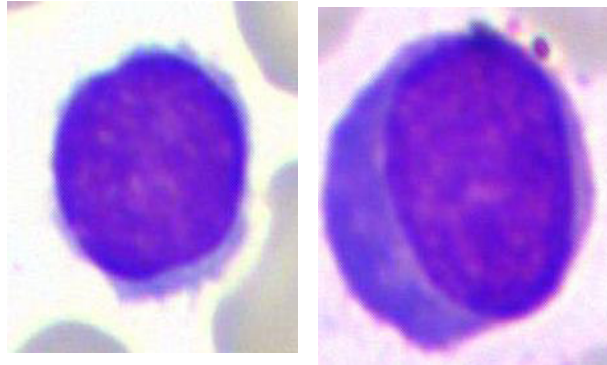
Variación numérica del análisis descriptivo asociado al diámetro promedio del núcleo

	Factor Forma de la Célula μm^2	
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	2.22	2.19
Mediana	2.12	2.17
Moda	1.86 ^a	2.44
Desviación Estándar	0.48	0.43
Coeficiente de Variación	22%	19%
Valores Analizados	500	451

Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 38.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Factor forma de la célula es de 1.21. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Factor forma de la célula es de 1.77.

**Figura 39.**

Grafica del Factor forma de la célula

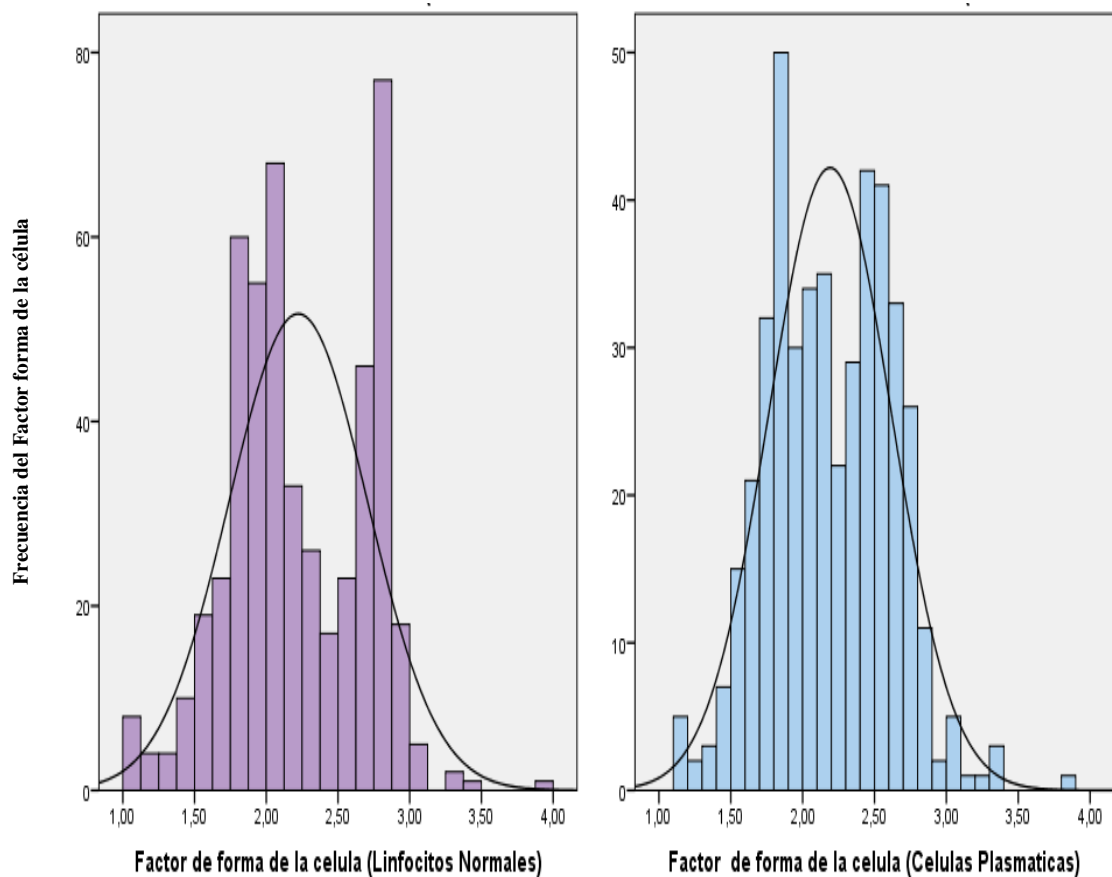


Figura 39. Se evidencia una distribución de los datos del Factor Forma de la Célula tanto de los Linfocitos Normales como de las Celulas Plasmáticas, se muestra que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $1.04 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $3.99 \mu\text{m}^2$ mientras tanto en el caso de las celulas plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $1.11 \mu\text{m}^2$ y $3.85 \mu\text{m}^2$. Por otra parte, se evidencia la frecuencia y se observa que las celulas plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva para ambos histogramas.

4.6.2. Factor Forma del Núcleo

Se muestra según el análisis descriptivo los resultados de 500 linfocitos normales así como también de 451 células plasmáticas, se observa que existe una variación numérica en la media, su desviación estándar y el coeficiente de variación siendo 1.09, 0.09 y 8% respectivamente en el caso de los linfocitos normales mientras que en el caso de las células plasmáticas presentan una variación de su media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 1.22, 0.25 y 21% respectivamente (Tabla 14)

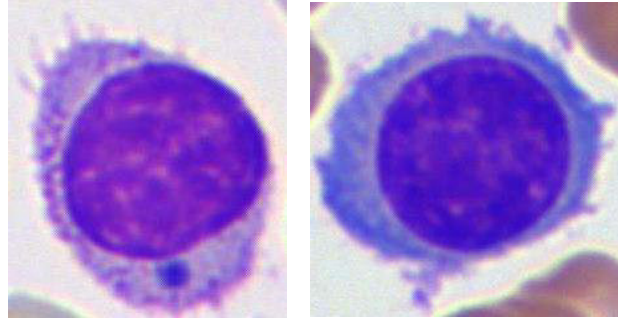
Tabla 14

Variación numérica del análisis descriptivo del factor forma del núcleo

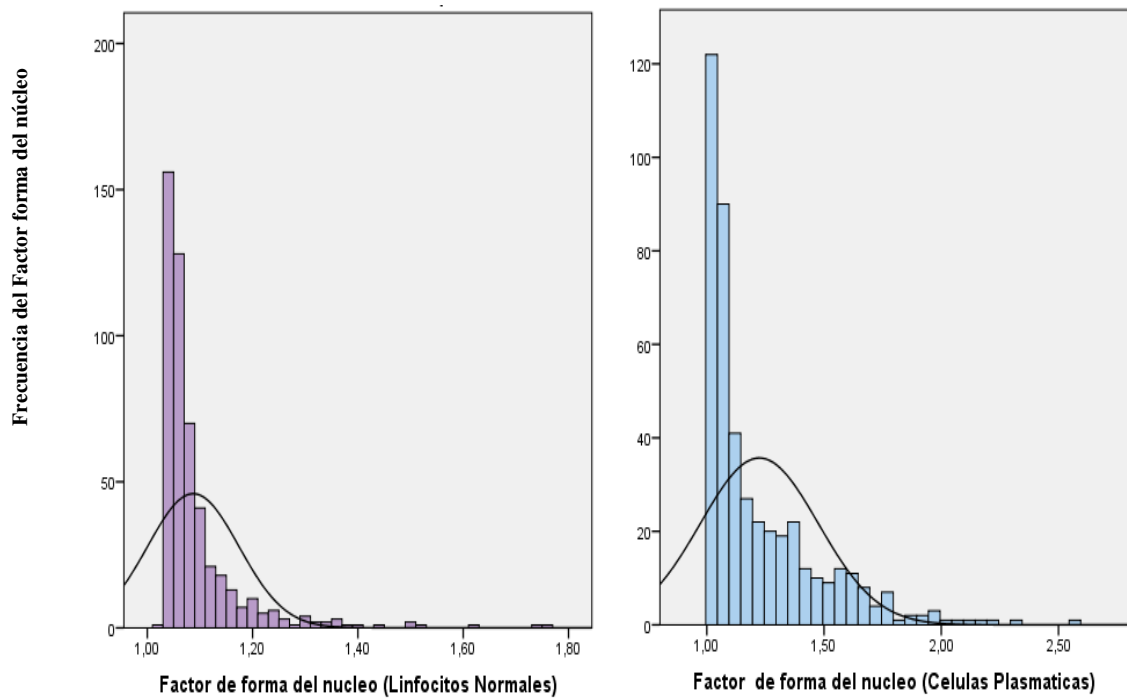
Factor Forma del Núcleo μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	1.09	1.22
Mediana	1.06	1.11
Moda	1.04	1.03
Desviación Estándar	0.09	0.25
Coeficiente de Variación	8%	21%
Valores Analizados	500	451

Figura 40.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Factor forma del núcleo es de 1.07. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Factor forma del núcleo es de 1.14.

**Figura 41.**

Grafica del Factor forma del núcleo



Se evidencia una distribución de los datos del Diámetro Promedio Celular tanto de los Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, se muestra que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $1.02 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $1.75 \mu\text{m}^2$ mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $1.02 \mu\text{m}^2$ y 2.58

μm^2 respectivamente. De la misma forma se evidencia la frecuencia y se muestra que las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.7. Descriptores Celulares asociados al Brillo

4.7.1. Brillo del Núcleo

Se evidencia los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en su media, desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 76.28, 12.72 y 17% respectivamente sobre los linfocitos normales mientras que las células plasmáticas presentan una variación de la media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 85.25, 11.23 y 13% respectivamente (Tabla 15)

Tabla 15

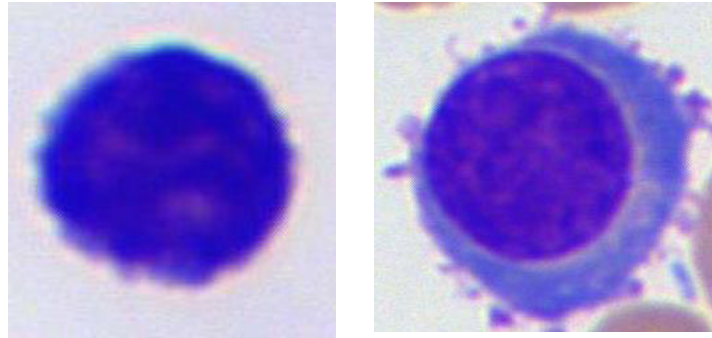
Variación numérica del análisis descriptivo asociado al brillo del núcleo

Brillo del Núcleo μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	76.28	85.25
Mediana	76.09	85.49
Moda	60.64 ^a	86.21 ^a
Desviación Estándar	12.72	11.23
Coeficiente de Variación	17%	13%
Valores Analizados	500	451

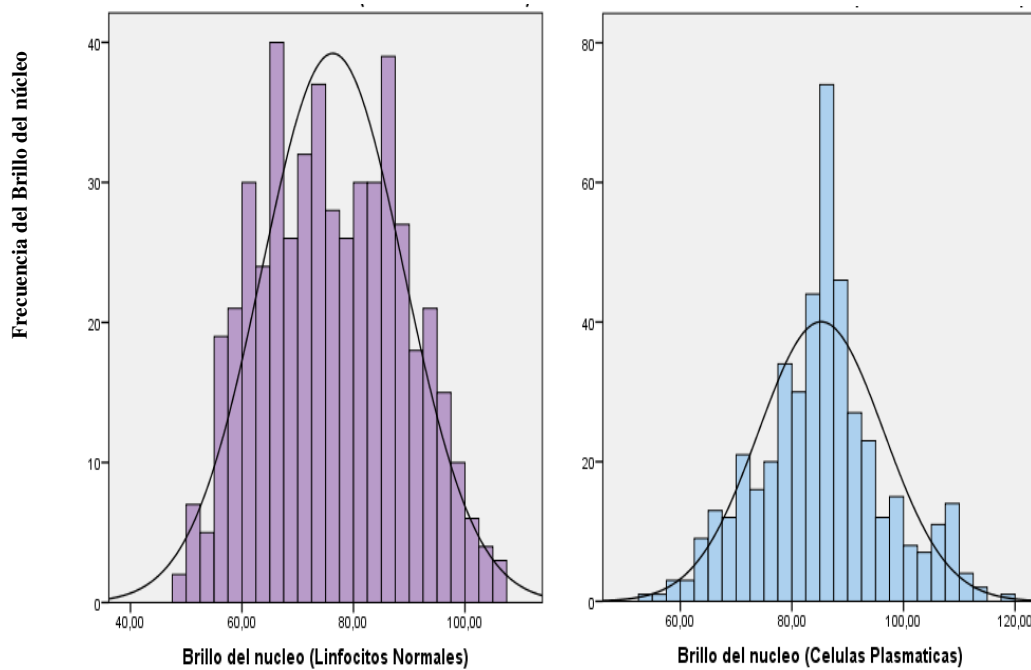
Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 42.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Brillo del núcleo es de 50.64. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Brillo del núcleo de 62.65.

**Figura 43.**

Grafica del Brillo del núcleo



Se evidencia una distribución de los datos del Brillo del núcleo de los Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, evidenciándose que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $49.18 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $106.63 \mu\text{m}^2$ mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $53.49 \mu\text{m}^2$ y $117.86 \mu\text{m}^2$

respectivamente. Por otra parte, se observa se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva para ambos casos.

4.7.2. *Brillo del Citoplasma*

Se evidencia los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en la media, la desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 180.02, 20.45 y 11% respectivamente sobre los linfocitos normales mientras tanto las células plasmáticas presentan una variación de la media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 171.16, 24.61 y 14% respetivamente (Tabla 16)

Tabla 16

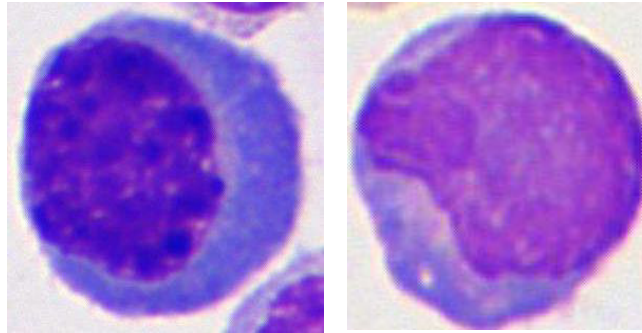
Variación numérica del análisis descriptivo asociado al brillo del citoplasma

Brillo del Citoplasma μm^2			
<i>Estadística Descriptiva</i>		<i>Linfocitos</i>	<i>Células</i>
		<i>Normales</i>	<i>Plasmáticas</i>
Media		180.02	171.16
Mediana		179.26	163.86
Moda	191.92	144.33 ^a	
Desviación	20.45	24.61	
Estándar			
Coeficiente	de	11%	14%
Variación			
Valores	500	451	
Analizados			

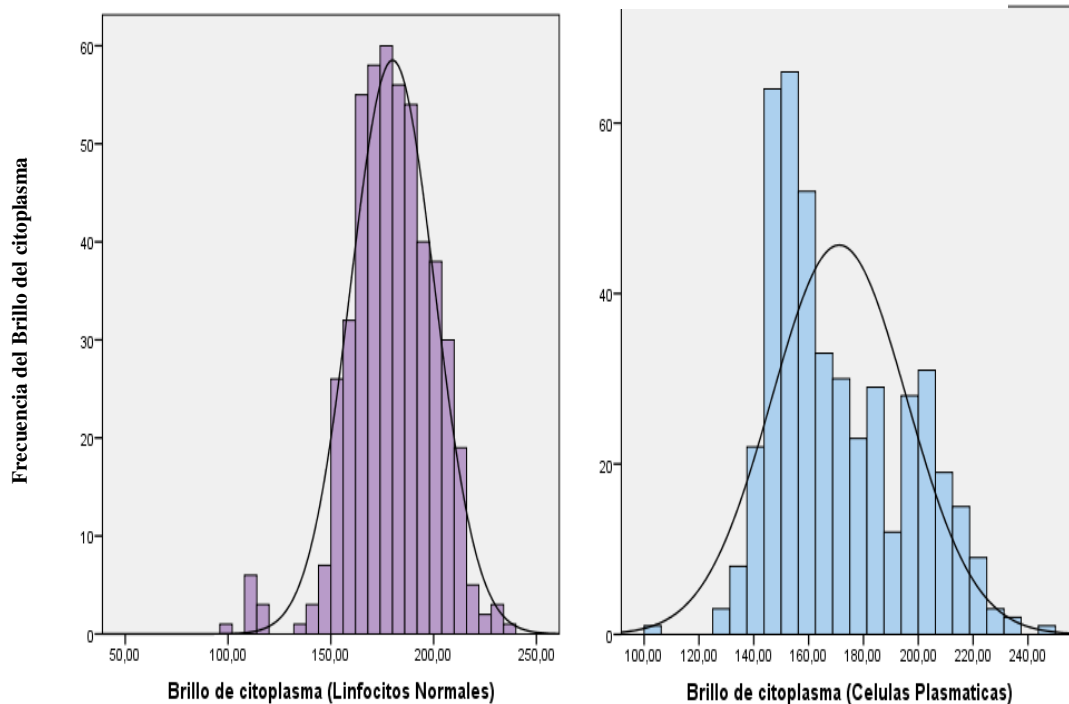
Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 44.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico del Brillo del citoplasma es de 137.36. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico del Brillo del citoplasma de 128.41.

**Figura 45.**

Grafica del Brillo del citoplasma



Se evidencia una distribución de los datos del Brillo del Citoplasma tanto de los Linfocitos Normales, así como de las Celulas Plasmáticas, evidenciándose que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $99.44 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de $244.57 \mu\text{m}^2$

mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de 105.32 μm^2 y 239.33 μm^2 respectivamente. Así mismo se observa en la gráfica que la frecuencia en el caso de los linfocitos normales presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución a diferencia de las células plasmáticas. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.8. Descriptores Celulares Asociado a la Densidad Óptica

4.8.1. Densidad Óptica del Núcleo

Según el análisis descriptivo se evidencia los resultados de 500 linfocitos normales y de 451 células plasmáticas, se observa que hay una variación numérica en la media, la desviación estándar y su coeficiente de variación siendo 0.53, 0.07 y 14% respectivamente sobre los linfocitos normales mientras tanto las células plasmáticas presentan una variación de la media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 0.47, 0.06 y 12% respectivamente (Tabla 17)

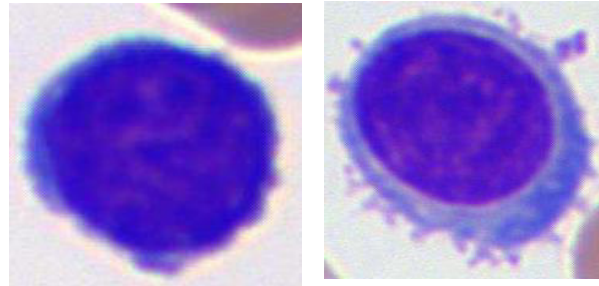
Tabla 17

Variación numérica del análisis descriptivo asociado a la densidad óptica del núcleo

Densidad Óptica del Núcleo μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	0.53	0.47
Mediana	0.52	0.47
Moda	0.46	0.47
Desviación Estándar	0.07	0.06
Coeficiente de Variación	14%	12%
Valores Analizados	500	451

Figura 46.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico de la Densidad óptica del núcleo es de 0.69. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor numérico de la Densidad óptica del núcleo de 0.58.

**Figura 47.**

Grafica de la Densidad óptica del núcleo

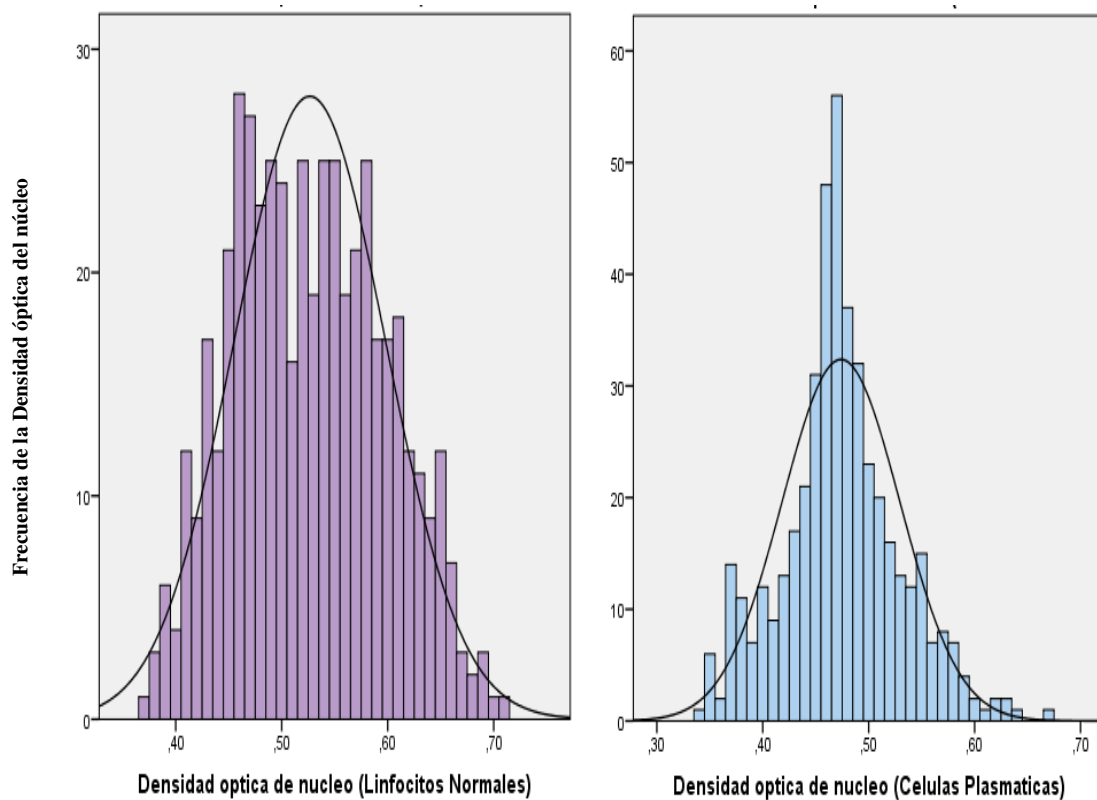


Figura 47. Se evidencia una distribución de los datos de la Densidad Óptica del Núcleo tanto de los Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, se muestra que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $0.37 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es de 0.71

μm^2 mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $0.34 \mu\text{m}^2$ y $0.67 \mu\text{m}^2$ respectivamente. Así mismo se observa en la gráfica que la frecuencia en el caso de ambos, tanto de los linfocitos normales, así como las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

4.8.2. *Densidad Óptica del Citoplasma*

Se evidencia según el análisis descriptivo los resultados de 500 linfocitos normales, así como de 451 células plasmáticas, se observa que existe una variación numérica en la media, su desviación estándar y el coeficiente de variación siendo 0.17, 0.06 y 34% respectivamente en el caso de los linfocitos normales mientras que en el caso de las células plasmáticas presentan una variación de su media, desviación estándar y coeficiente de variación siendo 0.15, 0.05 y 35% respectivamente (Tabla 18)

Tabla 18

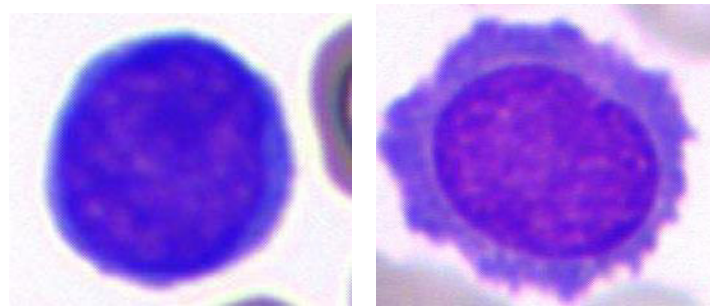
Variación numérica del análisis descriptivo asociado a la densidad óptica del citoplasma

Densidad Óptica del Citoplasma μm^2		
<i>Estadística Descriptiva</i>	<i>Linfocitos Normales</i>	<i>Células Plasmáticas</i>
Media	0.15	0.17
Mediana	0.15	0.18
Moda	0.15 ^a	0.21
Desviación Estándar	0.05	0.06
Coeficiente de Variación	35%	34%
Valores Analizados	500	451

Nota: ^a: Existen múltiples modos, se muestra el valor más pequeño

Figura 48.

Se muestra a la izquierda un linfocito normal cuyo valor numérico de la Densidad óptica del citoplasma es 0.14. A la derecha se muestra una célula plasmática con un valor de la Densidad óptica del citoplasma de 0.21.

**Figura 49.**

Grafica de la Densidad óptica del citoplasma

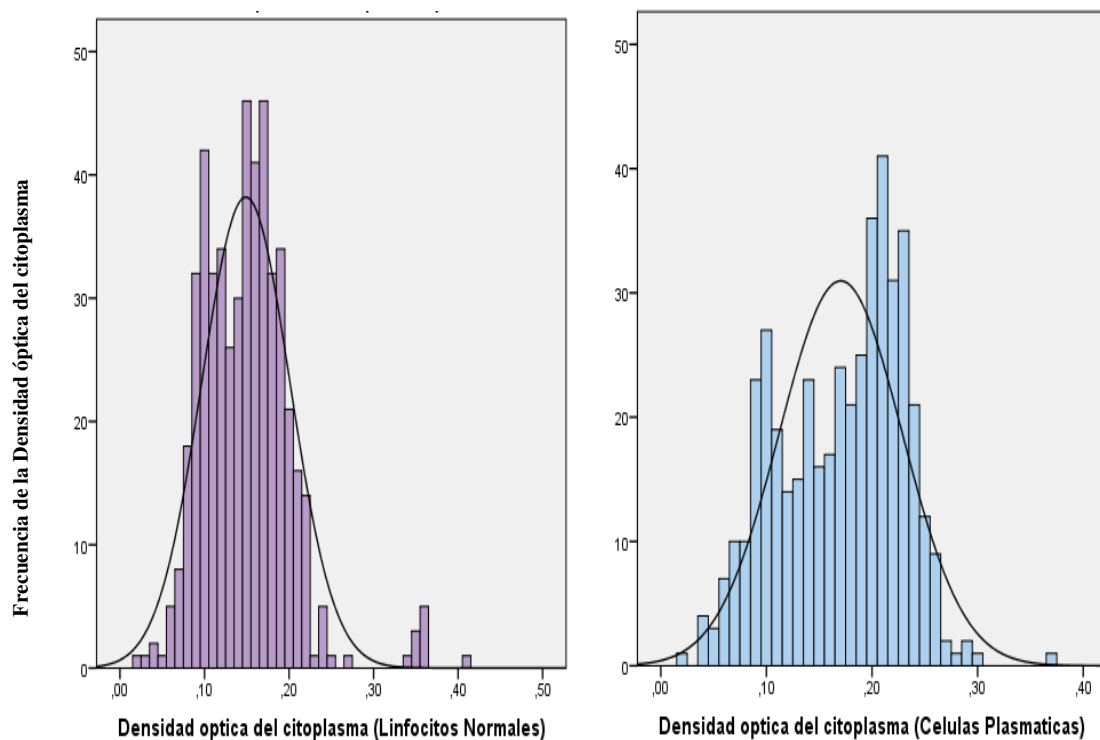


Figura 49. Se evidencia una distribución de los datos del Densidad Óptica del Citoplasma tanto de los Linfocitos Normales, así como de las Células Plasmáticas, se muestra que en el caso de los linfocitos normales el valor mínimo es de $0.02 \mu\text{m}^2$ y el valor máximo es

de $0.41 \mu\text{m}^2$ mientras tanto en el caso de las células plasmáticas el valor mínimo y máximo es de $0.02 \mu\text{m}^2$ y $0.37 \mu\text{m}^2$ respectivamente. Así mismo se observa en la gráfica que la frecuencia en el caso de ambos, tanto de los linfocitos normales, así como las células plasmáticas presenta una mayor cantidad de datos por intervalo en su distribución. Además, se muestra una distribución adecuada estadísticamente según la curva en ambos casos.

V. Discusión de resultados

El presente trabajo a partir de los datos analizados, se erige que existen diferencias a nivel de los criterios citomorfologicos tanto en linfocitos normales, así como en células plasmáticas, más aun teniendo en cuenta como base de datos de aquellos frotices de sangre periférica de un laboratorio de hematología de un hospital de Lima Perú.

La siguiente investigación es un trabajo observacional sobre aquellas diferencias desde el criterio a nivel citomorfologicos, guardando cierta relación con algunos trabajos de los últimos 15 años, como por ejemplo en el estudio realizado por Hamid, Rogers , Zheng, Lai y Wang (2007) en su ensayo para evaluar el análisis computarizado por imágenes en morfología digital de linfocitos con trastornos lifoproliferativos, el estudio fue para Leucemia linfocítica crónica (LLC), este representa linfocitos pequeños; el Linfoma de celulas de manto (MCL), que representa linfocitos medianos y la Leucemia prolinfocitica de celulas B (B-PLL), este representa linfocitos grandes. Para cada una de estas tres categorías diagnosticadas se recolecto 100 celulas en donde se cuantificaron aquellos parámetros citológicos como por ejemplo en el área celular total, la media del LLC fue 82.2, en el caso del MCL fue de 136.1 y por último del B-PLL fue de 175.4; en este estudio se obtuvo una media de 93.23 en los linfocitos normales y de 138.50 en las celulas plasmáticas. Por otra parte, la mediana del área celular total del LLC fue 78.9, en el caso de la MCL fue de 136.2 y por último del B-PLL es de 172.6; en este estudio se obtuvo una mediana de 89.27 en linfocitos normales y 138.50 en celulas plasmáticas. De igual importancia, en el diámetro celular, la media del LLC fue de 9.3, en el MCL fue de 12.2 y del B-PLL es de 13.8; en este estudio la media de este descriptor en los linfocitos normales fue de 9.73 y de 11.62 en el caso de las celulas plasmáticas. En el estudio realizado por los autores se demostró que en base a los resultados de las celulas malignas se puede distinguir por los descriptores cuantitativos. En este estudio, los datos analizados a diferencia del otro, se analizaron alrededor de 451 celulas pero como se muestra en los resultados también existe una

distinción a través de los descriptores cuantitativos por ende los resultados del análisis de imágenes pueden ayudar a definir criterios morfológicos y progresar la morfología celular cuantitativa.

Puigví (2019) evaluaron los descriptores cuantitativos para la diferenciación morfológica de las células linfoides anormales a través de imágenes que fueron adquiridos con el sistema de visión dm96, se utilizó un total de 27 descriptores geométricos, utilizándose un total de 12574 imágenes obtenidas por el sistema de visión hema dm96 de 12 grupos de células linfoides para su diferenciación morfológica, sin embargo al final del estudio se precisó que solamente 3 descriptores geométricos fueron los más relevantes, siendo el de mayor relevancia el descriptor de la relación núcleo/citoplasma, este concordaba según la morfología de los diferentes grupos, los dos tipos de células linfoides vellosas, el HCL y el LZME, y las células linfoides reactivas obtuvieron la mediana más baja, con 1.2, 1.5 y 1.4 respectivamente; por el contrario el LF presentó una mediana más elevada con 11.4. Así mismo en este estudio se obtuvo; centrándonos en la relación del núcleo/ citoplasma, la mediana de las células plasmáticas fue 2.75 mientras que de los linfocitos normales fue de 2.46 respectivamente. Por ende existe una diferenciación citomorfológica a través de criterios cuantitativos entre las células y además también se pueden clasificar en base a sus diferencias cuantitativas citomorfológicas.

VI. Conclusiones

- La presente investigación se pudo determinar que existen diferentes criterios citomorfológicos entre los linfocitos normales, así como las células plasmáticas en la cual son demostrados tanto numéricamente y estadísticamente.
- Se adquirieron los valores cuantitativos de los descriptores geométricos de las células plasmáticas usando un sistema en morfología digital hematológico, se usaron para evidenciar y observar las variaciones desde el punto de vista numérico tanto para las células plasmáticas, así como los linfocitos normales.
- Se observó la variación de los descriptores geométricos de las células plasmáticas respecto a los linfocitos normales, demostrándose que existe una diferencia desde el punto de vista numérico en las células plasmáticas así como los linfocitos normales.
- Se observó la variación de los descriptores geométricos colorimétricos de las células plasmáticas respecto a los linfocitos normales, se evidencia la diferenciación desde el punto de vista numérico tanto de las células plasmáticas como de los linfocitos normales.

VII. Recomendaciones

- Es importante que el laboratorio de hematología realice estudios más a fondo acerca de este tipo de criterios para encaminar sus prácticas a la mejora continua, se ha comprobado que la aplicación de nuevas herramientas o de métodos complementarios contribuyen, en su mayoría, al buen diagnóstico del paciente y al tratamiento precoz. La elaboración de esta investigación puede servir como plantilla o guía si supone estudiar otros tipos de células.
- Ampliar la investigación del campo de estudio con aquellas células encontradas en los diferentes tipos de leucemias u otras patologías para valer como un patrón de aquellas alteraciones de nivel citomorfologicas.
- Adicionar más estudios sobre más descriptores con respecto a los descriptores colorimétricos, granulométricos, textura entre otros.
- Ampliar la investigación del campo de estudio con el aporte de la citometria de flujo en la diferenciación de las celulas plasmáticas

VIII. Referencias

- Alf rez, S. (2015). *Methodology for Automatic Classification of Atypical Lymphoid Cells from Peripheral Blood Cell Images*. [Tesis Doctoral]. Universidad Polit cnica de Catalunya.
- Angulo, J. y Flandin, G. (2003). Automated detection of working area of peripheral blood smears using mathematical morphology. *Analytical Cellular Pathology: The Journal of the European Society for Analytical Cellular Pathology*, 25(1), pp. 37-49.
- Benattar, L., & Flandrin, G. (2001). Morphometric and colorimetric analysis of Peripheral blood smears Lymphocytes in B-cell Disorders: proposal for a scoring system. *Leukemia & Lymphoma*, 42(1-2), pp. 29-40.
<https://doi.org/10.3109/10428190109097674>
- Bernal, C. (2010). *Metodologia de la Investigación* (3  Ed). Pearson Educacion.
- Briggs, C., Longair, I., Slayik, M., Thwaite, K., Mills, R., Thavaraja, V., Machin, S. (2009). Can automated blood film analysis replace the manual differential? An evaluation of the CellaVision DM96 automated image analysis system. *International Journal of Laboratory Hematology*, 31, pp. 48-60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177438/>
- Ceelie, H., Dinkelaar, B., & Van Welder, W. (2007). Examination of peripheral blood films using automated microscopy; evaluation of Diffmaster Octavia and CellaVision DM96. *Journal of Clinical Pathology*, 60(1) pp. 72-79.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860603/>
- Comaniciu, D., Meer, P., & Foran, D. (1999). Image-guided Decision Support System for Pathology. *Machine Vision And Applications*, 11(4) pp. 213-224.
<https://doi.org/10.1007/s001380050104>
- Cornet, E., Perol, J., & Troussard, X. (2008). Performance Evaluation and Relevance of the CellaVision DM96 system in routine analysis and in patients with malignant

- hematological diseases. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30 (6), pp. 536-542. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2007.00996.x>
- Diggs, L. S. (1994). *La Morfología de las Celulas de la Sangre Humana*. Escuela de Medicina de la Universidad de Tennessee, Memphis.
- Dorini, B., Minetto, R., & Leite, J. (2007). White blood cell segmentation using morphological operators and scale-space análisis. *XX Brazilian Symposium on Computer Graphics and Image Processing (SIBGRAPI 2007)*, pp. 294-304. <https://doi.org/10.1109/SIBGRAPI.2007.43>
- Foran, D., Comaniciu, D., Meer, P., & Goodell, L. (2000). Computer-assisted discrimination among malignant lymphomas and leukemia using immunophenotyping, intelligent image repositories, and telemicroscopy. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 4(4), pp. 265-273. <https://doi.org/10.1109/4233.897058>
- Ghosh, M., Das, D., Chakraborty, C., & Ray, K. (2010). Automated leukocyte recognition using fuzzy divergence. *Micron*, 41, pp. 840-846. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2010.04.017>
- Harrison, T. (2016). *Principios de Medicina Interna*. Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A.
- Hernandez Sampieri, R., Fernandez Collado, C., & Baptista Lucio, M. (2014). *Metodología de la Investigación* (6° ed.). Mc Graw Hill Education.
- Jahanmehr, H., Rogers, M., Zheng, J., Lai, R., & Wang, C. (2008). Quantitation of Cytological Parameters of Malignant Lymphocytes using computerized image analysis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30 (4) pp. 278-285. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2007.00952.x>
- Jimenez , L. (2007). *Clasificación de Leucocitos mediante redes Bayesianas*. [Tesis de Título de Ingeniero en Computación]. Universidad Tecnológica de la Mixteca.

- Kashyap , A., Jain, M., Shukla, S., & Andley, M. (2018). Role of Nuclear Morphometry in Breast Cancer and its Correlation with Cytomorphological Grading of Breast Cancer: A Study of 64 Cases. *Journal of Cytology*, 35(1) pp. 41-42. https://doi.org/10.4103/JOC.JOC_237_16
- Kratz, A., Bengtsson, H., Casey, J., Keefe, J., Beatrice, G., & Grzybek, D. (2005). WBC Differentials by Automated Digital Image Analysis Supported. *American Society for Clinical Pathology*, 124(5) pp. 770-781. <https://doi.org/10.1309/XMB9-K0J4-1LHL-ATAY>
- Kumar, V. A. (2015). *Robbins y Cotran. Patología funcional y estructural* (9° ed.). Elsevier.
- Lim, K., Hyun Park, S., Kim, J., Seonwoo, H., Choung, P.-H., & Chung, J. H. (2013). Cell Image Processing Methods for Automatic Cell Pattern Recognition and Morphological Analysis of Mesenchymal Stem Cells An Algorithm for Cell Classification and Adaptive Brightness Correction. *Journal of Biosystems Engineering*, 38(1) pp. 57. <http://www.pag://dx.doi.org/10.5307/JBE.2013.38.1.055>
- Lopez, D. (2017). *Caracterizacion y clasificacion de globulos blancos mediante descriptores locales de imagenes*. [Tesis de Maestría]. Universitat Jaume I, Castellon.
- Merino, A. (2012). DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CÉLULAS LINFOIDES. *SEQC, Cont Lab Clín*, 16, pp. 20-40.
- Merino, A., Brugués, R., García, R., Kinder, M., Torres, F., & Escolar, G. (2011). Estudio comparativo de la morfología de sangre periférica analizada mediante el microscopio y el CellaVision DM96 en enfermedades hematológicas y no hematológicas. *Revista del Laboratorio Clínico*. 4(1) pp. 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2010.10.002>
- Mohopatra, S., Samanta, S., Patra, D., & Satpathi, S. (2011). Fuzzy based Blood Image

- Segmentation for Automated Leukemia Detection. *International Conference on Devices and Communications (ICDeCom)*, pp. 3-4.
<https://ieeexplore.ieee.org/document/5738491>
- Puigví, L. (2019). *Caracterització morfològica de cèl·lules limfoides normals, reactives, anormals i blàstiques de sang perifèrica mitjançant processament digital d'imatges* [Tesis Doctoral]. Universidad Politècnica de Catalunya.
- Ramon, J. (2018). *Características Epidemiológicas y Clínicas de Pacientes con Linfomas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el Periodo 2012 al 2017*. [Tesis para Optar el Título de Médico Cirujano]. Universidad Nacional Federico Villarreal.
- Rarís, S. (2017). *Análisis de Imágenes Digitales de Células Linfoides de sangre periférica a partir de Microscopía Óptica*. [Tesis de grado]. Universidad Politecnica de Catalunya, Barcelona.
- Reta, C., Altamirano, L., Gonzales, J., Diaz-Hernandez, R., Peregrina, H., Olmos, I., Lobato, R. (2015). Segmentation and Classification of Bone Marrow Cells Images Using Contextual Information for Medical Diagnosis of Acute Leukemias. *PloS ONE*, 10.
- Ritter, N., & Cooper, J. (2007). Segmentation and border identification of cells in images of peripheral blood smear slides. *Proceedings of the Thirtieth Australasian Conference on Computer Science*, 62, pp. 161-169.
<https://dl.acm.org/doi/pdf/10.5555/1273749.1273768>
- Rodellar, J., Alferez, S., Acevedo, A., Molina, A., & Merina, A. (2018). Image processing and machine learning in the morphological. *International Journal of Laboratory Hematology*, 40(s1), pp. 48. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12818>
- Saraswat, M., & Arya, K. (2014). Automated microscopic image analysis for leukocytes identification: A survey. *Micron*, 65, pp. 20-33.
<https://doi.org/10.1016/j.micron.2014.04.001>

- Tuzel, O., Yang, L., Meer, P., & Foran, J. (2007). Classification of hematologic malignancies using texton signatures. *Pattern Analysis and Applications: PAA*, 10(4), pp. 277-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19890460/>
- Ushizima, D., Calado, R., & Rizzatti, E. (2006). Leukocyte detection using nucleus contour propagation. *Diferential Equations*, pp. 389-396.
- Ushizima, D., Dafontouracosta, L., Rizzatti, E., Zago, M., & Da Fontoura, L. (2004). A textura approach to leukocyte recognition. *Real Time Imaging*, 10(4), pp. 205-216. <https://dl.acm.org/doi/abs/10.1016/j.rti.2004.02.007>
- Ushizima, D., Lorena, A., & De Carvalho, A. (2005). Support Vector Machines applied to White Blood cell recognition. *Fifth International Conference on Hybrid Intelligent Systems*, pp. 6. <https://ieeexplore.ieee.org/document/1587777>
- Wurflinger, T., Stockhausen, J., Meyer-Ebrecht, D., & Bocking, A. (2003). Automatic coregistration, segmentation and classification for multimodal cytopathology. *Studies in Health Technology and Informatics*, 95, pp. 196-206.
- Yang, L., Tuzel, O., Chen, W., Meer, P., Salaru, G., Goodell, L., & Foran, J. (2009). PathMiner: a web-based tool for Computer-Assisted Diagnostics in Pathology. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 13(3), pp. 291-299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171530/>

IX. Anexos

ANEXO A. FORMATO DE DESCRIPTORES GEOMETRICOS

AREA CELULAR

$$A = \sum_x \sum_y I(x,y)\Delta A$$

AREA DEL NUCLEO

$$(N) = \int_x \int_y I(x,y)dy dx$$

AREA DEL CITOLASMA

$$A(C) = \sum_x \sum_y I(x,y)\Delta A$$

RELACION AREA DEL NUCLEO/AREA CELULAR

$$\text{Relación } A(N)/A(C) = \frac{\text{Área}_{\text{núcleo}}}{\text{Área}_{\text{celular}}}$$

RELACION NUCLEO/CITOPLASMA

$$\text{Relación NC} = \frac{\text{área}_{\text{núcleo}}}{\text{área}_{\text{célula}} - \text{área}_{\text{núcleo}}}$$

BRILLO DEL NUCLEO

$$\text{IMG}_{\text{normal}}(x,y) = \text{IMG}_{\text{original}}(x,y) + \text{Weight}(x,y)$$

$$\text{Weight}(x,y) = \frac{\text{Gap}}{\text{HDx Distance}(x,y)}$$

$$\text{Distance}(x,y) = \sqrt{(x - cx)^2 + (y - cy)^2}$$

BRILLO DEL CITOPLASMA

$$\text{IMG}_{\text{normal}}(x,y) = \text{IMG}_{\text{original}}(x,y) + \text{Weight}(x,y)$$

DENSIDAD OPTICA DEL NUCLEO

$$DO_{\lambda} = \frac{A_{\lambda}}{I} = \frac{1}{I} \log \frac{I_0}{I_1}$$

DENSIDAD OPTICA DEL CITOPLASMA

$$A_{\lambda} = -\log \frac{I_1}{I_0}$$

EXCENTRICIDAD CELULAR

$$Excentricidad = \frac{\text{Longitud del Eje Mayor}}{\text{Longitud del Eje Menor}}$$

EXCENTRICIDAD DEL NUCLEO

$$\text{Excentricidad del Núcleo} = \frac{4\pi \text{Área}}{\text{perimetro}^2}$$

DIAMETRO PROMEDIO DE LA CELULA

$$\text{Diámetro} = \sqrt{\frac{4\text{área}}{\pi}}$$

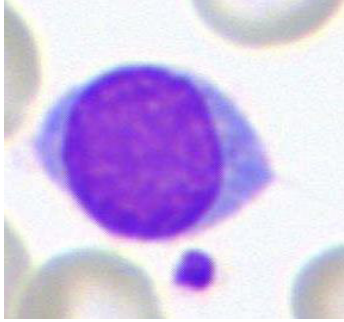
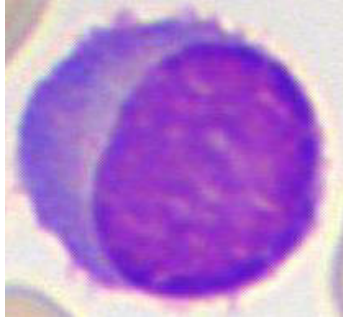


DIAMETRO PROMEDIO DEL NUCLEO

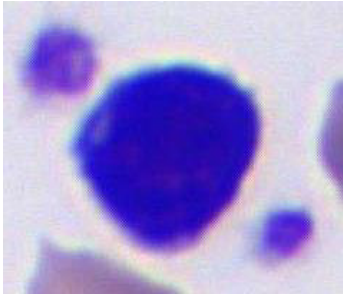

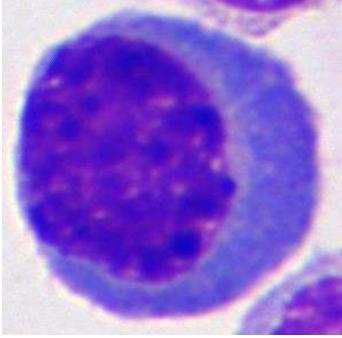

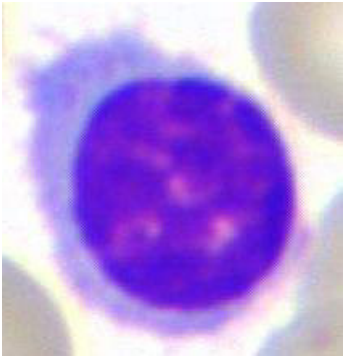

$$\text{Diámetro (N)} = \sqrt{\frac{4\text{área (N)}}{\pi}}$$

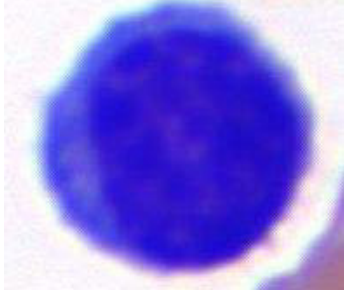



FACTOR FORMA DE LA CELULA

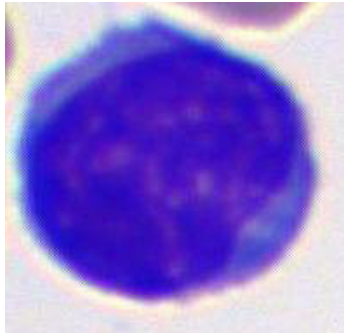

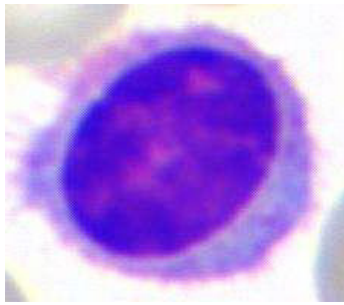

$$\text{Factor Forma} = \frac{4 \times \pi \times \text{Área}}{\text{Perimetro}^2}$$

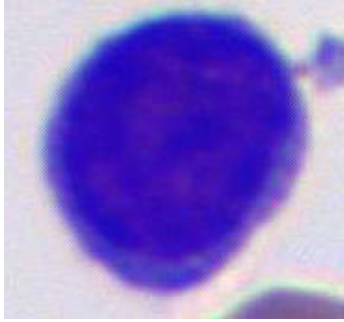

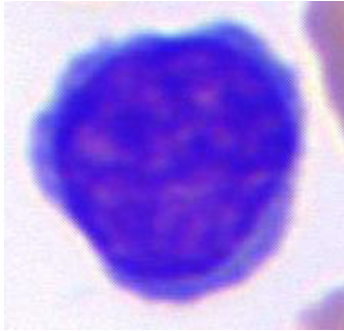

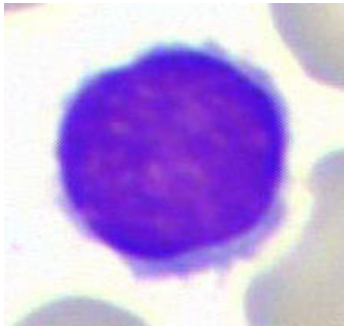

ANEXO B. FORMATO DE FOTOGRAFIAS DE CELULAS PLASMATICAS

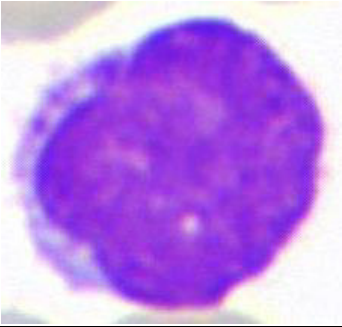


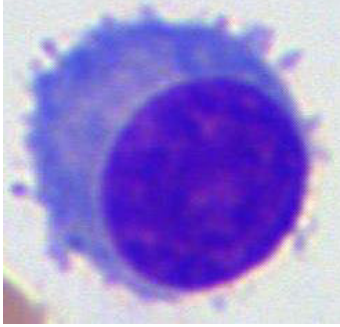
Área Celular	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Área del Citoplasma	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Área del Núcleo	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas

	
Brillo del Citoplasma	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Brillo del Núcleo	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	

Densidad Óptica del Citoplasma	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Densidad Óptica del Núcleo	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Diámetro Promedio de la Célula	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas

	
Diámetro Promedio del Núcleo	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Excentricidad Celular	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas

	
Excentricidad del Núcleo	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Factor Forma de la Célula	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	
Factor Forma del Núcleo	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas

	
Perímetro Celular	
Linfocitos Normales	Células Plasmáticas
	

ANEXO C. BASE DE DATOS NUMERICO

Base de datos de las celulas plasmáticas

	OBJETO	Area celular, μm ²	Diámetro promedio de la célula, μm	Factor de forma de la célula	Excentricidad de la célula	Area del Núcleo, μm ²	Diámetro promedio del núcleo	Brillo del núcleo	Densidad óptica de núcleo	Factor de forma del núcleo	Excentricidad del núcleo	Area del citoplasma
PLASMA 1"	CPL1	130.62	12.92	2.42	0.52	56.4	8.88	104.33	0.38		1.04	0.45
	CPL2	123.92	10.94	2.12	0.44	69.58	8.64	105.89	0.38		1.26	0.85
	CPL3	144.28	5.03	2.69	0.36	73.79	9.67	107.67	0.37		1.21	0.99
	CPL4	104.52	11.73	2.06	0	84.39	10.04	111.12	0.35		1.37	0.99
	CPL5	107.66	11.18	1.89	0.53	67.61	9.71	108.08	0.37		1.1	0.79
	CPL6	85.91	9.44	2.58	0.96	79.21	9.46	106.16	0.38		1.79	0.55
	CPL7	111.98	1.61	0.52	0.52	65.21	9.45	100.53	0.4		1.06	0.61
	CPL8	103.72	3.83	1.52	0	68.91	3.12	107.49	0.37		1.11	0
	CPL9	100.49	11.64	2.28	0.57	73.57	9.21	108.56	0.37		1.56	0.74
	CPL10	108.86	12.09	2.46	0.57	59.73	8.14	112.51	0.35		1.24	0.85
	CPL11	70.75	9.83	2.7	0.72	52.18	4.04	106.53	0.37		2.58	0.66
	CPL12	114.45	12.4	2.71	0.43	50.28	7.88	106.79	0.37		2.21	0.74
	CPL13	99.46	11.47	1.73	0.41	67.91	8.36	103.31	0.39		1.55	0.77
	CPL14	96.2	11.02	1.84	0.41	63.08	8.82	103.02	0.39		1.19	0.34
	CPL15	92.34	8.81	2.27	0.95	67.41	7.85	106.27	0.37		1.65	0.97
	CPL16	106.7	11.47	1.24	0.45	67.41	8.93	107.59	0.37		1.09	0.76
	CPL17	108.71	10.54	2.45	0.14	55.46	8.24	109.86	0.36		1.3	0.84
	CPL18	92.44	9.66	1.42	0.44	79.87	9.76	111.91	0.35		1.1	0.41
	CPL19	93.47	8.13	2.37	0.56	38.6	6.51	112.41	0.35		2.09	0.69
	CPL20	110.76	11.64	1.52	0.23	65.48	8.27	108.17	0.37		1.34	0.85
PLASMA 2"	CPL21	152.16	5.1	2.62	0.14	77.57	9.92	73.91	0.53		1.03	0.39
	CPL22	164.2	13.94	2.61	0.64	76.02	10.02	72.12	0.53		1.04	0.28
	CPL23	136.04	5.43	1.74	0.59	73.28	9.75	80.02	0.49		1.04	0.62
	CPL24	147.82	13.76	1.75	0.38	72.84	9.44	75.63	0.52		1.03	0.39
	CPL25	138.92	13.44	2.58	0.54	73.31	9.85	83.28	0.47		1.03	0.5
	CPL26	136.94	12.93	2.44	0.61	59.37	8.67	80.99	0.49		1.03	0.53
	CPL27	116.28	12.65	1.78	0.6	59.22	8.93	82.65	0.47		1.03	0.42
	CPL28	134.22	13.11	1.92	0.44	73.47	9.55	83.25	0.47		1.03	0.5
	CPL29	158.62	14.81	2.65	0.44	74.28	9.82	69.8	0.55		1.04	0.39
	CPL30	181.69	14.71	2.39	0.66	74.37	9.8	68.74	0.56		1.03	0.27
	CPL31	185.25	15.78	2.44	0.71	80.5	10	78.8	0.5		1.03	0.37
	CPL32	117.61	4.59	1.95	0.63	78.22	9.69	85.15	0.46		1.07	0.73
	CPL33	139.25	13.13	2.72	0.94	66.61	9.35	70.1	0.55		1.05	0.47
	CPL34	118.22	12.18	2.19	0.44	63.29	3.5	69.25	0.55		1.13	0.67
	CPL35	167.21	14.13	2.48	0.53	71.07	9.45	69.75	0.55		1.05	0.6
	CPL36	126.44	12.98	1.88	0.28	68.29	9.71	72.72	0.53		1.03	0.49
	CPL37	167.02	14.7	2.5	0.41	69.99	9.51	79.39	0.49		1.04	0.62

Base de datos de los linfocitos normales

	Objeto	Area celular, μm ²	Diámetro p	Factor de forma de la	Excentricidad de la célula	Area del Núcleo,	Diámetro prome	Brillo del núcleo	Densidad óptica	Factor de fc	Excentricid	Area del cit	Brillo de cit	Densidad ó	Relación: A	Relación Nucleo/Citoplasm.
Vormal 1	LN1	85.07	9.96	2.11	0.59	56.21	8.41	61.68	0.62	1.08	0.61	32.16	189.31	0.13	0.66	1.75
	LN2	68.6	9.06	1.96	0.52	52.8	8.38	65.66	0.59	1.04	0.39	16.95	173.34	0.17	0.77	2.79
	LN3	93.16	10.84	1.63	0.63	75.68	9.97	89.64	0.46	1.04	0.35	21.81	170.02	0.18	0.81	3.47
	LN4	86.16	10.12	1.95	0.44	64	9.05	67.18	0.58	1.03	0.28	25.76	213.16	0.08	0.74	2.48
	LN5	79.2	6.58	2.2	0.3	61.38	9.16	69.54	0.56	1.06	0.34	20.33	232.96	0.04	0.78	3.02
	LN6	89.92	10.44	1.85	0.42	63.62	8.9	76.66	0.53	1.06	0.47	30.52	201.3	0.1	0.71	2.08
	LN7	81.99	10.29	1.05	0.57	56.73	8.99	64.18	0.61	1.05	0.64	81.99	99.44	0.41	0.69	0.69
	LN8	78.69	9.58	1.98	0.35	64.68	8.94	73.76	0.54	1.03	0.27	15.54	187.31	0.14	0.82	4.16
	LN9	76.47	9.72	1.8	0.48	61.87	8.79	72.36	0.55	1.16	0.43	16.85	186.82	0.14	0.81	3.28
	LN10	109.37	12.64	2.05	0.5	75.51	10.28	86.92	0.47	1.08	0.4	36.42	178.02	0.16	0.69	1.97
	LN11	103.11	11.77	2.25	0.56	62.65	9.18	79	0.51	1.09	0.72	42.42	182.28	0.15	0.61	1.48
	LN12	165.02	13.9	1.97	0.9	66.23	9.12	82.34	0.49	1.09	0.71	103.13	153.54	0.2	0.4	0.64
	LN13	84.6	10.25	1.06	0.45	56.07	8.35	72.5	0.55	1.14	0.41	84.6	111.79	0.36	0.66	0.66
	LN14	77.32	9.72	2.85	0.53	52.84	7.81	71.96	0.55	1.06	0.53	24.48	187.11	0.13	0.68	2.16
	LN15	76.97	5.79	1.86	0.41	64.17	8.89	78.61	0.52	1.03	0.34	16.2	207.13	0.09	0.83	3.96
	LN16	84.81	4.17	2.08	0.52	62.51	8.85	76.32	0.52	1.04	0.6	26.06	184.88	0.14	0.74	2.4
	LN17	87.25	10.91	2.03	0.53	67.11	8.44	74.17	0.54	1.15	0.59	24.36	180.47	0.15	0.77	2.76
	LN18	80.08	9.99	1.76	0.39	58.89	8.57	68.2	0.58	1.03	0.41	25.25	207.3	0.09	0.74	2.33
	LN19	89.72	10.35	1.07	0.42	57.89	8.53	70.67	0.56	1.1	0.51	89.72	114.74	0.35	0.65	0.65
	LN20	77.5	9.99	2.87	0.38	51.18	8.11	60.64	0.63	1.03	0.44	26.32	209.86	0.09	0.66	1.94
	LN21	81.25	10.29	2.17	0.21	52.29	7.85	72.16	0.55	1.13	0.59	31.65	175.85	0.16	0.64	1.65
Vormal 2	LN22	105.61	12.03	2.67	0.56	59.35	8.9	68.4	0.58	1.04	0.45	46.26	171.38	0.17	0.56	1.28
	LN23	77.3	10.14	2.11	0.45	54.7	8.47	59.57	0.64	1.04	0.47	25.71	206.65	0.09	0.71	2.13
	LN24	69.7	9.89	2.7	0.56	44.44	7.81	55.15	0.67	1.04	0.62	25.26	207.28	0.09	0.64	1.76
	LN25	78.15	10.26	2.77	0.46	51.24	7.96	62.42	0.61	1.05	0.43	26.91	189.75	0.12	0.66	1.9
	LN26	62.4	9.07	2.81	0.64	41.7	7.59	55.01	0.67	1.04	0.63	20.7	201.82	0.1	0.67	2.01
	LN27	77.87	3.61	1.94	0.6	54.52	8.25	65.08	0.59	1.04	0.44	25.95	181.17	0.14	0.7	2.1
	LN28	87.18	10.05	2.14	0.64	56.32	8.89	60.82	0.62	1.08	0.59	33.77	194.01	0.11	0.65	1.67
	LN29	80.19	10.01	2.74	0.51	53.74	8.29	62.11	0.62	1.04	0.5	26.45	209.06	0.09	0.67	2.03
	LN30	91.64	10.84	2.28	0.4	65.35	9.01	74.72	0.53	1.03	0.46	29.46	207.11	0.08	0.71	2.22
	LN31	93.19	10.68	2.02	0.57	61.99	9.02	73.77	0.53	1.08	0.5	34.41	178.99	0.15	0.67	1.8
	LN32	77.09	10.07	2.07	0.64	55.38	8.44	63.33	0.6	1.06	0.55	24.56	199.08	0.1	0.72	2.26

ANEXO D. SOLICITUD DE PRESTAMO DE LAMINAS DE SANGRE

PERIFERICA

Lima, 18 de setiembre del 2019

Dr. Juan Urbina Vargas
Jefe del servicio de Hematología
Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Por medio de la presente tengo el agrado de saludarlo cordialmente y al mismo tiempo manifestarle que durante los meses **marzo y abril** del año 2018 realicé mi rotación de internado de Tecnología Médica en su servicio como parte de mi formación profesional y científica.

Por lo mismo y por lo aprendido, le informo que llevo a cabo realizando mi proyecto de investigación en hematología titulado: "DESCRIPTORES GEOMÉTRICOS EN CÉLULAS PLASMÁTICAS USANDO UN SISTEMA EN MORFOLOGÍA DIGITAL HEMATOLÓGICO" y necesitando de su gran apoyo en el desarrollo de la misma, agradecería el préstamo de láminas con **células plasmáticas** así mismo las que contengan **linfocitos anormales** que se presenten en su laboratorio con su respectivo reporte hematológico, considerando que serán devueltas las mismas luego de ser escaneadas en un software de sistema digital. La empresa *Ingenious Diagnostics* desarrollará los escaneados de las láminas casos la cuál apoyará a la investigación de esta manera. Se mantendrá en estricto privado la información de los pacientes sea su nombre, edad, sexo y cualquier otra patología con fines de salvaguardar la integridad personal y física de los mismos.

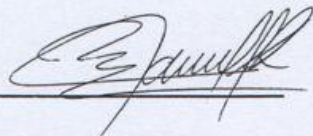
Los beneficios que usted tendrá para su laboratorio son:

- Imágenes de las 100 células por cada lámina que usted proveerá.
- Resumen de la tesis a desarrollarse.

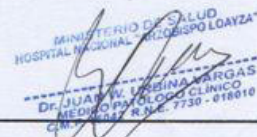
Agradeceré autorizar a las personas responsables con el consentimiento informado que usted nos proporcionará las cuáles están a beneficios de su institución "laboratorio de hematología", la empresa *Ingenious Diagnostics* y mi persona para fines de obtención del título profesional.

Le agradezco su atención, y espero a bien su atención por el bien de la investigación Reciba un cordial saludo de mi parte.

Gracias.



Ramiro Jesús Galindo Pérez
 Bachiller Tecnología Médica
 Laboratorio y anatomía patológica
 Universidad Nacional Federico Villarreal



MINISTERIO DE SALUD
 HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
 Dr. JUAN W. URBINA VARGAS
 MEDICO PATOLOGO CLINICO
 C.M.P. 10047 R.U.E. 7730 - 018010

Dr. Juan Urbina Vargas
 Jefe del servicio de Hematología - HNAL

ANEXO E. SOLICITUD DE VERIFICACIÓN

Lima, 18 de agosto de 2019

Dr. Paul Avelino Callupe

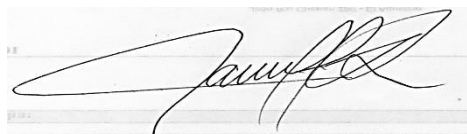
Tecnólogo Médico del servicio de Hematología General
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Por medio de la presente tengo el agrado de saludarlo cordialmente y al mismo tiempo manifestarle que en aras del trabajo de investigación que estoy realizando titulado “DESCRIPTORES GEOMÉTRICOS EN CÉLULAS PLASMÁTICAS USANDO UN SISTEMA EN MORFOLOGÍA DIGITAL HEMATOLÓGICO EN UN HOSPITAL DE LIMA-PERÚ 2019” el cual estoy realizando, le solicito formalmente, debido a su conocimiento y experiencia profesional, la validación y verificación de linfocitos reactivos encontrados en el software Vision Hema, para así generar una base de datos que será de mucha utilidad en la realización de la investigación y en la demostración de diferencias citomorfológicas entre un linfocitos normal y una célula plasmática.

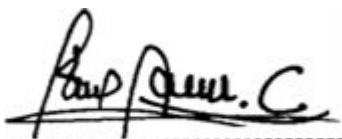
Agradeceré que se tome el tiempo adecuado en pro de una mejor calidad en el desarrollo del trabajo de investigación.

Espero su pronta respuesta.

Reciba un cordial saludo de mi parte.



Galindo Perez Ramiro Jesús
Bachiller de Tecnología Médica Laboratorio y
Anatomía Patológica
Universidad Nacional Federico Villarreal


Dr. Paul Avelino Callupe

Dr. Paul Avelino Callupe
Tecnólogo Médico
Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas