

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 920 751**

51 Int. Cl.:

G01N 15/14 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2012** **PCT/US2012/046785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013** **WO13016038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2012** **E 12740265 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2022** **EP 2734827**

54 Título: **Calibración y evaluación de analizador de sangre**

30 Prioridad:

22.07.2011 US 201161510614 P

22.07.2011 US 201161510710 P

23.02.2012 US 201261602484 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.08.2022

73 Titular/es:

ROCHE DIAGNOSTICS HEMATOLOGY, INC.

(100.0%)

9115 Hague Rd.

Indianapolis, IN 46250, US

72 Inventor/es:

ZAHNISER, RUSSELL

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 920 751 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Calibración y evaluación de analizador de sangre

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a la presentación de datos de rendimiento generados a partir de analizadores de sangre.

10 **Antecedentes**

Un aspecto importante del análisis de sangre automatizado es asegurar la coherencia y reproducibilidad de los resultados de análisis de un sistema automatizado individual y entre múltiples sistemas. Son conocidas en el campo de la hematología las composiciones de control y calibrador para evaluar el rendimiento del sistema. La siguiente divulgación presenta procedimientos y sistemas novedosos que permiten la presentación y revisión de una amplia variedad de datos de medición de rendimiento del procesamiento de muestras de control y calibradores por instrumental de laboratorio automatizado que incluye analizadores de sangre.

20 El artículo "A Data Management Software for the SYSMEX NE 8000 HAEMATOLOGY ANALYSER" de J.P. Cambus, *et. al*, Comput Biol. Med. vol. 26, n.º 4, pp. 335-359, 1996 0010-4825/96, analiza un programa informático que posibilita que un técnico de laboratorio recopile datos automáticamente por medio de una interfaz RS-232 desde un analizador de hematología SYSMEX y los presente a un usuario.

25 El documento WO 2009/085534 A1 analiza una red de controladores para controlar y supervisar sistemas de pruebas de ensayo asociados acoplados a una unidad de supervisión remota para supervisar y controlar los controladores y/o sistemas de pruebas de ensayo.

30 El documento US 2009/0198463 A1 analiza un analizador automático configurado para investigar automáticamente factores en incertidumbre complicada, en particular desde el punto de vista de reactivos y muestras que están sujetos a cambios de calidad y son propensos a afectar la calidad de la medición.

El documento US 2007/0217949 A1 analiza un procedimiento de control para controlar un laboratorio clínico con un coste reducido y un aparato de control que usa el mismo.

35 El artículo "The implementation of a system for managing analytical quality in networked laboratories" de N. Jassam, *et al.*, Annals of Clinical Biochemistry, vol. 48, n.º 2, 21 de febrero de 2011 (21-02-2011), páginas 136-146, documento XP055731547, GB ISSN: 0004-5632, DOI: 10.1258/acb.2010.010005, analiza el control de la variabilidad analítica entre instrumentos en una red de laboratorios como requisito previo para la aplicación de intervalos de referencia compartidos y para asegurar la transferibilidad de los resultados de pruebas de pacientes.

40

Sumario

Los procedimientos y sistemas divulgados en el presente documento permiten la presentación y revisión de una amplia variedad de datos de medición de rendimiento del procesamiento de muestras de control y calibradores por instrumental de laboratorio automatizado que incluye analizadores de sangre (también denominados en el presente documento "instrumentos de hematología" o simplemente "instrumentos"). Los datos se presentan de modo que un técnico pueda visualizar los datos fácilmente, así como acontecimientos y tendencias en los resultados de medición (por ejemplo, acontecimientos singulares que afectan el rendimiento del instrumento, deriva a largo plazo de las medias, incrementos en la variabilidad). Los resultados también se presentan a lo largo de un eje temporal para ofrecer al técnico información sobre la frecuencia con la que se han analizado los controles en un instrumento particular. Los datos medidos recientemente de las muestras de control se pueden presentar conjuntamente con los datos más antiguos de las mismas o diferentes muestras, o entre muestras de diferentes lotes de composiciones de control y calibrador, para evaluar el rendimiento del instrumento a lo largo del tiempo.

55 En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17 para presentar valores medidos de un parámetro de hemograma completo ("HgC"), incluyendo los procedimientos presentar, en una interfaz de usuario, un primer conjunto de valores medidos del parámetro de HgC obtenido a partir de una pluralidad de muestras de un primer lote de una composición de control de calidad, donde la presentación incluye presentar un marcador correspondiente a cada valor medido del primer lote en un gráfico que proporciona un sistema de coordenadas bidimensional en la interfaz de usuario, y donde el sistema de coordenadas bidimensional incluye una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvieron los valores medidos del parámetro de HgC, y una segunda dimensión correspondiente a un valor numérico del parámetro de HgC, que presenta, en la interfaz de usuario, un segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC conjuntamente con el primer conjunto de valores medidos, donde la presentación comprende presentar un marcador correspondiente a cada uno del segundo conjunto de valores medidos en un segundo gráfico que comprende un sistema de coordenadas bidimensional, donde el sistema de coordenadas bidimensional del segundo gráfico

65

comprende una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvo el segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC.

5 Los modos de realización de los procedimientos pueden incluir uno cualquiera o más de los siguientes rasgos característicos.

10 Los marcadores correspondientes al primer lote pueden incluir cada uno un valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión, donde el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión se puede calcular en base a una diferencia entre el valor medido del parámetro de HgC asociado al marcador y una media de los valores medidos del parámetro de HgC para el primer lote. El valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión se puede calcular ajustando a escala la diferencia en base a una desviación estándar de los valores medidos del parámetro de HgC para el primer lote.

15 Los procedimientos pueden incluir presentar valores medidos del parámetro de HgC obtenidos a partir de una pluralidad de muestras de un segundo lote de una composición de control de calidad, donde la presentación incluye presentar un marcador correspondiente a cada valor medido del segundo lote en el gráfico. Los marcadores correspondientes al segundo lote pueden incluir cada uno un valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión, donde el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión se puede calcular en base a una diferencia entre el valor medido del parámetro de HgC asociado al marcador y una media de los valores medidos del parámetro de HgC para el segundo lote. El valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión para los marcadores correspondientes al segundo lote se puede calcular ajustando a escala la diferencia en base a una desviación estándar de los valores medidos del parámetro de HgC para el segundo lote.

25 La primera dimensión del segundo gráfico puede ser idéntica a la primera dimensión del gráfico de los valores medidos del parámetro de HgC obtenidos a partir del primer lote. La primera dimensión del segundo gráfico y la primera dimensión del gráfico de los valores medidos del parámetro de HgC se pueden ajustar a escala de forma idéntica.

30 El segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC se puede obtener a partir del primer lote de muestras. El segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC se puede obtener a partir de una pluralidad de muestras de un segundo lote de una composición de control de calidad diferente del primer lote.

35 Los procedimientos pueden incluir presentar cada uno de los marcadores correspondientes a cada uno de los primer y segundo lotes como controles seleccionables por el usuario en una interfaz de usuario. Los procedimientos pueden incluir, cuando se selecciona uno de los controles por un usuario, presentar el valor del parámetro de HgC asociado al marcador. Los procedimientos pueden incluir, cuando se selecciona uno de los controles por un usuario, presentar un valor medio y una desviación estándar asociados a los valores medidos del lote correspondiente al control contiguo a un eje que se extiende a lo largo de la segunda dimensión.

40 La interfaz de usuario puede incluir un control seleccionable por el usuario para seleccionar múltiples marcadores, y los procedimientos pueden incluir, cuando se seleccionan múltiples marcadores activando el control seleccionable por el usuario, presentar información estadística sobre la distribución de valores medidos del parámetro de HgC correspondiente a los marcadores seleccionados. La interfaz de usuario puede incluir un control seleccionable por el usuario para presentar los marcadores correspondientes al segundo lote, y los procedimientos pueden incluir, cuando el control está desactivado, retirar los marcadores correspondientes al segundo lote del gráfico.

50 Los procedimientos pueden incluir, en cada uno de una pluralidad de tiempos de medición diferentes, determinar un valor medio de los valores medidos del parámetro de HgC correspondiente al primer lote y presentar un marcador en el gráfico que corresponde al valor medio.

55 La interfaz de usuario puede incluir un control seleccionable por el usuario para invertir un orden temporal a lo largo de la primera coordenada, y los procedimientos pueden incluir, cuando se activa el control, presentar cada uno de los marcadores correspondientes al primer lote en un orden opuesto a lo largo de una dirección correspondiente a la primera coordenada, y presentar cada uno de los marcadores correspondientes al segundo lote en un orden opuesto a lo largo de la dirección.

60 Los modos de realización de los procedimientos también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos o etapas divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

65 En otro aspecto que no forma parte de la presente invención, la divulgación proporciona procedimientos para presentar resultados de análisis de hemograma completo ("HgC") obtenidos a partir de múltiples analizadores de sangre, incluyendo los procedimientos presentar un primer conjunto de valores de al menos un parámetro de HgC en una muestra medida usando un primer analizador de sangre en una interfaz de usuario, y presentando un segundo conjunto de valores del al menos un parámetro de HgC en la muestra medida usando un segundo analizador de sangre en la interfaz de usuario, donde la interfaz de usuario incluye un control seleccionable por el

usuario para seleccionar el primer conjunto o el segundo conjunto, y donde los procedimientos incluyen además, cuando se selecciona uno de los primer y segundo conjuntos de valores activando el control, ajustar a escala el otro conjunto de valores en base al conjunto de valores seleccionado.

- 5 Los ejemplos que no forman parte de la presente invención de los procedimientos pueden incluir uno cualquiera o más de los siguientes rasgos característicos.

El primer conjunto de valores puede incluir un valor medio del al menos un parámetro de HgC medido usando el primer analizador de sangre, y el segundo conjunto de valores puede incluir un valor medio del al menos un parámetro de HgC medido usando el segundo analizador de sangre.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 para presentar valores medidos de un parámetro de hemograma completo ("HgC"), incluyendo los sistemas una interfaz de usuario, y un procesador electrónico configurado para presentar un primer conjunto de valores medidos del parámetro de HgC obtenido a partir de una pluralidad de muestras de un primer lote de una composición de control de calidad, donde la presentación incluye presentar un marcador correspondiente a cada valor medido del primer lote en un primer gráfico que proporciona un sistema de coordenadas bidimensional en la interfaz de usuario, donde el sistema de coordenadas bidimensional incluye una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvieron los valores del parámetro de HgC, y una segunda dimensión correspondiente a un valor numérico del parámetro de HgC, donde el procesador electrónico se configura para presentar un segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC conjuntamente con el primer conjunto de valores medidos, donde la presentación comprende presentar un marcador correspondiente a cada uno del segundo conjunto de valores medidos en un segundo gráfico en la interfaz de usuario que comprende un sistema de coordenadas bidimensional, y donde el sistema de coordenadas bidimensional del segundo gráfico comprende una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvo el segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC.

Los modos de realización de los sistemas pueden incluir uno cualquiera o más de los siguientes rasgos característicos.

Cada uno de los marcadores correspondientes al primer lote puede incluir un valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión, y el procesador electrónico se puede configurar para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión en base a una diferencia entre el valor medido del parámetro de HgC asociado al marcador y una media de los valores medidos del parámetro de HgC para el primer lote. El procesador electrónico se puede configurar para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión ajustando a escala la diferencia en base a una desviación estándar de los valores medidos del parámetro de HgC para el primer lote.

El procesador electrónico se puede configurar para presentar los valores medidos del parámetro de HgC obtenidos a partir de una pluralidad de muestras de un segundo lote de una composición de control de calidad, donde la presentación puede incluir presentar un marcador correspondiente a cada valor medido del segundo lote en el gráfico en la interfaz de usuario. Cada uno de los marcadores correspondientes al segundo lote puede incluir un valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión, y el procesador electrónico se puede configurar para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión en base a una diferencia entre el valor medido del parámetro de HgC asociado al marcador y una media de los valores medidos del parámetro de HgC para el segundo lote. El procesador electrónico se puede configurar para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión para los marcadores correspondientes al segundo lote ajustando a escala la diferencia en base a una desviación estándar de los valores medidos del parámetro de HgC para el segundo lote.

La primera dimensión del segundo gráfico puede ser idéntica a la primera dimensión del gráfico de los valores medidos del parámetro de HgC obtenidos a partir del primer lote. La primera dimensión del segundo gráfico y la primera dimensión del gráfico de los valores medidos del parámetro de HgC se pueden ajustar a escala de forma idéntica.

El segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC se puede obtener a partir del primer lote de muestras. El segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC se puede obtener a partir de una pluralidad de muestras de un segundo lote de una composición de control de calidad diferente del primer lote.

El procesador electrónico se puede configurar para presentar cada uno de los marcadores correspondientes a cada uno de los primer y segundo lotes como controles seleccionables por el usuario en la interfaz de usuario. El procesador electrónico se puede configurar de modo que, cuando se selecciona uno de los controles por un usuario, el procesador electrónico presenta el valor del parámetro de HgC asociado al marcador en la interfaz de usuario. El procesador electrónico se puede configurar de modo que, cuando se selecciona uno de los controles por un usuario, el procesador electrónico presenta un valor medio y una desviación estándar asociados a los valores medidos del lote correspondiente al control contiguo a un eje que se extiende a lo largo de la segunda dimensión en la interfaz de usuario.

La interfaz de usuario puede incluir un control seleccionable por el usuario para seleccionar múltiples marcadores,

y el procesador electrónico se puede configurar de modo que, cuando se seleccionan múltiples marcadores activando el control seleccionable por el usuario, el procesador electrónico presenta información estadística sobre la distribución de los valores medidos del parámetro de HgC correspondiente a los marcadores seleccionados en la interfaz de usuario. La interfaz de usuario puede incluir un control seleccionable por el usuario para presentar los marcadores correspondientes al segundo lote, y el procesador electrónico se puede configurar de modo que, cuando se desactiva el control, el procesador electrónico retira los marcadores correspondientes al segundo lote del gráfico en la interfaz de usuario.

El procesador electrónico se puede configurar para determinar, en cada uno de una pluralidad de tiempos de medición diferentes, un valor medio de los valores medidos del parámetro de HgC correspondiente al primer lote, y para presentar un marcador en el gráfico que corresponde al valor medio en la interfaz de usuario.

La interfaz de usuario puede incluir un control seleccionable por el usuario para invertir un orden temporal a lo largo de la primera coordenada, y el procesador electrónico se puede configurar de modo que, cuando se activa el control, el procesador electrónico presenta cada uno de los marcadores correspondientes al primer lote en un orden opuesto a lo largo de una dirección correspondiente a la primera coordenada y presenta cada uno de los marcadores correspondientes al segundo lote en un orden opuesto a lo largo de la dirección en la interfaz de usuario.

Los modos de realización de los sistemas también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la presente invención, a continuación se describen procedimientos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Los detalles de uno o más modos de realización se exponen en los dibujos adjuntos y la descripción a continuación. Otros rasgos característicos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

La FIG. 1A es una imagen de una interfaz gráfica de usuario que presenta datos históricos de control de calidad para múltiples lotes de muestras de control de calidad.

Las FIGS. 1B-1D son imágenes de una interfaz gráfica de usuario que presenta datos de control de calidad para un lote de material de control de calidad.

La FIG. 2 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para supervisar tendencias en el rendimiento del instrumento.

Las FIGS. 3A-3B son imágenes de una interfaz gráfica de usuario para notificar datos de comparación de modo a modo generados en uno o más instrumentos.

La FIG. 4 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para notificar datos de comparación de instrumento a instrumento.

Las FIGS. 5A-5B son imágenes de una interfaz gráfica de usuario para notificar datos de reproducibilidad para un instrumento.

La FIG. 6 es un diagrama esquemático de un sistema automatizado para el análisis de muestras.

La FIG. 7 es un diagrama de flujo que muestra una serie de etapas para obtener y presentar imágenes de eritrocitos.

La FIG. 8 es un diagrama esquemático de un sistema para obtener imágenes de muestra.

La FIG. 9 es un diagrama de flujo que muestra una serie de etapas para localizar eritrocitos en una imagen de muestra.

La FIG. 10 es una imagen esquemática de una célula.

La FIG. 11 es un diagrama esquemático que muestra dos células y envoltentes convexas determinadas para cada

una de las células.

La FIG. 12 es un diagrama esquemático de un sistema informático para presentar resultados de medición para evaluar el rendimiento del analizador de sangre.

Los símbolos de referencia similares en los diversos dibujos indican elementos similares.

Descripción detallada

Un hemograma completo (HgC) es una prueba de cribado amplio que se usa comúnmente para comprobar el estado general de salud global de un paciente. El HgC mide diversos parámetros asociados a diferentes hemoderivados. Estos típicamente incluyen cifra de leucocitos (por ejemplo, número de leucocitos por unidad de volumen de sangre), diferencial de leucocitos (por ejemplo, el número de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos presentes en la muestra), cifra de eritrocitos (por ejemplo, número de eritrocitos por unidad de volumen de sangre), hemoglobina, hematocrito (por ejemplo, el porcentaje de eritrocitos en un volumen dado de sangre completa), cifra de plaquetas (por ejemplo, número de plaquetas por unidad de volumen de sangre), volumen celular medio (por ejemplo, volumen medio de eritrocitos), hemoglobina celular media (por ejemplo, cantidad media de hemoglobina por eritrocito), concentración media de hemoglobina celular (por ejemplo, concentración media de hemoglobina por eritrocito) y amplitud de distribución de eritrocitos (por ejemplo, variación en tamaño de los eritrocitos en la muestra). Los resultados de HgC pueden indicar que un paciente está sano o proporcionar pruebas de una variedad de trastornos, incluyendo diversas infecciones, anemia y otras afecciones fisiológicas. Dado que la determinación de un HgC implica múltiples mediciones, realizar un HgC manualmente requiere mucho tiempo y es propenso a las inconsistencias que surgen por la participación directa de un técnico.

En consecuencia, se han desarrollado sistemas y procedimientos para realizar mediciones de HgC automatizadas. En el análisis posterior, se hará referencia al análisis de eritrocitos a modo de ejemplo con propósitos ilustrativos. Sin embargo, se debe entender que los sistemas y procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar para analizar una variedad de hemoderivados diferentes, incluyendo leucocitos y plaquetas, así como los otros parámetros de HgC divulgados en el presente documento.

Consideraciones generales

Se usa una interfaz gráfica de usuario para proporcionar una variedad de métricas e información estadística determinadas por los sistemas divulgados en el presente documento para la muestra que se está revisando. Esta información puede incluir cualquiera de los siguientes asociados a los eritrocitos en una muestra:

(a) cifra de eritrocitos en la muestra (ERI), que se puede notificar en unidades de $10^6/\text{microlitro}$;

(b) concentración de hemoglobina en la muestra (Hgb), que se puede notificar en unidades de g/dl, y que se puede calcular a partir del producto de la cifra de eritrocitos y la concentración media de hemoglobina celular;

(c) hematocrito (Hct) en la muestra, notificado como un porcentaje, que se puede calcular a partir del producto del volumen celular medio y el número total de eritrocitos dividido por el volumen de muestra;

(d) volumen celular medio (VCM), que se puede notificar en unidades de fl;

(e) hemoglobina celular media (HCM), que se puede notificar en unidades de pg;

(f) concentración media de hemoglobina celular (CMHC), que se puede notificar en unidades de g/dl y que se puede calcular como la proporción HCM/VCM y corresponde a la concentración de hemoglobina en los eritrocitos;

(g) amplitud de distribución de eritrocitos (ADE-CV), que se puede notificar como un porcentaje y que se puede calcular a partir de la desviación estándar de la distribución de los volúmenes de eritrocitos individuales dividida por la media de los volúmenes de los eritrocitos individuales identificados y examinados en la muestra;

(h) amplitud de distribución de eritrocitos (ADE-DE), que se puede determinar en base a un histograma de la distribución de los volúmenes de eritrocitos en la muestra;

(i) cifra de eritrocitos nucleados (ERIn), que corresponde al número de eritrocitos nucleados en la muestra y que se puede notificar en unidades de $10^3/\text{microlitro}$;

(j) porcentaje de eritrocitos nucleados (% ERIn), que corresponde al porcentaje de células nucleadas identificadas en la muestra que son eritrocitos;

(k) cifra de reticulocitos (Retic), que corresponde al número de reticulocitos en la muestra, y que se puede notificar en unidades de $10^6/\text{microlitro}$;

(l) porcentaje de reticulocitos (% Retic), que corresponde al porcentaje de todos los eritrocitos en la misma que se identifican como reticulocitos; y

- 5 (m) hemoglobina reticulocitaria (RetHE), que corresponde a la concentración de hemoglobina en los reticulocitos, y que se puede notificar en unidades de g/dl.

Además, la información notificada puede incluir información sobre una cifra de plaquetas en la muestra (PLT, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro) y/o una medición del volumen plaquetario medio (VPM, que se puede notificar en fl).

La información notificada puede incluir además una o más métricas asociadas a los leucocitos de la muestra. Estas métricas incluyen:

- 15 (a) cifra de leucocitos (LEU) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro;
- (b) cifra de neutrófilos (NEUT) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro y/o porcentaje de neutrófilos (% NEUT) entre todos los leucocitos de la muestra;
- 20 (c) cifra de linfocitos (LINF) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro y/o porcentaje de linfocitos (% LINF) entre todos los leucocitos de la muestra;
- (d) cifra de monocitos (MONO) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro y/o porcentaje de monocitos (% MONO) entre todos los leucocitos de la muestra;
- 25 (e) cifra de eosinófilos (EOS) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro y/o porcentaje de eosinófilos (% EOS) entre todos los leucocitos de la muestra;
- 30 (f) cifra de basófilos (BASO) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro y/o porcentaje de basófilos (% BASO) entre todos los leucocitos de la muestra; y
- (g) cifra de células no clasificadas (CNC) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro y/o porcentaje de células no clasificadas (% CNC) entre todos los leucocitos de la muestra.
- 35 Como se describe previamente, los parámetros de eritrocitos, leucocitos y plaquetas descritos anteriormente se pueden medir en una muestra de paciente para formar la base de un HgC. La tabla 1 muestra umbrales superior e inferior ejemplares para diversos parámetros de HgC que se pueden notificar por el sistema; sobre la base de parámetros tales como estos, el técnico puede determinar si uno o más parámetros asociados a la muestra de un paciente se encuentran fuera de los intervalos aceptables, y puede usar esta información para detectar o identificar afecciones de enfermedad en el paciente.
- 40

Tabla 1

Parámetro	Edad	Hombre		Mujer	
		Inferior	Superior	Inferior	Superior
Cifra de eritrocitos (ERI) ($10^6/\mu\text{l}$)	6 meses - 2 años	3,70	5,30	igual	igual
	2 años - 6 años	3,90	5,30	igual	igual
	6 años - 12 años	4,00	5,20	igual	igual
	12 años - 18 años	4,50	5,30	4,10	5,10
	+ 18 años	4,40	5,60	3,80	5,00
Concentración de hemoglobina (Hgb) (g/dl)	6 meses - 2 años	10,5	13,5	igual	igual
	2 años - 6 años	11,5	13,5	igual	igual
	6 años - 12 años	11,5	15,5	igual	igual
	12 años - 18 años	13,0	15,5	12,0	15,5
	+ 18 años	13,0	18,0	11,5	15,5
Hematocrito (Hct) (%)	6 meses - 2 años	33	39	igual	igual

ES 2 920 751 T3

	2 años - 6 años	34	40	igual	igual
	6 años - 12 años	35	45	35	45
	12 años - 18 años	37	49	36	45
	+ 18 años	38	50	36	45
Volumen celular medio (VCM) (fl)	6 meses - 2 años	70	86	igual	igual
	2 años - 6 años	75	87	igual	igual
	6 años - 12 años	77	95	igual	igual
	12 años - 18 años	81	98	igual	igual
	+ 18 años	81	98	igual	igual
Hemoglobina celular media (HCM) (pg)	6 meses - 2 años	23,0	31,0	igual	igual
	2 años - 6 años	24,0	30,0	igual	igual
	6 años - 12 años	25,0	33,0	igual	igual
	12 años - 18 años	25,0	35,0	igual	igual
	+ 18 años	27,3	33,6	igual	igual
Concentración media de hemoglobina celular (CMHC) (g/dl)	6 meses - 2 años	30,0	36,0	igual	igual
	+ 2 años	32,3	35,7	igual	igual
Plaquetas (trombocitos) (10³/μl)	0 - 1 mes	250	450	igual	igual
	1 mes - 1 año	300	750	igual	igual
	1 año - 3 años	250	600	igual	igual
	3 años - 7 años	250	550	igual	igual
	7 años - 12 años	200	450	igual	igual
	+ 12 años	150	400	igual	igual
Cifra de leucocitos (LEU) (10³/μl)	6 meses - 2 años	6,0	17,0	igual	igual
	2 años - 4 años	6,0	15,5	igual	igual
	4 años - 6 años	5,5	14,5	igual	igual
	6 años - 14 años	4,5	13,5	igual	igual
	+ 14 años	4,3	10,0	igual	igual
Cifra de neutrófilos (NEUT) (10³/μl)	6 meses - 1 año	1,50	5,00	igual	igual
	1 año - 4 años	1,50	5,00	igual	igual
	4 años - 10 años	1,50	7,50	igual	igual
	10 años - 12 años	1,80	7,00	igual	igual
	+ 12 años	1,80	7,00	igual	igual
Cifra de linfocitos (LINF) (10³/μl)	6 meses - 1 año	3,00	7,00	igual	igual
	1 año - 4 años	1,50	8,50	igual	igual
	4 años - 10 años	1,50	5,00	igual	igual
	10 años - 12 años	1,20	5,00	igual	igual
	+ 12 años	1,00	4,80	igual	igual
Cifra de monocitos (MONO) (10³/μl)	6 meses - 1 año	0	0,60	igual	igual
	+ 1 año	0	0,80	igual	igual

Cifra de eosinófilos (EOS) (10³/μl)	6 meses - 1 año	0	0,80	igual	igual
	+ 1 año	0	0,50	igual	igual
Cifra de basófilos (BASO) (10³/μl)	+ 6 meses	0	0,20	igual	igual

Evaluación de analizador de sangre

Un aspecto importante del análisis de sangre automatizado es asegurar la coherencia y reproducibilidad de los resultados de análisis de un sistema automatizado individual y entre múltiples sistemas. No solo es necesaria una calibración inicial exacta para obtener resultados de análisis exactos, sino que el sistema debe permanecer calibrado (o se debe volver a calibrar) a lo largo del tiempo para asegurar que los resultados de análisis permanecen coherentes y comparables. Los sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento permiten el análisis de muestras de control y calibradores para facilitar las comparaciones entre análisis que se producen en diferentes tiempos (por ejemplo, cuando se analiza un lote de muestras de control varias veces seguidas), y para evaluar la variabilidad de modo a modo e instrumento a instrumento. En particular, los procedimientos y sistemas divulgados en el presente documento incluyen un procesador electrónico que se configura para calcular y notificar (por ejemplo, en una unidad de presentación) datos de control de calidad, calibración, reproducibilidad y rendimiento para evaluar la precisión y exactitud de un analizador de sangre automatizado. Los laboratorios típicamente utilizan materiales sometidos a ensayo para realizar dichas mediciones de calibración o control de calidad, así como pruebas de competencia para el personal de laboratorio que usa dichos instrumentos. Estos procedimientos implican técnicas que miden parámetros de sangre completa tales como, por ejemplo, uno o más parámetros determinados en un HgC como se muestra en la tabla 1 (por ejemplo, un diferencial de leucocitos ("LEU")) y/o uno o más de los parámetros mostrados en el bloque de datos de resumen 2415 en la FIG. 5A (por ejemplo, enumerados en la columna "Para"), como se analizará más adelante.

En general, un calibrador es una muestra preparada con valores de parámetros de HgC conocidos que se usa para calibrar y/o someter a prueba la exactitud de un instrumento. Una muestra de control es una muestra preparada con valores de parámetros de HgC conocidos que se analiza periódicamente para comprobar el rendimiento del instrumento. Las muestras de control y los calibradores se pueden obtener comercialmente de Streck, Inc. (Omaha, NE), Bio-Rad Laboratories (Hercules, CA) o R&D Systems (Minneapolis, MN), por ejemplo.

Típicamente, los calibradores y las muestras de control incluyen preparaciones de células estabilizadas a partir de muestras de sangre completa humana o de animal. Estas composiciones se pueden fabricar para que contengan niveles conocidos de diferentes parámetros de HgC, por ejemplo, en composiciones separadas de bajo nivel, normal y alto nivel. Cuando se manipulan y someten a prueba como una muestra de sangre de paciente típica, las muestras de control y los calibradores proporcionan valores para los diversos parámetros de un hemograma completo, tales como: eritrocitos totales; hemoglobina; hematocrito; índices de eritrocitos que incluyen volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración de hemoglobina corpuscular media; amplitud de distribución de eritrocitos; leucocitos totales; fórmulas leucocitarias entre diversos leucocitos, incluyendo neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y leucocitos inmaduros; plaquetas totales; y volumen plaquetario medio. Cuando los valores medidos de estos parámetros de las muestras de control se encuentran fuera de los intervalos esperados, el instrumento en el que se procesan las muestras puede notificar resultados erróneos al analizar muestras de pacientes. Típicamente, los intervalos esperados de los parámetros de HgC son más pequeños para los calibradores en comparación con las muestras de control.

Como se usa en el presente documento, un "lote" se refiere a un lote de muestras de control o calibrador. Nominalmente, cada muestra en el lote tiene aproximadamente el mismo valor de cada uno de los parámetros de HgC, pero en la práctica, los valores de cada uno de los parámetros de HgC varían de una muestra a otra, de modo que cada lote corresponde a un intervalo de valores de cada parámetro de HgC. Típicamente, las muestras de un lote se fabrican de modo que tengan los valores esperados de cada uno de los parámetros de HgC. Analizando lotes con intervalos de parámetros de HgC conocidos en un instrumento, se puede verificar el rendimiento del instrumento. Una muestra(s) del mismo lote se puede(n) volver a analizar en múltiples tiempos diferentes para detectar variaciones en los valores medidos de los parámetros de HgC, lo que puede proporcionar información sobre los cambios en el rendimiento del instrumento.

En general, los sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento proporcionan múltiples modos diferentes de evaluación y calibración de instrumentos. En un primer modo, un instrumento procesa uno o más calibradores de la misma manera que el instrumento procesa muestras de sangre de pacientes. Los resultados del procesamiento se usan para calibrar el instrumento, puesto que son conocidos los valores de diversos parámetros de HgC para el/los calibrador(es).

En un segundo modo, se procesa una o más muestras de control por un instrumento a intervalos para verificar el rendimiento del instrumento. Las muestras de control se procesan por el instrumento de la misma manera que una muestra de sangre de paciente. Debido a que son conocidos los valores de diversos parámetros de HgC para las

muestras de control, se puede evaluar el rendimiento del instrumento comparando los valores medidos de estos parámetros con los valores conocidos de las muestras de control.

En un tercer modo, se evalúa la reproducibilidad de un instrumento. Se procesa una muestra (que puede ser una muestra de sangre de un paciente o una muestra preparada) varias veces seguidas (por ejemplo, sin otras muestras intermedias) en un instrumento, y se determinan los valores de diversos parámetros de HgC durante cada ciclo de procesamiento. Se evalúa la variabilidad entre los valores de los parámetros medidos para determinar la precisión del instrumento (que también se denomina su precisión "dentro de ciclos").

En un cuarto modo, se procesa una muestra de sangre completa (típicamente una muestra de sangre de paciente, pero también puede ser una muestra preparada) en diferentes instrumentos, usando diferentes modos en el mismo o en diferentes instrumentos, o en diferentes tiempos durante un período definido, tal como un día o una semana. Se comparan los parámetros de HgC medidos de estos ciclos de procesamiento para verificar la consistencia entre múltiples instrumentos, múltiples modos de instrumentos y/o en diferentes tiempos. Una comparación de resultados en diferentes tiempos se denomina evaluación de "control de paciente", mientras que las comparaciones entre resultados de diferentes modos de procesamiento se denominan evaluación de "modo a modo". Una comparación entre resultados de procesamiento de diferentes instrumentos se denomina evaluación de "analizador a analizador".

En un quinto modo, se analizan los valores medios de población de uno o más parámetros de HgC medidos de muestras de pacientes para determinar si los valores de parámetros se "desvían" a lo largo del tiempo. Los valores de parámetros de cada muestra se pueden usar automáticamente para volver a calcular los valores medios a medida que se procesa cada muestra. Este modo de evaluación no se basa en calibradores o muestras de control para la evaluación, sino que rastrea automáticamente uno o más valores medios de los parámetros de HgC medidos en muestras de pacientes a lo largo del tiempo, por ejemplo, durante el procesamiento de rutina de muestras de pacientes.

Como se describe además a continuación, se pueden optimizar la generación y presentación de datos de rendimiento asociados a los diferentes modos de evaluación para obtener evaluaciones de rendimiento rápidas y exactas de uno o más modos de procesamiento de muestras para uno o más instrumentos.

La FIG. 1A es una imagen de una interfaz gráfica de usuario que presenta datos de control de calidad generados a partir de un analizador de sangre automatizado. La presentación incluye un bloque de datos históricos 2010 y un bloque de datos de resumen 2015. El bloque de datos históricos 2010 notifica los resultados de un único lote de composiciones de control de calidad, o bien de múltiples lotes, en base a una función de superposición "Incluir historial" seleccionable por el usuario en el recuadro de control 2030. El recuadro de control 2020 indica el lote de composición de control de calidad activo y contiene un menú desplegable que se puede usar para presentar de forma selectiva otros lotes de muestras de control de calidad. El recuadro de control 2025 indica el instrumento particular que notifica los datos de control de calidad (por ejemplo, el instrumento Bloodhound 1 en la FIG. 1A). Se puede acceder a los datos de control de calidad de otros instrumentos a través de un menú desplegable dentro del recuadro de control 2025.

El bloque de datos de resumen 2015 notifica datos de control de calidad para cada parámetro de HgC enumerado en la tabla 1 medido en el instrumento. Se puede acceder a los datos de parámetros de HgC adicionales no mostrados en la FIG. 1A, tales como los parámetros adicionales enumerados en la tabla 1 o mostrados en la FIG. 5A (por ejemplo, volumen celular medio, hematocrito, hemoglobina celular media), usando la barra de desplazamiento 2010b. Como se muestra en la FIG. 1A, el bloque de datos de resumen 2015 notifica datos de control de calidad relacionados con la capacidad del sistema para contar leucocitos (LEU) y eritrocitos (ERI) y medir el contenido de hemoglobina de los eritrocitos (HGB). Los bloques de datos 2010 y 2015 pueden notificar de forma ventajosa múltiples niveles de datos de control de calidad en una única pantalla integrada, y no se limitan a notificar dichos datos solo por nivel por pantalla de presentación o informe impreso (que puede hacer comparaciones directas entre múltiples niveles de control difícil). Como ejemplo, en referencia a la FIG. 1A, la porción de cifra de LEU del bloque de datos de resumen 2015 contiene tres subsecciones separadas para notificar datos de control de calidad correspondientes a una composición de control de calidad que contiene un nivel bajo de leucocitos (2070a), una composición de control de calidad que contiene un nivel normal de leucocitos (2070b) y una composición de control de calidad que contiene un nivel alto de leucocitos (2070c). Solo a modo de ejemplo, estas composiciones que contienen niveles bajos, normales y altos de leucocitos se pueden elaborar para contener cifras de leucocitos esperados de $< 3,5 \times 10^9/l$, de $7,5$ a $9,5 \times 10^9/l$ y $> 16,0 \times 10^9/l$, respectivamente. Más en general, se pueden medir y notificar composiciones de control de calidad elaboradas con una amplia variedad de cifras de leucocitos esperados (y/u otros parámetros de HgC) en los bloques de datos 2010 y 2015. Se pueden notificar datos de las composiciones de control de calidad correspondientes a valores bajos, normales y altos para otros parámetros de hemograma completo, tales como ERI y HGB, como se muestra en la FIG. 1A y/o para cualquiera de los parámetros adicionales enumerados en la tabla 1.

La presentación de los resultados de medición para diferentes niveles de muestras de control (por ejemplo, tres), cada una con sus propios valores diferentes de un parámetro de HgC particular, proporciona una serie de ventajas

importantes. La presentación de valores de parámetros para múltiples niveles de controles permite la detección de tendencias tales como la deriva que se produce en todos los niveles de control simultáneamente. Además, presentar valores de parámetros de esta manera permite la detección de tendencias tales como la deriva que se produce en un nivel de control (por ejemplo, dentro de un intervalo de valores de un parámetro de HgC), pero no en otros. Además, una presentación de este tipo proporciona una ventaja múltiple en la que la cantidad de datos presentados en una única pantalla de presentación se incrementa en relación con las presentaciones de resultados más convencionales, lo que facilita una evaluación del instrumento más rápida.

Más en general, se pueden presentar los resultados de medición en el bloque de datos 2010 en paralelo para múltiples muestras de control, ya sea que las muestras de control correspondan o no a diferentes intervalos de un parámetro de HgC particular. Las muestras de control pueden tener valores significativamente diferentes de un parámetro de HgC, como se describe anteriormente. De forma alternativa, las muestras de control pueden tener valores similares de un parámetro de HgC particular. Cuando las muestras de control tienen valores similares de un parámetro de HgC particular, se pueden usar las diferencias entre los resultados de análisis entre las muestras de control para evaluar la deriva entre los resultados de análisis dentro del intervalo de valores del parámetro de HgC que corresponde a las muestras de control.

En algunos modos de realización, los resultados del análisis de una muestra de control común analizada en múltiples instrumentos de análisis se pueden representar gráficamente en paralelo. Las diferencias entre los resultados de análisis se pueden usar para evaluar la variabilidad (por ejemplo, deriva) entre los instrumentos a lo largo del tiempo. Si es conocido que uno o más de los instrumentos están calibrados con exactitud, las desviaciones de los otros instrumentos de un estado calibrado con exactitud se pueden rastrear y visualizar fácilmente en el bloque de presentación 2010.

El procesador electrónico (por ejemplo, el procesador asociado al analizador de sangre, el procesador asociado a una estación de visualización conectada al analizador de sangre, o ambos) puede posibilitar la presentación de datos de control de calidad usando múltiples gráficos de Levey-Jennings como se muestra en el bloque de datos 2010 de la FIG. 1A. Los datos de medición se representan gráficamente en función del tiempo, mostrados a lo largo del eje horizontal. El eje vertical de cada gráfico se centra alrededor de un valor medio objetivo y se ajusta a escala de acuerdo con una desviación estándar objetivo para los valores medidos (por ejemplo, en formato Levey-Jennings). De esta manera, las diferencias significativas entre los valores medidos individuales y sus valores medios asociados son comparables en una escala común entre diferentes gráficos o presentaciones. Es decir, si bien los valores numéricos absolutos de las medias, los valores medidos y los desplazamientos de las medias pueden diferir de un gráfico a otro, un desplazamiento medido particular de un valor medio, ajustado a escala en unidades de la desviación estándar, es comparable en términos de su rareza entre diferentes gráficos. Además, como se muestra en la FIG. 1A, se pueden representar gráficamente múltiples líneas superpuestas (por ejemplo, cada una correspondiente a un lote particular), cada una con su propia media y desviación estándar, de modo que todas las líneas estén ajustadas a escala al mismo eje vertical.

La presentación de datos de control de calidad mostrada en la FIG. 1A tiene una serie de ventajas sobre las notificaciones más convencionales de datos de control. Por ejemplo, graficando los valores de control medidos en función del tiempo en el eje horizontal, un técnico puede visualizar fácilmente no solo la secuencia en la que se analizaron lotes particulares, sino también el tiempo en que se analizaron los lotes. Por tanto, un técnico puede determinar si se procesaron lotes particulares repetidamente durante un único período de análisis (por ejemplo, un grupo de puntos) o si se produjeron intervalos sustanciales entre el procesamiento de un lote particular (por ejemplo, una brecha cuando no se procesó un control en un tiempo esperado). Además, como se explica anteriormente, presentar los valores medidos ajustados a escala de acuerdo con la desviación estándar en el eje vertical facilita las comparaciones directas entre lotes que podrían ser más difíciles si los valores de parámetros se representaran gráficamente en una escala numérica fija. En particular, se pueden comparar fácilmente lotes con diferentes medias y/o desviaciones estándar.

Cuando los datos de diferentes lotes de muestras de control se presentan en paralelo (por ejemplo, en modo histórico), un técnico puede visualizar fácilmente cuándo se produjeron dos puntos de datos en proximidad temporal. Si los dos puntos corresponden a diferentes lotes procesados aproximadamente al mismo tiempo en el mismo instrumento, los puntos de datos se pueden marcar como potencialmente poco fiables.

Cuando está habilitado el modo de superposición histórica para el bloque de datos 2010 de modo que los resultados de análisis se representan gráficamente para un parámetro de HgC particular en múltiples lotes, el técnico puede examinar el período de pruebas para asegurarse de que el instrumento se mantuvo bajo control por un lote más antiguo mientras se estaba introduciendo en el instrumento un nuevo lote. Además, se pueden comparar fácilmente los lotes actuales e históricos como si fueran parte de una única línea, y el técnico puede revisar los datos para examinar las tendencias que pueden estar presentes tanto en los datos actuales como en los datos históricos, tal como una deriva muy lenta y/o un incremento lento de la variabilidad.

Aunque los gráficos mostrados en el bloque de datos 2010 proporcionan una serie de ventajas, también son posibles otros modos de presentación. Por ejemplo, en algunos modos de realización, se presentan los valores

medidos solo para un único nivel de parámetro (por ejemplo, la cifra de LEU "normal"), pero la presentación incluye valores medidos de múltiples instrumentos en paralelo. Una presentación de este tipo facilita las comparaciones directas entre instrumentos para la evaluación de rendimiento.

En determinados modos de realización, se pueden presentar estadísticas de resumen para subconjuntos de valores medidos mostrados en el bloque de datos 2010. Las estadísticas de resumen pueden incluir, por ejemplo, el número de valores medidos en el subconjunto, la media de los valores medidos, la desviación estándar, el coeficiente de variación y/o la desviación cuadrática media porcentual. Otras medidas estadísticas que se pueden presentar incluyen los valores mínimos y/o máximos medidos dentro del subconjunto, el intervalo de los valores, la mediana y el sesgo.

Por ejemplo, un técnico puede seleccionar un subconjunto de valores medidos en uno de los gráficos haciendo clic y arrastrando un recuadro delimitador alrededor de múltiples puntos de datos en el bloque de datos 2010. Las estadísticas de resumen que proporcionan valores numéricos asociados a los puntos seleccionados se presentan cuando se completa esta selección, por ejemplo, en una ventana emergente. El técnico puede, si lo desea, seleccionar un subconjunto diferente de puntos y ver medidas estadísticas similares para ese subconjunto para comparar un subconjunto de puntos con otro. Por ejemplo, el técnico puede comparar las estadísticas de resumen de unos pocos primeros puntos de datos al comienzo de una línea con las estadísticas de unos pocos últimos puntos de datos al final de una línea. Dichas comparaciones pueden revelar, por ejemplo, si las medidas estadísticas particulares, tales como la media y/o la desviación estándar, están cambiando a lo largo del tiempo.

La subsección 2070a del bloque de datos de resumen 2015 incluye un resumen de los datos notificados para una muestra de control que contiene un nivel bajo de cantidad de leucocitos en 2070d. Las leyendas correspondientes a cada valor de datos notificados para el control de LEU con nivel bajo aparecen por encima de la parte 2070d. La cantidad "n" se refiere al número de veces que se procesaron una o más muestras de control de calidad para medir un parámetro de hemograma completo particular (por ejemplo, se notifican 61 mediciones de control de calidad para una cifra de leucocitos con nivel bajo en la parte 2070d). "DE" se refiere a la desviación estándar entre las mediciones notificadas para un parámetro de hemograma completo particular (por ejemplo, $0,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ para mediciones de control de calidad de una cifra de leucocitos de nivel bajo como se notifica en la parte 2070d). "Media" se refiere a la media o promedio de todas las mediciones notificadas para un parámetro de hemograma completo particular (por ejemplo, $3,4 \times 10^3$ leucocitos por microlitro de una composición de control de calidad que contiene un nivel bajo de leucocitos como se notifica en la parte 2070D en base a 61 mediciones de una cifra de leucocitos). "CV" se refiere al coeficiente de variación de las mediciones notificadas para un parámetro de hemograma completo particular (por ejemplo, un 4,4 % para las mediciones de control de calidad de una cifra de leucocitos de nivel bajo como se notifica en la parte 2070d). Como se muestra en la FIG. 1A, se notifican los valores de "n", "DE", "media" y "CV" para múltiples parámetros de hemograma completo (por ejemplo, ERI o HGB mostrados en el bloque de datos de resumen 2015) y para múltiples niveles para cada parámetro (por ejemplo, cifras de ERI de nivel bajo, normal y alto mostradas en el bloque de datos de resumen 2015).

Los datos de control de calidad se notifican para múltiples muestras o múltiples lotes de composiciones de control de calidad como se muestra en la FIG. 1A, en contraste con las herramientas de notificación de datos de control de calidad convencionales y los instrumentos de hematología. Dichas herramientas e instrumentos convencionales típicamente presentan datos solo para un único lote o muestra de una composición de control de calidad sin ninguna capacidad para realizar comparaciones de lote a lote o de muestra a muestra; a su vez, las notificaciones de un único lote o de una única muestra limitan la capacidad de los técnicos de laboratorio para ver tendencias en los datos de control de calidad solo para el lote o la muestra específicos notificados. Los sistemas descritos en el presente documento pueden notificar de forma ventajosa datos de control de calidad para múltiples lotes o muestras de material de control de calidad, por ejemplo, en forma de superposición histórica. Esto mejora la capacidad de un técnico para observar y supervisar las tendencias en el rendimiento del instrumento y, en particular, para evaluar si los datos de control de calidad fuera de intervalo se relacionan con un problema específico de un lote o muestra de material de control de calidad dado, o indican que el instrumento no está funcionando apropiadamente o requiere mantenimiento. Además, se pueden detectar acontecimientos de una sola vez que pueden afectar múltiples niveles de controles usando los procedimientos y sistemas divulgados en el presente documento. Por ejemplo, un técnico puede observar que dentro de un período de tiempo breve, múltiples niveles de controles tienen valores de parámetros medidos significativamente mayores que los valores esperados de la muestra de control, lo que puede indicar un acontecimiento temporal que afecta a un instrumento en un punto particular en el tiempo. Como otro ejemplo, el técnico puede observar que aproximadamente al mismo tiempo, los valores de un parámetro medido para múltiples niveles de controles "ascendieron" o "descendieron" (por ejemplo, se desplazaron sistemáticamente hacia arriba o hacia abajo), lo que indica un acontecimiento de una sola vez que afectó el rendimiento del instrumento.

En referencia a la FIG. 1A y a modo de ejemplo, se notifican los datos de control de calidad para tres lotes diferentes de una composición de control de calidad que contiene un nivel bajo de leucocitos en un gráfico de Levey-Jennings contiguo a la parte 2070d del bloque de datos de resumen 2015. Se muestran los datos de cifra de leucocitos para cada uno de los tres lotes diferentes de la composición de control de calidad, 2040, 2050, y 2060 en el bloque de datos 2010 de la FIG. 1A. Se pueden usar colores u otras convenciones de presentación para

distinguir entre los datos correspondientes a los diversos lotes de control de calidad notificados en el bloque de datos 2010. Cada punto dentro de las partes 2040, 2050 y 2060 del gráfico representa una única prueba en un tiempo dado para un parámetro particular de la composición de control de calidad. Por ejemplo, se pueden determinar fácilmente los tiempos de cada una de las pruebas en el gráfico superior etiquetado como 2040 para el gráfico de cifra de leucocitos de nivel bajo a partir del eje horizontal del gráfico, que se presenta en la parte superior del bloque de datos 2010. En general, los datos de control de calidad más antiguos aparecen en la parte derecha del bloque de datos 2010, mientras que los datos de control de calidad más recientes aparecen en la parte izquierda del bloque de datos 2010, como se muestra en la FIG. 1A. A medida que se procesan muestras de control de calidad adicionales, los nuevos datos de control de calidad llenan las partes más a la izquierda de los gráficos mostrados en el bloque de presentación 2010, desplazando de este modo los datos históricos a la derecha del bloque de datos 2010. Se puede usar una barra de desplazamiento 2010a para ver datos de control de calidad para períodos de tiempo específicos. Además, se pueden usar los botones "+" y "-" en la parte inferior del bloque de datos 2010 para incrementar o disminuir la escala de tiempo de los gráficos de datos.

El recuadro de control 2020 indica el lote activo de una composición de control de calidad para la notificación de datos. En base a los criterios definidos por el usuario, un lote se activa después de que se haya realizado un número adecuado de pruebas de control de calidad para generar una media fiable, una desviación estándar y/o valores de coeficiente de variación para los parámetros (por ejemplo, parámetros de HgC) evaluados usando el lote. Por ejemplo, un laboratorio determinado puede requerir al menos 10 pruebas, 20 pruebas, 30 pruebas o más para cualquier lote dado de una composición de control de calidad antes de confiar en la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación para evaluar nuevas pruebas de control de calidad usando el lote. Por ejemplo, en la FIG. 1A, el lote etiquetado como 2050 identifica el lote activo de material de control de calidad como se indica en el recuadro de control 2020. Como se muestra en la FIG. 1A, el lote 2060 puede indicar datos de control de calidad para un nuevo lote de material de control de calidad donde se requieren pruebas adicionales antes de que este lote se pueda usar para realizar nuevas pruebas de control de calidad.

Se pueden usar diferentes formatos de presentación para indicar si los datos de control de calidad se encuentran dentro de los intervalos aceptables, si se acercan a los umbrales que definen los intervalos aceptables o si se encuentran fuera de los intervalos aceptables. Por ejemplo, se pueden representar gráficamente los datos notificados que se encuentran dentro de un intervalo aceptable para un parámetro de HgC dado usando puntos circulares sólidos de un único color. Como se muestra en la FIG. 1A, todos los datos notificados para evaluar la capacidad del instrumento para contar con exactitud un nivel bajo de leucocitos en múltiples lotes de composiciones de control de calidad se encuentran dentro de los intervalos aceptables, como se señala en el formato de los lotes 2040, 2050 y 2060 del gráfico. Los límites superior e inferior de este intervalo aceptable se indican en la parte 2070d del bloque de datos de resumen 2015, y por las partes correspondientes de la línea discontinua del gráfico: $3,9 \times 10^3$ leucocitos por microlitro y $3,0 \times 10^3$ leucocitos por microlitro. El valor central dentro de la parte 2070d (es decir, $3,5 \times 10^3$ leucocitos por microlitro) representa el punto de datos de control de calidad seleccionado 2070e del gráfico, como se señala en el recuadro que rodea el punto de datos. A medida que el usuario selecciona diferentes puntos dentro del gráfico, por ejemplo, señalando y haciendo clic con el ratón, el valor central de la parte 2070d cambia para reflejar el punto de datos seleccionado. Además, el usuario puede excluir (por ejemplo, anulando la selección) uno o más puntos de datos específicos dentro del gráfico, de modo que los datos del/de los punto(s) excluido(s) no se incluyan dentro del conjunto de datos usado para notificar n, DE, media y CV para el parámetro de hemograma completo dado.

Continuando con el ejemplo, los datos de control de calidad para muestras de control con una cifra de leucocitos alta aparecen en la parte 2070c del bloque de datos de resumen 2015 y el gráfico de Levey-Jennings asociado a la parte 2070c de la FIG. 1A. El gráfico de datos de control de calidad para evaluar un nivel alto de leucocitos contiene dos puntos en la FIG. 1A etiquetados como 2070f y 2070g. El formato del punto de datos 2070f indica que esta prueba particular para un control de leucocitos de nivel alto se acerca al límite superior del intervalo aceptable de valores notificados para el parámetro de leucocitos. Se puede establecer este rasgo característico definido por el usuario para alertar al usuario de que los datos notificados se acercan al umbral superior o inferior de un intervalo aceptable de datos de control de calidad, por ejemplo, si el resultado notificado está dentro de una unidad de desviación estándar del límite exterior del intervalo aceptable o si el resultado notificado está dos unidades de desviación estándar más allá de la media de los valores medidos. En determinados modos de realización, se pueden usar otros formatos y colores de presentación para establecer el indicador de advertencia representado por el punto 2070f. El punto de datos 2070g indica que la medición particular de una cifra de leucocitos alta se encuentra fuera del intervalo aceptable, por ejemplo, en tres o más unidades de desviación estándar (por ejemplo, como se recomienda por el Clinical and Laboratory Standards Institute u otro ámbito de normas de laboratorio u organismos de acreditación conocidos en la técnica). En otros modos de realización, se pueden usar otros formatos y colores de presentación para indicar que una medición de control de calidad particular se encuentra fuera de un intervalo aceptable.

En general, se pueden presentar los valores medidos en el bloque de datos 2010 usando una variedad de colores y otros formatos para indicar el estado del instrumento. Por ejemplo, se puede colorear un punto en particular de acuerdo con diversos identificadores de estado (por ejemplo, "bueno", "advertencia", "falla" y "excluido"). Los puntos que se excluyen se pueden separar de la línea de gráfico que conecta los puntos de datos medidos para

indicar su estado en el bloque de presentación. En algunos modos de realización, cuando un técnico manipula un dispositivo señalador (por ejemplo, un cursor de ratón) de modo que ronde sobre un valor medido al que se le ha asignado el estado de "falla", la interfaz puede presentar un mensaje generado dinámicamente (por ejemplo, un globo de información) manifestando el motivo de la falla.

Las FIGS. 1B-1D muestran presentaciones de interfaz de usuario que contienen datos de control de calidad para un lote de control de calidad activo notificado de manera similar a como se muestra en la FIG. 1A, pero sin la función de superposición de historial (por ejemplo, control 2030) seleccionada. La FIG. 1B muestra datos de control de calidad para composiciones de control de calidad de nivel bajo, normal y alto de un lote dado (n.º 2011110001 indicado en el recuadro 2020). Los parámetros de HgC medidos en un lote de materiales de control de calidad de nivel alto se notifican en la interfaz mostrada en la FIG. 1C bajo el control de pestaña "Alto" 2010c. En la FIG. 1C, los parámetros de HgC medidos en un lote de materiales de control de calidad de nivel normal se notifican en la pestaña "Normal" 2010b. Las pestañas bajo, normal, alto y todos (etiquetadas como 2010a, 2010b, 2010c y 2010d en la FIG. 1D, respectivamente) permiten a un usuario acceder rápidamente a los datos de control de calidad para determinados niveles o todos los niveles de muestras de control de calidad procesadas en el instrumento.

Los modos de realización de las interfaces gráficas de usuario divulgadas en el presente documento también pueden incluir una variedad de rasgos característicos adicionales para facilitar la presentación de los valores de parámetros medidos y la evaluación del rendimiento del instrumento. En algunos modos de realización, la selección de un lote particular cambia el gráfico asociado al lote de modo que los valores medidos para el lote seleccionado se representen gráficamente en una escala numérica en el eje vertical del gráfico. Como se analiza anteriormente, se puede usar el recuadro de control 2020 para seleccionar el lote activo. De forma alternativa, o además, se puede seleccionar el lote activo (y actualizar la presentación en el recuadro de control 2020) haciendo clic en un punto de datos representado gráficamente dentro de un lote particular para "seleccionar" el lote. Cuando se selecciona un lote particular, se pueden representar los valores estadísticos asociados al lote (por ejemplo, desviación estándar DE, coeficiente de varianza CV y número de mediciones de la muestra n) en un recuadro de presentación emergente o en un área de resumen de la interfaz.

En determinados modos de realización, la interfaz incluye un control que, cuando se activa, permite a un técnico alejar o acercar la presentación a lo largo del eje horizontal. Esto permite ver un subconjunto de valores medidos representados gráficamente, por ejemplo, o el intervalo completo de valores medidos para cualquiera de los lotes. La presentación se puede ajustar a escala simultáneamente para todos los gráficos, o individualmente para cualquiera de los gráficos.

En algunos modos de realización, la interfaz incluye un control que, cuando se activa, permite a un técnico activar y desactivar la presentación histórica de datos. Por ejemplo, seleccionando el recuadro de presentación histórica 2030 en la FIG. 1A se presentan datos históricos de control de calidad. Deshabilitando la presentación histórica, por ejemplo como se muestra en las FIGS. 1B-1D, el técnico puede ver los datos de un único lote. La interfaz también puede incluir un control de revisión (por ejemplo, una barra de desplazamiento tal como la barra de desplazamiento 2010a en la FIG. 1A) que permite a un técnico revisar datos más antiguos moviéndose hacia atrás a través de la presentación de datos históricos. Cuando se desactiva la pantalla histórica, el control de revisión se puede bloquear en un intervalo que coincida con el lote seleccionado de modo que el técnico no retroceda en el tiempo más allá del primer punto de datos históricos para el lote seleccionado, como se muestra en las FIGS. 1B-1D.

En determinados modos de realización, la interfaz incluye un control que, cuando se activa, permite a un técnico seleccionar el lado del gráfico en el que se presentan los nuevos valores medidos. Por ejemplo, como se muestra en la FIG. 1A, los nuevos puntos se pueden presentar en el lado izquierdo del gráfico, con el eje vertical y la información resumida (por ejemplo, el bloque de datos 2015) también en el lado izquierdo. Activando el control, el técnico puede intercambiar cualquiera de los gráficos (o todos los gráficos) de modo que los nuevos puntos de datos se presenten en el lado derecho, y el eje vertical y la información resumida también aparezcan en el lado derecho.

En algunos modos de realización, la interfaz incluye un control que, cuando se activa, presenta los resultados de medición de otros instrumentos para el lote que está actualmente seleccionado. Por ejemplo, se puede usar el recuadro de control 2025 en la FIG. 1A para seleccionar otros instrumentos para la notificación de datos de control de calidad en el bloque de datos 2010 y el bloque de datos de resumen 2015. Se pueden presentar los resultados de medición de otros instrumentos a lo largo de un intervalo común de valores de eje horizontal (por ejemplo, durante un intervalo de tiempo común). El intervalo de tiempo común puede ser el intervalo presentado para el lote seleccionado.

En algunos modos de realización, las interfaces gráficas de usuario divulgadas en el presente documento presentan determinados datos de muestras de pacientes para notificar y supervisar las tendencias en el rendimiento del instrumento a lo largo del tiempo. La FIG. 2 muestra las tendencias históricas de todos los parámetros de HgC medidos en un instrumento particular (instrumento Bloodhound 1) a lo largo del tiempo. Por ejemplo, estos parámetros de HgC supervisados pueden incluir los parámetros identificados en la columna

"Parámetro" 2170 del bloque de datos de resumen 2115. Se puede acceder a parámetros de HgC adicionales a través de la barra de desplazamiento 2190b. Para un parámetro de HgC dado, tal como la hemoglobina celular media (HCM), partes del bloque de datos 2110 posibilitan que el usuario evalúe la capacidad del instrumento para medir un valor de HCM para eritrocitos en muestras de pacientes (por ejemplo, 2140 y 2170a). El gráfico 2130, como se describe además a continuación, notifica datos de HCM en relación con un valor de HCM medio para múltiples muestras de pacientes medidas a lo largo del tiempo. Por ejemplo, el gráfico 2130 para los valores de HCM medidos se muestra en relación con un valor de HCM medio de 30,1 picogramos/célula calculado a partir de un total de 263 conjuntos de datos, como se señala en el cuadro 2140. El gráfico contiene los límites superior e inferior de un intervalo aceptable de valores de HCM señalados por las líneas punteadas paralelas al gráfico 2130. Recopilando y notificando datos de muestras de pacientes a lo largo del tiempo a medida que el instrumento procesa muestras de pacientes, los usuarios pueden supervisar fácilmente el rendimiento del instrumento y, por ejemplo, reconocer la "deriva" del instrumento, donde un parámetro de HgC notificado, a lo largo del tiempo, se acerca y a continuación supera el límite de un intervalo de rendimiento aceptable.

Los usuarios del instrumento pueden configurar los criterios para seleccionar y presentar datos de muestra para supervisar las tendencias de rendimiento del instrumento. Por ejemplo, cada punto de datos de los gráficos de parámetros de HgC mostrados en la FIG. 2 puede representar una única muestra de paciente o la media de múltiples muestras de pacientes procesadas en un punto particular en el tiempo. Por ejemplo, el punto 2130a puede representar la media de los valores de HCM medidos en 10, 20, 30 o más muestras de pacientes alrededor de las 12:00 del domingo 11 de diciembre de 2011. Por tanto, cada punto puede corresponder a criterios definidos por el usuario (por ejemplo, un número aleatorio de muestras procesadas en un día dado, tal como 20). Además, el usuario puede excluir resultados de forma anómala altos o bajos de los datos de análisis de tendencias notificados. Por ejemplo, el usuario puede configurar la herramienta de notificación para excluir los resultados de parámetros de HgC de casos o muestras excepcionales obtenidas a partir de pacientes en estado crítico. Cuando cada punto de datos representado gráficamente corresponde a múltiples muestras de pacientes, un usuario puede hacer doble clic en el punto para revisar además las mediciones de prueba individuales y/o excluir una o más mediciones de prueba individuales de la función de notificación. Al igual que con los datos de control de calidad notificados analizados en conexión con la FIG. 1A, se pueden usar diferentes formatos de presentación para indicar si los datos se encuentran dentro de un intervalo aceptable, se acercan al umbral superior o inferior de un intervalo aceptable o se encuentran fuera de un intervalo aceptable basado (por ejemplo, basado en unidades de desviación estándar en relación con la media notificada).

En algunos modos de realización, se puede configurar una interfaz gráfica de usuario para representar datos de muestra para comparar muestras procesadas usando múltiples modos de funcionamiento para un instrumento particular, usando un único modo de funcionamiento en múltiples instrumentos o usando múltiples modos de funcionamiento para múltiples instrumentos. Un analizador de sangre puede tener múltiples modos de procesamiento de muestras correspondientes a diferentes vías de muestreo. Un modo abierto o normal típicamente se refiere al procesamiento de muestras de rutina, por ejemplo, desde un mecanismo transportador de gradillas de tubos de muestra dentro del instrumento automatizado. Las muestras de mayor prioridad ("urgentes") pueden pasar por alto el mecanismo transportador de gradillas de tubos de muestra usado para el procesamiento en modo abierto o normal a través de un cajón de urgencias o un cajón de prioridad cuando se procesan en un modo de procesamiento de prioridad o urgente. Además, en un modo de puerto abierto donde el instrumento contiene un aspirador de puerto en modo abierto, las muestras de pacientes se pueden aspirar manualmente desde un tubo de muestras para su procesamiento adicional. En la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 61/510.700, presentada el 22 de julio de 2011, se describen además otros detalles del procesamiento de muestras en modo normal, urgente y abierto, incluyendo componentes de instrumento ejemplares utilizados en el procesamiento de muestras durante cada modo de funcionamiento.

Cada uno de estos diferentes modos de procesamiento corresponde a una vía de muestreo diferente. Como tal, la variabilidad en el procesamiento de muestras puede surgir de las diferencias en las vías de muestreo. Las interfaces divulgadas en el presente documento permiten la medición, notificación y comparación de los resultados de procesamiento (por ejemplo, diversos parámetros de HgC) para la misma muestra procesada en diferentes modos (por ejemplo, normal, urgente y abierto) para determinar si existen dichas variaciones y para corregirlas si es necesario.

La FIG. 3A muestra un recuadro de control 2200 en la interfaz gráfica de usuario de la unidad de presentación 110, que solicita al usuario que identifique una muestra particular para comparaciones de modo a modo para múltiples instrumentos. Se puede introducir un número de código de barras u otra información de identificación asociada a un tubo de muestra de sangre particular a través del aviso, alertando de este modo al instrumento de que una muestra de paciente, lote de control, muestra de control o calibrador dados se procesará para realizar comparaciones de modo a modo. El recuadro de control 2200 también se puede usar para iniciar la evaluación del rendimiento del instrumento a través de un botón dedicado etiquetado como "Nueva" en la FIG. 3A u otro identificador apropiado. El/los instrumento(s) asociado(s) a la evaluación del rendimiento a continuación procesa(n) la muestra de paciente en el/los modo(s) de procesamiento que se está(n) evaluando.

La FIG. 3B contiene un bloque de datos 2010 que notifica los parámetros de HgC para una muestra de paciente

dada identificada en el recuadro de control 2215. En la FIG. 3B se muestran tres instrumentos de hematología separados que procesan esta muestra de paciente (es decir, el identificador de muestra n.º 3250126). Los tres instrumentos se identifican como "instrumento Bloodhound 1", "instrumento Bloodhound 2" e "instrumento Bloodhound 3" y se enumeran en la parte superior de las columnas 2240, 2230 y 2220, respectivamente. Los instrumentos Bloodhound 1 y 3 procesaron la muestra en el modo de procesamiento urgente (señalado como "Cajón urgente" en las columnas 2240 y 2220, respectivamente). El instrumento Bloodhound 2 procesó la muestra en modo de puerto abierto como se indica en la parte superior de la columna 2230. Los datos de los diversos parámetros de HgC se notifican para cada instrumento y modo de procesamiento evaluados en la comparación. Por ejemplo y como se muestra en la fila 2260a, la cifra de leucocitos o parámetro LEU se notifica como $5,6 \times 10^3$ células/microlitro de sangre, $5,4 \times 10^3$ células/microlitro de sangre y $5,8 \times 10^3$ células/microlitro de sangre, respectivamente, en la muestra procesada en el instrumento Bloodhound 3 (modo urgente), el instrumento Bloodhound 2 (modo abierto) y el instrumento Bloodhound 1 (modo urgente). Otros parámetros de HgC para la muestra de paciente seleccionada se identifican en la columna 2260 ("Parám") en el bloque de datos 2210 de la FIG. 3B.

El selector desplegable 2250 de la interfaz de usuario permite a un usuario alternar entre instrumentos y modos de procesamiento para seleccionar un instrumento de referencia y/o un modo de procesamiento de muestras óptimos para la evaluación del rendimiento. Como se muestra en la FIG. 3B, el instrumento Bloodhound 1, se selecciona el modo urgente como valor de referencia; se comparan los parámetros de HgC medidos en el instrumento Bloodhound 3, modo urgente, e instrumento Bloodhound 2, puerto abierto, con el valor de referencia seleccionado. Los datos de comparación se notifican como una diferencia absoluta y una diferencia porcentual en relación con el valor de referencia. En referencia al parámetro de volumen celular medio (VCM) 2260b, el VCM notificado para la muestra procesada en el instrumento Bloodhound 3, modo urgente, es de 92,4 femtolitros. La diferencia absoluta y porcentual entre esta medición obtenida en el instrumento Bloodhound 3, modo urgente, y el valor de referencia son 0,2 femtolitros y 0,3 %, respectivamente, como se notifica en la parte 2265 del bloque de datos 2210. De forma similar, la diferencia absoluta y la diferencia porcentual para cada uno de los parámetros de HgC medidos en el instrumento Bloodhound 3, modo urgente, y el instrumento Bloodhound 2, puerto abierto, con respecto al valor de referencia seleccionado se notifican contiguas a cada una de las mediciones de parámetros de HgC identificadas en las columnas 2220 y 2230. Cuando los valores de comparación superan un intervalo de tolerancia aceptable, la parte correspondiente del bloque de datos se puede resaltar para indicar la discrepancia. Por ejemplo, el parámetro LEU para el instrumento Bloodhound 2, puerto abierto, se encuentra fuera de los valores aceptados y se resalta en la columna 2230 del bloque de datos 2210. Al igual que con la selección del valor de referencia, el usuario puede configurar el intervalo aceptable para cada valor de diferencia absoluta y porcentaje de diferencia de parámetro de HgC en relación con un valor de referencia seleccionado.

Después de que se procesa una muestra de paciente en múltiples instrumentos con múltiples modos de procesamiento, el selector desplegable de valor de referencia 2250 de la interfaz permite a un usuario alternar entre instrumentos y modos de procesamiento para seleccionar un valor de referencia óptimo para los datos de comparación. La selección de un valor de referencia sobre la marcha a través de esta función posibilita que el usuario optimice el formato de notificación de datos de comparación. Por tanto, cuando el usuario selecciona diferentes analizadores y modos de procesamiento correspondientes a los datos notificados en el bloque de datos 2210 para un nuevo valor de referencia, los valores de diferencia absoluta y porcentaje de diferencia se actualizan automáticamente en la tabla de la FIG. 3B. Por ejemplo, si se selecciona el instrumento Bloodhound 2, puerto abierto, como valor de referencia, los valores de diferencia absoluta y porcentaje de diferencia se actualizarán automáticamente para cada uno de los parámetros de HgC medidos en el instrumento Bloodhound 1, modo urgente, y el instrumento Bloodhound 3, modo urgente, en comparación con el nuevo valor de referencia. El menú desplegable de valor de referencia 2250 también puede incluir una configuración de "Media" para usar como valor de referencia. Si se selecciona la media como valor de referencia para los datos de parámetros de HgC mostrados en la FIG. 3B, a continuación los tres instrumentos y modos tendrán una diferencia absoluta y una diferencia porcentual notificadas frente a la media para cada valor de parámetro de HgC calculado a partir de los tres valores medidos del instrumento Bloodhound 1, modo urgente, el instrumento Bloodhound 2, puerto abierto, y el instrumento Bloodhound 3, modo urgente.

Los sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento permiten la recopilación y la notificación automatizados de datos de medición para múltiples instrumentos, como se muestra en la FIG. 3B. Los datos recopilados automáticamente, además de abarcar múltiples instrumentos, también pueden corresponder a múltiples modos de procesamiento. Por el contrario, los dispositivos de análisis de sangre convencionales no comparan los datos medidos entre múltiples instrumentos. Como resultado, los sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento permiten a un técnico detectar de forma rápida y fiable las diferencias relacionadas con el instrumento que surgen del procesamiento de muestras de acuerdo con diferentes modos, y también evaluar la fiabilidad de los instrumentos en comparación unos con otros. Para facilitar compartir datos de medición entre múltiples instrumentos, cada uno de los instrumentos puede incluir una interfaz de comunicaciones conectada a un procesador electrónico. A través de la interfaz de comunicaciones, cada uno de los instrumentos puede tanto transmitir como recibir información, incluyendo datos de medición del procesamiento de muestras de pacientes y de control. Los sistemas divulgados en el presente documento pueden incluir una variedad de diferentes interfaces de comunicación, incluyendo interfaces inalámbricas (por ejemplo, interfaces de

comunicaciones de redes móviles y/o de wifi) e interfaces por cable (por ejemplo, interfaces ethernet) para comunicarse a través de redes, incluyendo redes privadas, intranets e Internet.

En algunos modos de realización, las interfaces de presentación de datos divulgadas en el presente documento se pueden configurar para generar gráficos comparativos que muestren datos medidos de múltiples instrumentos durante un período de tiempo. Como se analiza anteriormente, dichas presentaciones potencian además la capacidad de un técnico para detectar la deriva en un instrumento o un modo de procesamiento específico a lo largo del tiempo proporcionando un resumen fácilmente interpretable de una gran cantidad de datos medidos. En gráficos comparativos, se pueden representar todos los datos de un único instrumento como una única línea, o se pueden representar los datos medidos usando diferentes modos de procesamiento en un único instrumento como una serie de líneas correspondientes a cada uno de los modos. En algunos modos de realización, las interfaces incluyen un selector de control que permite al técnico activar o desactivar la presentación de líneas individuales en un gráfico comparativo.

Con respecto a los datos de comparación de instrumento a instrumento notificados en la FIG. 3B, la FIG. 4 muestra una interfaz que notifica dichos datos en un formato análogo al de la FIG. 1A. Cada punto dentro de los datos representados gráficamente mostrados en el bloque de datos 2310 corresponde a un parámetro de HgC particular (enumerado en la columna 2320) medido en una muestra de paciente (es decir, el identificador de muestra n.º 3250126 señalado en la FIG. 3B) en un punto dado en el tiempo. Al hacer doble clic en (o seleccionar de otro modo) cualquier punto representado gráficamente se ofrece al usuario una opción para excluir la medición de prueba particular del conjunto de datos de informe; una vez excluido, el punto no se incluirá en la línea representada gráficamente en la FIG. 4 (y, en algunos modos de realización, se puede marcar especialmente, por ejemplo coloreando el punto de forma diferente). El punto también se excluirá de los cálculos de comparación de parámetros de HgC correspondientes mostrados en la FIG. 3B. Para cada parámetro de HgC mostrado en la FIG. 4, la diferencia absoluta entre el valor medido y el valor de referencia se representa gráficamente en función del tiempo como se indica por el botón de opción "Absoluta" seleccionado en el control 2350. Al seleccionar el botón de opción "Porcentaje", se representan gráficamente los datos en un formato de diferencia porcentual entre el valor medido y el valor de referencia a lo largo del tiempo. Además, como se analiza anteriormente en relación con las FIGS. 3A-B, la interfaz mostrada en la FIG. 4 puede incluir controles seleccionables por el usuario que ajustan a escala (por ejemplo, "acercan") la presentación de datos en cada gráfico o en todos los gráficos, y que controlan la localización (por ejemplo, lado izquierdo o derecho) en cada gráfico donde se representan gráficamente nuevos puntos de datos. La interfaz también puede incluir un control de usuario que, cuando se activa, genera un gráfico de dispersión a partir de los datos mostrados en la interfaz, cada ciclo codificado por colores para facilitar las comparaciones.

Los datos de comparación para tres instrumentos se muestran en la FIG. 4 como se indica por los selectores al lado de cada uno de los instrumentos Bloodhound 1, 2 y 3 en la parte 2340 del bloque de datos 2310. Para cada parámetro de HgC, los datos de comparación de cada instrumento se representan gráficamente en un formato de diferencia absoluta en comparación con los valores de referencia medidos en el instrumento Bloodhound 1. Por ejemplo, los datos de comparación de los valores de hematocrito (HCT) medidos en el identificador de muestra n.º 3250126 se notifican para cada uno del instrumento 1 (gráfico marcado como 2325c), el instrumento 2 (gráfico marcado como 2325b) y el instrumento 3 (gráfico marcado como 2325d). Además, los gráficos de parámetros para cada instrumento se pueden subdividir y presentar además por modo de procesamiento. Por ejemplo, suponiendo que el instrumento procesó la muestra de paciente en los tres modos de procesamiento, se puede expandir cada gráfico de HCT específico del instrumento 2325b/c/d como tres nuevos gráficos, uno para cada medición de HCT obtenida por medio de los modos de procesamiento normal, urgente y de puerto abierto.

En algunos modos de realización, el procesador electrónico del analizador de sangre se puede configurar para calcular y notificar automáticamente datos de reproducibilidad para el instrumento usando una muestra de paciente. Se puede introducir un único comando de entrada que comprende información de identificación de muestra a través de la interfaz de usuario para dar instrucciones al instrumento para que realice un análisis de reproducibilidad en una muestra de paciente dada, como se muestra en la FIG. 5A. La configuración del análisis de reproducibilidad (por ejemplo, número de veces que se procesa una muestra, parámetros de HgC notificados, mediciones comparativas notificadas, etc.) para evaluar la precisión del instrumento se define por el usuario. El comando de entrada única que inicia las pruebas y notificaciones de reproducibilidad sobre una muestra de paciente particular elimina las desventajas asociadas a determinadas herramientas de análisis de reproducibilidad convencionales, tales como la necesidad de mantener códigos de barras especiales, introducir instrucciones adicionales para definir los requisitos de prueba de reproducibilidad (por ejemplo, muestra procesada veinte veces), agregando o manipulando manualmente múltiples conjuntos de datos de HgC para generar un conjunto de datos de reproducibilidad para todos los conjuntos de datos de HgC, o costosas soluciones de *middleware* requeridas para procesar datos de reproducibilidad.

Además de realizar automáticamente el número de ciclos de procesamiento definido por el usuario en una muestra, el procesador electrónico también se configura para volver a realizar automáticamente cualquier ciclo fallido para asegurar que se complete el número especificado de ciclos para el análisis. Además, el procesador electrónico se configura para tabular automáticamente los datos de cada uno de los ciclos y comparar los datos con las

especificaciones de rendimiento del instrumento para determinar si se ha logrado un nivel adecuado de reproducibilidad. El procesador electrónico también se configura para volver a realizar ciclos fallidos solo una vez para evitar que el instrumento entre en un ciclo de muestreo sin terminación cuando el portamuestras (por ejemplo, un tubo de ensayo) está vacío.

La FIG. 5A muestra valores de HgC notificados y datos de reproducibilidad para una muestra de paciente específica (n.º 510081) procesada en un instrumento particular (por ejemplo, el instrumento Bloodhound 1 indicado en la FIG. 5A) notificados en el bloque de datos 2410 y el bloque de datos de resumen 2415, respectivamente. Para cada ciclo, se miden los parámetros de HgC en la muestra y se notifican los datos en distintas columnas dentro del bloque de datos 2410. La parte del bloque de datos 2410 mostrada en la FIG. 5A incluye doce conjuntos de datos de HgC para la muestra, un conjunto para cada caso en que el instrumento midió los parámetros de HgC en la muestra. El bloque de datos de resumen 2415 incluye datos de reproducibilidad correspondientes a los parámetros de HgC medidos. Los datos de reproducibilidad incluyen una media entre todos los parámetros de HgC medidos en la muestra, los valores de desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV), y el número de veces (n) que se midieron los parámetros de HgC para una muestra dada. Un recuadro de control 2417 en la interfaz gráfica de usuario de la unidad de presentación 110 (mostrada en la FIG. 5B) solicita al usuario que identifique una muestra de paciente particular para comparaciones de modo a modo para múltiples instrumentos. El recuadro de control 2417 funciona sustancialmente de la misma manera que el recuadro de control 2200 descrito previamente.

Sistemas y procedimientos para la formación de imágenes y la medición de muestras

Las interfaces de presentación divulgadas en el presente documento están diseñadas para notificar una amplia variedad de información sobre muestras procesadas usando, por ejemplo, analizadores de sangre automatizados. El procesador electrónico de dicho analizador se configura para realizar cualquiera de las funciones de medición, presentación y/o notificación descritas en el presente documento. Sin embargo, antes de que se presenten los datos del procesamiento de muestras, en primer lugar se obtienen los datos procesando las muestras. Los siguientes sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento se configuran para procesar muestras de forma automática para obtener valores numéricos de una amplia variedad de parámetros de HgC, incluyendo algunos o todos los parámetros mostrados en la tabla 1.

La FIG. 6 muestra un diagrama esquemático de un sistema automatizado 1000 para preparar y examinar muestras de sangre, incluyendo la realización de un análisis HgC. El sistema 1000 incluye múltiples subsistemas para almacenar sustratos, depositar muestras sobre sustratos, inspeccionar muestras preparadas sobre sustratos y almacenar muestras preparadas.

El subsistema de almacenamiento de sustratos 1010 se configura para almacenar sustratos antes del depósito de muestras sobre los mismos. Los sustratos pueden incluir, por ejemplo, portaobjetos, cubreobjetos y materiales planos similares ópticamente transparentes que puedan soportar una muestra tal como, por ejemplo, células de una muestra de sangre. Los sustratos se pueden formar a partir de una variedad de diferentes materiales amorfos o cristalinos que incluyen diversos tipos de vidrios. El subsistema 1010 puede incluir un manipulador que selecciona sustratos individuales de un recipiente de almacenamiento y transfiere los sustratos seleccionados al subsistema de depósito de muestras 1020.

El subsistema de depósito de muestras 1020 deposita una cantidad seleccionada de una muestra de interés, tal como una muestra de sangre, sobre un sustrato. El subsistema 1020 incluye, en general, una variedad de componentes de transferencia de fluido (por ejemplo, bombas, tubos de fluido, válvulas) configurados para depositar la muestra. El subsistema 1020 también incluye componentes de transferencia de fluido que exponen el sustrato a soluciones de diversos tipos, incluyendo soluciones de lavado, una o más tinciones que se unen a la muestra, soluciones fijadoras y soluciones tampón. El subsistema 1020 también puede proporcionar componentes de retirada de fluido (por ejemplo, un subsistema de vacío) y un aparato de secado para asegurar que la muestra se fije al sustrato. Un manipulador de sustratos puede transferir el sustrato que soporta la muestra al subsistema de inspección 1030.

El subsistema de inspección 1030 incluye diversos componentes para obtener imágenes de muestras sobre sustratos y para analizar las imágenes para determinar información sobre las muestras. Por ejemplo, el subsistema de inspección 1030 puede incluir una o más fuentes de luz (por ejemplo, lámparas, lámparas de arco, diodos emisores de luz, diodos láser y/o láseres) para dirigir la luz incidente hacia una muestra. El subsistema de formación de imágenes 1030 también puede incluir un aparato óptico (por ejemplo, un objetivo de microscopio) para capturar la luz transmitida y/o reflejada por una muestra. Se puede configurar un detector (por ejemplo, un detector CCD) acoplado al aparato óptico para captar imágenes de la muestra. La información derivada del análisis de las imágenes de la muestra se puede almacenar en una variedad de medios de almacenamiento ópticos y/o electrónicos para su posterior recuperación y/o análisis adicional.

Después de la inspección, un manipulador de sustratos puede transferir el sustrato al subsistema de almacenamiento 1040. El subsistema de almacenamiento 1040 puede etiquetar sustratos individuales, por ejemplo, con información relacionada con la fuente de la muestra aplicada al sustrato, el tiempo del análisis y/o

cualquier irregularidad identificada durante el análisis. El subsistema de almacenamiento también puede almacenar sustratos procesados en bastidores de múltiples sustratos, que se pueden retirar del sistema 1000 a medida que se llenan con sustratos.

Como se muestra en la FIG. 6, cada uno de los diversos subsistemas del sistema 1000 se puede conectar a un procesador electrónico común 114. El procesador 114 se puede configurar para controlar el funcionamiento de cada uno de los subsistemas del sistema 1000 de forma automatizada, con una intervención relativamente pequeña (o nula) de un operario del sistema. Los resultados del análisis de muestras se pueden presentar en la interfaz de presentación de sistema 110 para un técnico supervisor. La interfaz de control 112 (que en algunos modos de realización se puede integrar con la interfaz de presentación 110) permite al técnico enviar comandos al sistema 1000 y revisar manualmente los resultados del análisis automatizado.

Aspectos y rasgos característicos adicionales de los sistemas de procesamiento de muestras automatizados se divulgan, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE. UU. con n.º de serie 12/430.885, presentada el 27 de abril de 2009 y la solicitud de patente de EE. UU. con n.º de serie 13/293.050, presentada el 9 de noviembre de 2011.

Cuando se analizan automáticamente múltiples muestras de sangre por el sistema 1000, el sistema puede generar una lista de muestras que exigen una revisión adicional por un técnico. Las muestras se pueden marcar para una revisión adicional en base a una serie de criterios. En algunos modos de realización, el sistema 1000 se puede configurar para identificar diversos tipos de células presentes en una muestra de sangre individual, y la muestra se puede marcar para un análisis adicional cuando el número contado de uno o más de los diversos tipos de células identificadas está por encima o bien por debajo de un determinado número umbral. Por ejemplo, una muestra se puede marcar para un análisis adicional si una o más de su cifra de linfocitos, cifra de monocitos, cifra de neutrófilos, cifra de neutrófilos en cayado, cifra de eosinófilos, cifra de basófilos y/o cifra de eritrocitos supera o se encuentra por debajo de un valor umbral particular.

En determinados modos de realización, la muestra se puede marcar si una o más propiedades asociadas a la muestra se encuentran por encima o por debajo de un determinado valor umbral. Por ejemplo, el sistema 1000 se puede configurar para medir diversas propiedades asociadas a la muestra, incluyendo hemoglobina celular media, volumen celular medio y hematocrito. Si los valores de una cualquiera o más de estas propiedades de muestra medidas superan o se encuentran por debajo de un valor umbral particular, la muestra se puede marcar. Se divulgan procedimientos y sistemas para medir la hemoglobina celular media y el volumen celular medio, por ejemplo, en las siguientes solicitudes: solicitudes de patente provisionales de EE. UU. 61/476.179 y 61/476.170, ambas presentadas el 15 de abril de 2011; solicitudes de patente provisionales de EE. UU. 61/510.710 y 65/510.614, ambas presentadas el 22 de julio de 2011; y solicitudes de patente de EE. UU. 13/446.967, 13/446.996 y 13/447.045, todas presentadas el 13 de abril de 2012.

Una vez que se ha marcado una muestra, el sistema 1000 se configura para realizar una serie de etapas automatizadas para permitir la inspección visual sistemática y la evaluación de la muestra por un técnico. La siguiente descripción ejemplar se centra en la revisión de eritrocitos dentro de una muestra que se ha marcado para un análisis adicional. Sin embargo, se debe entender en general que los sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento se pueden usar para la inspección detallada de una variedad de constituyentes diferentes dentro de una muestra de sangre, incluyendo leucocitos y/o plaquetas, por ejemplo. Además, los sistemas y procedimientos se pueden usar para la inspección de muestras que no se han marcado (por ejemplo, muestras que se ha determinado que son "normales" de acuerdo con diversos criterios establecidos).

El sistema 1000 se configura en general para realizar una serie de etapas para obtener y organizar imágenes de eritrocitos para su revisión por un técnico. La FIG. 7 muestra un diagrama de flujo 200 que incluye una serie de etapas realizadas por el sistema 1000 para obtener y presentar imágenes de eritrocitos. En una primera etapa 202, el sistema 1000 obtiene una o más imágenes de eritrocitos en la muestra. Los eritrocitos se preparan típicamente (como parte de una muestra) aplicando una tinción a las células. La tinción se une al citoplasma celular y sirve como marcador del citoplasma en las imágenes de células. Cuando una célula teñida se ilumina con luz incidente, la tinción absorbe una porción de la luz incidente. Detectando la luz transmitida a través de diversas regiones de una muestra (de las que algunas corresponden a eritrocitos teñidos y algunas no), se pueden identificar fácilmente los eritrocitos.

El subsistema de inspección 1030 del sistema 1000 se configura para obtener las imágenes de los eritrocitos de la muestra. La FIG. 8 muestra un diagrama esquemático de un modo de realización de un subsistema de inspección 1030. El subsistema 1030 incluye una fuente de iluminación 102, un detector 106 y un sistema de control electrónico 108. El sistema de control electrónico 108 incluye típicamente un procesador electrónico 114, una pantalla 110 y una interfaz 112 (es decir, los diversos componentes del subsistema 1030 están conectados al procesador electrónico 114 del sistema 1000). De forma alternativa, en algunos modos de realización, el subsistema de inspección 1030 puede incluir uno o más de un procesador, una pantalla y una interfaz que está(n) separado(s) de los componentes correspondientes del sistema 1000. El sistema de control electrónico 108 está conectado a la fuente de iluminación 102 y al detector 106 por medio de líneas de control 120 y 122, respectivamente.

Suponiendo que se ha preparado una muestra aplicando tinción a los eritrocitos de la misma, la muestra preparada 104 (por ejemplo, una muestra de sangre teñida en un portaobjetos) se sitúa automáticamente en las proximidades de la fuente 102. La fuente 102 dirige la luz incidente 116 hacia la muestra 104. Una porción de la luz incidente pasa a través de la muestra 104 como luz transmitida 118 y se detecta por el detector 106. La luz transmitida 118 forma una imagen de la muestra 104 sobre la superficie activa del detector 106; el detector capta la imagen y, a continuación, transmite la información de la imagen al sistema de control electrónico 108. En general, el sistema de control electrónico 108 dirige la fuente 102 para que produzca luz incidente 116 y también dirige el detector 106 para que detecte la imagen de la muestra 104.

El procedimiento analizado anteriormente se puede repetir para obtener múltiples imágenes de la muestra 104 (por ejemplo, correspondientes a múltiples regiones diferentes de la muestra 104) si se desea. Sin embargo, los procedimientos divulgados en el presente documento pueden funcionar usando información derivada solo de una única imagen de muestra. El sistema de control electrónico 108 puede ajustar la longitud de onda de la luz incidente 116 producida por la fuente 102 antes de adquirir una nueva imagen. Como tal, las múltiples imágenes de la muestra 104 pueden corresponder a diferentes longitudes de onda de luz incidente 116 y, por lo tanto, a diferentes longitudes de onda de luz transmitida 118.

La fuente de iluminación 102 puede incluir una fuente o una pluralidad de las mismas o diferentes fuentes. En algunos modos de realización, la fuente 102 puede incluir múltiples elementos emisores de luz tales como diodos (LED), diodos láser, lámparas fluorescentes, lámparas incandescentes y/o lámparas de destellos. Por ejemplo, la fuente 102 puede incluir cuatro LED que tienen longitudes de onda de salida en las regiones roja, amarilla, verde y azul del espectro electromagnético, respectivamente (por ejemplo, 635, 598, 525 y 415 nm). En determinados modos de realización, la fuente 102 puede incluir una o más fuentes láser. En lugar de tener múltiples emisores de luz, en otros modos de realización, la fuente 102 puede incluir un único emisor de banda ancha que se puede configurar para alterar su longitud de onda de salida (por ejemplo, bajo el control del sistema de control electrónico 108). Por ejemplo, la fuente 102 puede incluir una fuente de banda ancha (por ejemplo, una fuente de láser o una fuente de LED emisor de luz blanca) acoplada a un sistema de filtro configurable (por ejemplo, una pluralidad de filtros ajustables mecánicamente y/o un filtro ajustable electrónicamente basado en cristal líquido) que produce un espectro de salida variable bajo el control del sistema 108. En general, la fuente 102 no emite luz de iluminación 116 en una única longitud de onda, sino en una banda de longitudes de onda centrada alrededor de una longitud de onda central (por ejemplo, la longitud de onda de máxima intensidad en la banda). Cuando el análisis en el presente documento se refiere a la longitud de onda de luz de iluminación 116, esta referencia es a la longitud de onda central de la banda de iluminación.

El detector 106 puede incluir una variedad de diferentes tipos de detectores. En algunos modos de realización, el detector 106 incluye un dispositivo de acoplamiento de carga (CCD). En determinados modos de realización, el detector 106 puede incluir fotodiodos (por ejemplo, una matriz de fotodiodos bidimensional). En algunos modos de realización, el detector 106 puede incluir otros elementos sensibles a la luz tales como sensores basados en CMOS y/o fotomultiplicadores. El detector 106 también puede incluir uno o más elementos de filtrado, como se describe anteriormente en relación con la fuente 102. En algunos modos de realización, se obtienen imágenes de la muestra correspondientes a diferentes longitudes de onda iluminando la muestra 104 con la luz de iluminación 116 que tiene una distribución relativamente amplia de longitudes de onda y, a continuación, filtrando la luz transmitida 118 para seleccionar solo una porción de la luz transmitida correspondiente a una pequeña banda de las longitudes de onda. El filtrado se puede realizar en cualquiera o ambos del lado de iluminación (por ejemplo, en la fuente 102) y el lado de detección (por ejemplo, en el detector 106) para asegurar que las imágenes obtenidas usando el detector 106 correspondan cada una a una distribución específica de longitudes de onda de luz con una longitud de onda central particular.

En determinados modos de realización, se puede usar una fuente de iluminación de banda ancha conjuntamente con una cámara a color (por ejemplo, una cámara configurada para medir la luz en tres bandas de longitud de onda diferentes, tales como las bandas roja, verde y azul) para obtener imágenes de muestras en múltiples longitudes de onda diferentes. Las imágenes correspondientes a las diferentes bandas de longitudes de onda se pueden usar por separado o en combinación en los procedimientos divulgados en el presente documento.

El subsistema 1030 y/o el sistema 1000 también pueden incluir una interfaz de comunicaciones (no mostrada). La interfaz de comunicaciones puede ser una interfaz inalámbrica y/o por cable conectada al procesador 114 y configurada para transmitir y recibir instrucciones. En particular, la interfaz puede posibilitar que el sistema 1000 se comunique por una variedad de redes, incluyendo redes privadas, intranets e Internet. Múltiples analizadores de sangre se pueden comunicar entre sí por dichas redes y pueden transferir datos, incluyendo los resultados de medición, entre sí. De esta manera, un único analizador de sangre puede presentar los resultados de múltiples instrumentos, como se describe anteriormente. Los analizadores de sangre también pueden transferir datos a una instalación o medio de almacenamiento centralizado tal como una base de datos, y pueden recuperar datos del medio de la instalación de almacenamiento. De esta manera, un único analizador puede recuperar los resultados de medición de múltiples instrumentos de la base de datos y presentar los resultados en una única pantalla para su evaluación por un técnico.

En algunos modos de realización, el procesador electrónico 114 se puede configurar para convertir los valores de intensidad de píxel de la(s) imagen/imágenes de muestra medida(s) en valores de densidad óptica. En la(s) imagen/imágenes de muestra, la intensidad de la luz transmitida $T(x,y)$ en un píxel de imagen dado (x,y) está relacionada con el coeficiente de absorción α y la longitud del trayecto $\varepsilon(x,y)$ de la luz incidente a través de la porción de la muestra correspondiente a ese píxel:

$$T(x,y) = 10^{-\alpha \cdot \varepsilon(x,y)}$$

Para cada píxel de una imagen, la proporción de la intensidad de píxel con respecto a la máxima intensidad de píxel posible (por ejemplo, intensidad de píxel/255 a una resolución de 8 bits) representa la fracción de luz transmitida en la localización espacial del píxel. La fracción de luz transmitida se puede expresar en unidades de densidad óptica (DO) tomando el logaritmo de la ecuación anterior:

$$DO(x,y) = -\log(T) = \alpha \cdot \varepsilon(x,y)$$

Este procedimiento se puede repetir para cada píxel en la imagen de muestra. De esta manera, la densidad óptica en cada píxel de cada imagen corresponde a la cantidad total (por ejemplo, el producto del coeficiente de absorción y el espesor) de material absorbente en la muestra en la localización correspondiente al píxel.

Volviendo a la FIG. 7, la siguiente etapa 204 en el diagrama de flujo 200 incluye localizar eritrocitos representativos en la(s) imagen/imágenes de muestra obtenida(s) en la etapa 202. El procedimiento de localización de eritrocitos representativos avanza típicamente de acuerdo con una serie de etapas. La FIG. 9 muestra un diagrama de flujo 400 que incluye múltiples etapas para localizar eritrocitos en una imagen de muestra. En primer lugar, en la etapa 402 de la FIG. 9, el sistema 1000 localiza los eritrocitos en una o más imágenes de muestra para su procesamiento adicional. Los eritrocitos típicamente absorben la luz azul (por ejemplo, 415 nm) debido a la presencia de hemoglobina en las células. Sin embargo, los leucocitos no contienen hemoglobina y, por lo tanto, no absorben la luz azul de la misma manera que los eritrocitos. Se puede usar una imagen de la muestra adquirida bajo luz azul para identificar eritrocitos; en dicha imagen, los eritrocitos aparecen como objetos oscuros, mientras que los leucocitos aparecen como objetos significativamente más tenues y se pueden excluir de una consideración adicional.

En algunos modos de realización, se puede usar una etapa de establecimiento de umbrales para asegurar que el sistema 1000 identifique solo los eritrocitos para un análisis adicional. Por ejemplo, el sistema 1000 solo puede utilizar píxeles de imagen por debajo de un valor de intensidad (o gris) de 160 (para imágenes captadas con una resolución de 8 bits). Se pueden usar otros umbrales de valor de intensidad que varían de 100 a 180 para identificar los eritrocitos de la imagen, mientras que se excluyen los leucocitos de un análisis adicional.

Seguidamente, en la etapa 404, el sistema 1000 identifica un conjunto de píxeles para cada eritrocito en la imagen de muestra. Se puede usar una variedad de procedimientos diferentes para identificar conjuntos de píxeles asociados a las células. Por ejemplo, en algunos modos de realización, el sistema 1000 realiza la etapa de identificación usando un procedimiento de etiquetado de componentes conectados. Este procedimiento correlaciona píxeles individuales de la imagen de muestra con un objeto de la imagen. Por ejemplo, dos píxeles cualesquiera en la imagen que no estén separados por un píxel asignado al fondo se asignan a la misma célula.

Además, en algunos modos de realización, el sistema 1000 puede excluir píxeles situados dentro de una región limítrofe de una célula. Típicamente, dichas exclusiones se usan cuando se calculan métricas cuantitativas relacionadas con la célula, pero los píxeles excluidos se conservan de otro modo dentro del conjunto de píxeles correspondientes a la célula para propósitos de presentación de imágenes. En algunos modos de realización, sin embargo, los píxeles excluidos se eliminan del conjunto de píxeles correspondientes a la célula.

Los eritrocitos tienen a menudo bordes gruesos y oscuros debido a la manera en que estas células refractan la luz de iluminación. Las densidades ópticas de estos píxeles no son típicamente fiables debido a esta refracción. Después de completar el procedimiento de etiquetado de componentes conectados, el sistema 1000 puede aplicar una máscara de erosión de píxel a las células identificadas para retirar las n capas de píxeles más externas (por ejemplo, el/los píxel/píxeles que corresponde(n) a la región limítrofe donde la refracción es máxima). En general, la máscara de erosión de píxel se puede seleccionar para retirar cualquier número n de capas de píxeles (por ejemplo, una capa de píxeles o más, dos capas de píxeles o más, tres capas de píxeles o más, cuatro capas de píxeles o más, cinco capas de píxeles o más, seis capas de píxeles o más, ocho capas de píxeles o más, diez capas de píxeles o más) dependiendo de la ampliación de la imagen. Se ha determinado experimentalmente que una máscara de erosión de píxel que comprende los 0,5 μm más externos para el perímetro de los eritrocitos es, en general, adecuada para reducir significativamente las contribuciones erróneas a la medición del volumen celular y del contenido de hemoglobina de los eritrocitos, donde cada píxel corresponde a una porción de la célula que es 0,148 μm x 0,148 μm . Utilizando los conjuntos de píxeles corregidos por máscaras de erosión, se pueden medir diversos rasgos característicos de una célula.

En la etapa 406, el sistema 1000 continúa el procedimiento de identificación de un conjunto de eritrocitos representativos a partir de la(s) imagen/imágenes de muestra evaluando el tamaño y la conformación de los eritrocitos. En general, la etapa 406 sirve para descartar células parciales, células superpuestas, agrupaciones de células, plaquetas y artefactos no celulares de la inclusión en el conjunto de eritrocitos representativos. Por ejemplo, las células que están cortadas por, o bien tocando, el borde del marco de la imagen se pueden excluir de un análisis adicional, evitando de este modo mediciones inexactas. Además, se pueden excluir del análisis las células deformadas, que pueden presentar variaciones en el volumen celular determinado que están relacionadas con sus conformaciones no estándar. Además, se pueden excluir del conjunto de células representativas los resultados de medición obtenidos a partir de células superpuestas, que pueden ser poco fiables cuando se usan para calcular métricas tales como volúmenes celulares o contenido de constituyentes. Por estos motivos, las conformaciones de cada una de las células identificadas se comprueban en la etapa 406, y las células deformadas y/o superpuestas se excluyen de un análisis adicional.

Se puede usar una variedad de procedimientos diferentes para comprobar la conformación de las células identificadas. Por ejemplo, en algunos modos de realización, la conformación de cada célula se puede comprobar comparando el perímetro y el área de la célula. La FIG. 10 muestra un diagrama esquemático de una comparación de este tipo. En la FIG. 10 se ha identificado una célula 500 como un conjunto de píxeles de una imagen de muestra. Los píxeles correspondientes al límite de la célula 500 están sombreados más claros en la FIG. 10 que los píxeles interiores para propósitos de demostración; no aparecen necesariamente de esta manera en la imagen real. El área de la célula 500 se puede determinar contando el número de píxeles del conjunto.

El perímetro celular se determina a partir de los píxeles limítrofes usando el conjunto de píxeles correspondiente a la célula 500. Esto se puede lograr conectando una línea a través del centro de cada píxel de perímetro para crear un polígono en la imagen y midiendo el perímetro del polígono. La proporción del cuadrado del valor del perímetro celular con respecto al valor del área celular (es decir, el área del polígono) se determina para comprobar la conformación de la célula. El valor de esta proporción es 4π para una célula ideal, perfectamente circular. El valor de la proporción se incrementa a medida que la conformación de la célula se aparta de un contorno circular. Usando este criterio, las células con una proporción del cuadrado del perímetro con respecto al área que supera el valor mínimo de 4π en una cantidad umbral o más se excluyen de un análisis adicional. Típicamente, la cantidad umbral es un porcentaje del valor mínimo de 4π (por ejemplo, 5 % o más, 10 % o más, 15 % o más, 20 % o más, 25 % o más).

Además de excluir las células individuales deformadas de un análisis adicional, el procedimiento analizado anteriormente también puede excluir las células superpuestas. En las imágenes de muestras, las células superpuestas aparecen típicamente como células individuales grandes y deformadas (con variaciones en la intensidad de luz transmitida debido al espesor incrementado del material a través del que se propaga la luz incidente).

Las células superpuestas se identifican en general como células individuales grandes con límites irregulares cuando se aplican algoritmos de análisis a dichas imágenes. Como tal, cuando se realiza la comparación del perímetro y el área celulares, la proporción se encuentra mucho más allá del umbral de varianza admisible con respecto al valor ideal, y se excluyen las células superpuestas.

Otro procedimiento para comprobar la conformación de las células identificadas utiliza la envolvente convexa de la representación poligonal del contorno de célula descrito anteriormente y compara el área encerrada por la envolvente convexa con el área celular determinada a partir de los píxeles de imagen. Se puede usar una alta proporción del área de envolvente convexa con respecto al área celular para identificar las células de conformación irregular y excluir dichas células de un análisis adicional. La FIG. 11 es un diagrama esquemático que incluye dos células 600A y 600B. Los perímetros de las células 600A y 600B están marcados como 602A y 602B, respectivamente, en la FIG. 11. Se dibuja una envolvente convexa 604A alrededor de la célula 600A y se dibuja una envolvente convexa 604B alrededor de la célula 600B. Como se muestra en la FIG. 11, la discrepancia entre el área de envolvente convexa y el área celular es mayor para la célula 600A que para la célula 600B. Dado el alto grado de irregularidad de la célula 600A, la célula 600A se puede excluir del conjunto de eritrocitos representativos.

En algunos modos de realización, las mediciones del área celular se pueden usar en la etapa 406 para excluir artefactos y células superpuestas del conjunto de glóbulos sanguíneos representativos. Por ejemplo, para las mediciones del volumen de eritrocitos solo se pueden considerar las células con un área que varía de 35 micrómetros cuadrados a 65 micrómetros cuadrados. Los objetos de las imágenes con un área inferior a 35 micrómetros cuadrados no son típicamente eritrocitos, sino artefactos, tales como una mota de polvo en la muestra. De forma similar, los objetos de las imágenes con un área superior a 65 micrómetros cuadrados no son típicamente eritrocitos; dicho objeto podría corresponder a una mancha de tinte o a varias células superpuestas. Si bien el ejemplo anterior describe un intervalo de área de 35 a 65 micrómetros cuadrados, se pueden usar otros intervalos para seleccionar eritrocitos para la medición (por ejemplo, de 20 micrómetros cuadrados a 80 micrómetros cuadrados), y el intervalo se puede ajustar a escala en base al tamaño celular promedio en la muestra, explicando de este modo la variabilidad entre pacientes. Se ha determinado experimentalmente que, si bien el intervalo de 35 a 65 micrómetros cuadrados puede excluir algunos eritrocitos, dicho intervalo es más eficaz para

retirar artefactos de la imagen de muestra en comparación con el intervalo de 20 a 80 micrómetros cuadrados.

Los valores de densidad óptica se pueden usar para seleccionar el conjunto de eritrocitos representativos en la muestra. Por ejemplo, si el valor de densidad óptica media de un objeto en la imagen bajo luz azul es demasiado bajo, el objeto puede ser un núcleo de leucocito en lugar de un eritrocito. Se puede usar un umbral de densidad óptica media (por ejemplo, densidad óptica media inferior o igual a 0,33) para las imágenes adquiridas usando luz azul para excluir los leucocitos del conjunto de eritrocitos representativos en la muestra (por ejemplo, es probable que una célula con una densidad óptica media inferior o igual a 0,33 sea un leucocito). Para imágenes adquiridas bajo iluminación azul o amarilla, se puede usar un valor de densidad óptica media para un objeto que supere un determinado umbral (por ejemplo, densidad óptica media superior o igual a 0,66) para identificar eritrocitos apilados, superpuestos y/o agrupados, que se pueden excluir de un análisis adicional (por ejemplo, es probable que un eritrocito con una densidad óptica media superior o igual a 0,66 esté superponiéndose a otro eritrocito). El procedimiento mostrado en la FIG. 4 termina en la etapa 408 con la determinación final de un conjunto de células representativas para un análisis adicional.

Volviendo a la FIG. 7, después de localizar los eritrocitos representativos en la etapa 204, se presentan las células representativas a un técnico en la pantalla 110 en la etapa 206. En algunos modos de realización, se presentan todas de dichas células. En determinados modos de realización, solo se presenta un subconjunto de las células localizadas en la etapa 204. El subconjunto de células que se presentan se puede seleccionar al azar, y el número de células del subconjunto es seleccionable por el usuario. Por ejemplo, el subconjunto de células representativas presentadas puede incluir 100 células o más (por ejemplo, 250 células o más, 500 células o más, 750 células o más, 1000 células o más, 2000 células o más, 5000 células o más, 10.000 células o más). Después de la presentación de las imágenes de eritrocitos representativos en la etapa 206, el procedimiento mostrado en el diagrama de flujo 200 termina en la etapa 208.

Como se analiza anteriormente, en algunos modos de realización, el subconjunto de células representativas que se presentan en la etapa 206 no corresponde necesariamente al conjunto de células representativas que se usan para determinar métricas cuantitativas para la muestra de sangre. En particular, puede ser importante presentar al técnico células que tengan conformaciones, densidades ópticas, inclusiones y otros atributos irregulares anómalos. Aunque dichas células no se usan típicamente en determinaciones cuantitativas tales como el cálculo de la hemoglobina celular media y el volumen celular medio, un técnico que vea imágenes de dichas células irregulares puede inferir la presencia de determinadas condiciones en una muestra de sangre a partir de células irregulares. Como tal, si bien las células que son inadecuadas para su uso en cálculos cuantitativos se pueden determinar usando los procedimientos divulgados anteriormente, en determinados modos de realización, el subconjunto de células que se presentan en la etapa 206 incluye algunas o todas de estas células "inadecuadas".

Se puede usar una variedad de procedimientos diferentes para presentar imágenes de células al técnico para su revisión. Los procedimientos y sistemas para la presentación de imágenes se divulgan, por ejemplo, en la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 61/498.456, presentada el 17 de junio de 2011, en la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 61/510.696, presentada el 22 de julio de 2011, y en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 13/526.223, presentada el 18 de junio de 2012.

En algunos modos de realización, se pueden presentar las imágenes de células en un bloque de imágenes y clasificarse de acuerdo con una variedad de criterios, incluyendo la presencia o ausencia de inclusiones en las células y las propiedades de las inclusiones tales como el tamaño. La detección de inclusiones se puede realizar al mismo tiempo que se analizan las imágenes de células para determinar el tamaño, la densidad óptica y otras propiedades de las células (por ejemplo, en la etapa 406 de la FIG. 9).

Se pueden usar diversos procedimientos para detectar la presencia de inclusiones en una célula una vez que se ha identificado un conjunto de píxeles correspondientes a la célula. Por ejemplo, un primer procedimiento identifica posibles inclusiones en base a la densidad óptica de píxeles de la imagen de célula. En particular, cada píxel de una imagen de eritrocito se segmenta en una de tres clases: eritrocito normal, palidez central y posible inclusión. Los píxeles correspondientes a la porción normal del eritrocito se pueden identificar de una forma relativamente sencilla, debido a que se ha observado experimentalmente que estos píxeles tienen un intervalo estrecho de densidades ópticas. En consecuencia, estableciendo umbrales superior e inferior para los píxeles de eritrocitos normales, estos píxeles se pueden identificar en la imagen de célula.

Los píxeles restantes de la imagen corresponden a la palidez central o bien a posibles inclusiones. En general, los píxeles con densidades ópticas bajas corresponden a la palidez central, mientras que los píxeles con densidades ópticas grandes corresponden a posibles inclusiones. Por tanto, se pueden identificar fácilmente los píxeles individuales como correspondientes a posibles inclusiones en base a su densidad óptica.

Un segundo procedimiento para identificar posibles inclusiones implica dos etapas separadas. En una primera etapa, se identifican los píxeles que corresponden a la palidez central examinando una imagen de la célula correspondiente a la iluminación con luz azul (por ejemplo, 415 nm). Se examinan individualmente los píxeles en la imagen azul y los píxeles para los que la densidad óptica: (a) tanto supera un valor umbral en base a la densidad

óptica promedio en la imagen azul; como (b) está más cerca de la máxima densidad óptica en la imagen azul que de la densidad óptica promedio en la imagen azul, o bien difiere de la densidad óptica máxima en la imagen azul en menos de dos desviaciones estándar, se asignan a la palidez central.

Los píxeles correspondientes a posibles inclusiones se determinan en una segunda etapa. En primer lugar, los píxeles que corresponden a áreas de gran densidad óptica (de acuerdo con un valor de umbral seleccionable por el usuario) en la imagen azul se retiran de una consideración adicional, porque si bien los artefactos relacionados con la refracción aparecen oscuros en las imágenes azules, las inclusiones genuinas en general no aparecen tan oscuras en las imágenes azules. A continuación, para cada píxel restante, se usan las densidades ópticas en las imágenes amarilla (Y, por ejemplo, 598 nm), verde (G, por ejemplo, 525 nm) y azul (B) para calcular el valor de la cantidad P:

$$P = |Y - |G - B||$$

Un valor grande de la cantidad P para un píxel identifica eficazmente un píxel que es oscuro en las imágenes amarilla y verde, pero claro en la imagen azul. Se construye una imagen de la célula en base a los valores de la cantidad P y se ejecuta un algoritmo de detección de bordes en la imagen. Para cada píxel en la imagen, si el píxel: (a) tiene un gran valor de densidad óptica en la imagen amarilla, Y; (b) tiene un gran valor de P; y (c) se identificó como correspondiente a un borde por el algoritmo de detección de bordes, entonces el píxel se identifica como perteneciente a una posible inclusión.

Los píxeles correspondientes a posibles inclusiones se pueden agrupar a continuación en fragmentos de inclusión en base a la presencia o ausencia de píxeles de otros tipos entre ellos. El número de fragmentos de inclusión se puede determinar y usar para refinar además la identificación de posibles inclusiones. Por ejemplo, cuando una célula contiene un gran número de fragmentos de inclusión (por ejemplo, mayor que un número umbral seleccionable por el usuario), se pueden identificar las posibles inclusiones como debidas a anomalías en la formación de imágenes u otros fenómenos tales como el punteado basófilo, y se puede interrumpir el análisis adicional de posibles inclusiones en la célula.

Para las células en las que las posibles inclusiones siguen siendo probables, se pueden determinar rasgos característicos de las inclusiones tales como el perímetro, el área y la conformación, usando los procedimientos basados en píxeles divulgados anteriormente. Las células que proporcionan inclusiones se pueden clasificar a continuación en el bloque de imágenes de acuerdo con cualquiera de los diversos rasgos característicos determinados para las inclusiones.

Implementación de equipo informático y programa informático

Las etapas de procedimiento y los procedimientos descritos en el presente documento se pueden implementar en equipo informático o en programa informático, o en una combinación de ambos. En particular, el procesador electrónico 114 puede incluir instrucciones de programa informático y/o equipo informático para realizar cualquiera de las etapas de procedimiento divulgadas anteriormente. Los procedimientos se pueden implementar en programas informáticos usando técnicas de programación estándar siguiendo las etapas de procedimiento y las figuras divulgadas en el presente documento. Se aplica código de programa a los datos de entrada para realizar las funciones descritas en el presente documento. La información de salida se aplica a uno o más dispositivos de salida tales como una impresora, o a un dispositivo de presentación, o una página web en un monitor de ordenador con acceso a un sitio web, por ejemplo, para una supervisión remota.

Cada programa se implementa preferentemente en un lenguaje de programación orientado a objetos o procedimental de alto nivel para comunicarse con un procesador. Sin embargo, se pueden implementar los programas en lenguaje ensamblador o de máquina, si se desea. En cualquier caso, el lenguaje puede ser un lenguaje compilado o interpretado. Cada programa informático se puede almacenar en un medio o dispositivo de almacenamiento (por ejemplo, una memoria electrónica) legible por el procesador, para configurar y hacer funcionar el procesador para realizar los procedimientos descritos en el presente documento.

Para los propósitos de la presente divulgación, "activar" un control seleccionable por el usuario presentado en una interfaz puede incluir (pero no se limita a) "hacer clic" en el control usando un puntero u otro indicador (por ejemplo, un puntero del ratón), situar un puntero de modo que se superponga al control, resaltar el control usando un puntero o un indicador circundante y/o situar un indicador en la interfaz de modo que se seleccione el control.

Las interfaces que se pueden usar para presentar imágenes de células (por ejemplo, como controles seleccionables por el usuario) incluyen una amplia variedad de pantallas (por ejemplo, CRT, pantallas basadas en LED, pantallas basadas en cristal líquido, pantallas de proyección). Las interfaces pueden ser sensibles al tacto, lo que permite a un usuario interactuar directamente con los elementos presentados. De forma alternativa, o además, componentes de sistema adicionales (por ejemplo, teclados, dispositivos de puntero) pueden permitir a un usuario manipular los elementos presentados en la interfaz.

La FIG. 12 es un diagrama esquemático de un sistema informático 1900 que se puede usar para controlar las operaciones descritas en asociación con cualquiera de los procedimientos implementados por ordenador descritos en el presente documento, de acuerdo con determinados modos de realización. El sistema 1900 incluye un procesador 1910, una memoria 1920, un dispositivo de almacenamiento 1930 y un dispositivo de entrada/salida 1940. Cada uno de los componentes 1910, 1920, 1930 y 1940 se interconectan usando un bus de sistema 1950. El procesador 1910 puede procesar instrucciones para su ejecución dentro del sistema 1900. En algunos modos de realización, el procesador 1910 es un procesador de un solo subproceso. En otros modos de realización, el procesador 1910 es un procesador de múltiples subprocesos. El procesador 1910 puede procesar instrucciones almacenadas en la memoria 1920 o en el dispositivo de almacenamiento 1930 para presentar información gráfica para una interfaz de usuario en el dispositivo de entrada/salida 1940. El procesador 1910 puede ser sustancialmente similar al procesador 114 descrito anteriormente con referencia a las FIGS. 6 y 8. Además, el procesador puede ser parte de un analizador de sangre, parte de una estación de visualización conectada o asociada a un analizador de sangre, o común tanto a un analizador de sangre como a una estación de visualización.

La memoria 1920 almacena información dentro del sistema 1900. En algunos modos de realización, la memoria 1920 es un medio legible por ordenador. La memoria 1920 puede incluir memoria volátil y/o memoria no volátil.

El dispositivo de almacenamiento 1930 puede proporcionar almacenamiento masivo para el sistema 1900. En general, el dispositivo de almacenamiento 1930 puede incluir cualquier medio tangible no transitorio configurado para almacenar instrucciones legibles por ordenador. En un modo de realización, el dispositivo de almacenamiento 1930 es un medio legible por ordenador. En diversos modos de realización diferentes, el dispositivo de almacenamiento 1930 puede ser un dispositivo de disquete, un dispositivo de disco duro, un dispositivo de disco óptico o un dispositivo de cinta.

El dispositivo de entrada/salida 1940 proporciona operaciones de entrada/salida para el sistema 1900. En algunos modos de realización, el dispositivo de entrada/salida 1940 incluye un teclado y/o un dispositivo de puntero. En algunos modos de realización, el dispositivo de entrada/salida 1940 incluye una unidad de presentación para presentar interfaces gráficas de usuario. En algunos modos de realización, el dispositivo de entrada/salida 1940 incluye una o más de la pantalla 110 y la interfaz 112 descritas anteriormente con referencia a las FIGS. 6 y 8.

Los rasgos característicos descritos se pueden implementar en circuitos electrónicos digitales, o en equipo informático, soporte lógico inalterable (*firmware*) o en combinaciones de estos. Los rasgos característicos se pueden implementar en un producto de programa informático incorporado de forma tangible en un soporte de información, por ejemplo, en un dispositivo de almacenamiento legible por máquina, para su ejecución por un procesador programable; y se pueden realizar los rasgos característicos por un procesador programable que ejecute un programa de instrucciones para realizar funciones de los modos de realización descritos operando con datos de entrada y generando una salida. Los rasgos característicos descritos se pueden implementar en uno o más programas informáticos que son ejecutables en un sistema programable que incluye al menos un procesador programable acoplado para recibir datos e instrucciones desde, y para transmitir datos e instrucciones a, un sistema de almacenamiento de datos, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida. Un programa informático incluye un conjunto de instrucciones que se pueden usar, directa o indirectamente, en un ordenador para realizar una determinada actividad o producir un determinado resultado. Un programa informático se puede escribir en cualquier forma de lenguaje de programación, incluyendo lenguajes compilados o interpretados, y se puede implantar de cualquier forma, incluyendo como un programa independiente o como un módulo, componente, subrutina u otra unidad adecuada para su uso en un entorno informático.

Se pueden usar diversas arquitecturas de programa informático para implementar los procedimientos y sistemas descritos en la presente solicitud. Por ejemplo, se puede usar un patrón de mensajería de publicación/suscripción para implementar los procedimientos y sistemas descritos en el presente documento. En el caso de la mensajería de publicación/suscripción, el sistema incluye varios módulos de equipo informáticos y programa informático que se comunican solo por medio de un módulo de mensajería. Cada módulo se puede configurar para realizar una función específica. Por ejemplo, el sistema puede incluir uno o más de un módulo de equipo informático, un módulo de cámara y un módulo de enfoque. El módulo de equipo informático puede enviar comandos al equipo informático de formación de imágenes que implementa el enfoque automático rápido, que a su vez acciona una cámara para adquirir imágenes. En algunos modos de realización, el módulo de equipo informático puede incluir el sistema de control 108 descrito anteriormente con referencia a la FIG. 8.

Un módulo de cámara puede recibir imágenes de la cámara y determinar parámetros de la cámara, tales como el tiempo de obturación o el enfoque. Las imágenes también se pueden almacenar temporalmente en la memoria del ordenador antes de procesarse por el módulo de la cámara. Cuando se realiza la búsqueda inicial de la inclinación del portaobjetos, el módulo de la cámara también puede enviar un mensaje que interrumpe el módulo de equipo informático cuando ha visto suficientes imágenes para determinar el tiempo de obturación o el enfoque apropiados. En algunos modos de realización, el módulo de cámara incluye el detector 106 descrito anteriormente con referencia a la FIG. 8.

El sistema también puede incluir un módulo de enfoque que se puede implementar como programa informático, equipo informático o una combinación de programa informático y equipo informático. En algunos modos de realización, el módulo de enfoque examina todos los marcos en una pila y estima lo lejos que está la pila de la distancia ideal o distancia focal ideal. El módulo de enfoque también puede ser responsable de asignar una puntuación de enfoque a cada marco en una pila de imágenes.

Los procesadores adecuados para la ejecución de un programa de instrucciones incluyen, a modo de ejemplo, microprocesadores de propósito tanto general como especial, y el procesador único o uno de múltiples procesadores de cualquier tipo de ordenador. En general, un procesador recibirá instrucciones y datos de una memoria de solo lectura o una memoria de acceso aleatorio o ambas. Los ordenadores incluyen un procesador para ejecutar instrucciones y una o más memorias para almacenar instrucciones y datos. En general, un ordenador también incluirá, o se acoplará de forma funcional para comunicarse con, uno o más dispositivos de almacenamiento masivo para almacenar archivos de datos; dichos dispositivos incluyen discos magnéticos, tales como discos duros internos y discos extraíbles; discos magneto-ópticos; y discos ópticos. Los dispositivos de almacenamiento adecuados para incorporar de forma tangible instrucciones y datos de programa informático incluyen todas las formas de memoria no volátil, incluyendo, a modo de ejemplo, dispositivos de memoria semiconductores, tales como EPROM, EEPROM y dispositivos de memoria *flash*; discos magnéticos tales como discos duros internos y discos extraíbles; discos magneto-ópticos; y discos CD-ROM y DVD-ROM. El procesador y la memoria se pueden complementar con, o incorporar en, ASIC (circuitos integrados específicos de la aplicación).

Para proporcionar la interacción con un usuario, los rasgos característicos se pueden implementar en un ordenador que tenga un dispositivo de presentación tal como un monitor CRT (tubo de rayos catódicos) o LCD (pantalla de cristal líquido) para presentar información al usuario y un teclado y un dispositivo de puntero, tal como un ratón o una bola de seguimiento, por los que el usuario puede proporcionar datos de entrada al ordenador. De forma alternativa, el ordenador puede no tener un teclado, ratón o monitor unido y se puede controlar de forma remota por otro ordenador.

Los rasgos característicos se pueden implementar en un sistema informático que incluye un componente de sección de procesamiento (*back-end*), tal como un servidor de datos, o que incluye un componente de *middleware*, tal como un servidor de aplicaciones o un servidor de Internet, o que incluye un componente de sección de entrada (*front-end*), tal como un ordenador cliente que tiene una interfaz gráfica de usuario o un navegador de Internet, o cualquier combinación de estos. Los componentes del sistema se pueden conectar por cualquier forma o medio de comunicación de datos digitales, tal como una red de comunicación. Los ejemplos de redes de comunicación incluyen, por ejemplo, una LAN, una WAN y los ordenadores y redes que forman Internet.

El sistema informático puede incluir clientes y servidores. En general, un cliente y un servidor están remotos entre sí y típicamente interactúan a través de una red, tal como la que se describe. La relación del cliente y el servidor surge en virtud de programas informáticos que se ejecutan en los ordenadores respectivos y que tienen una relación cliente-servidor entre sí.

El procesador 1910 lleva a cabo instrucciones relacionadas con un programa informático. El procesador 1910 puede incluir equipo informático tal como puertas lógicas, sumadores, multiplicadores y contadores. El procesador 1910 puede incluir además una unidad lógica aritmética (ALU) separada que realiza operaciones lógicas y aritméticas.

OTROS MODOS DE REALIZACIÓN

Se han descrito una serie de modos de realización. No obstante, se entenderá que se pueden hacer diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la divulgación. En particular, los rasgos característicos divulgados en el presente documento en relación con modos de realización específicos se pueden incluir, en general, en otros modos de realización, y los rasgos característicos particulares divulgados en el presente documento se pueden usar, en general, en combinación con cualquiera de los otros rasgos característicos de cualquiera de los modos de realización divulgados en el presente documento. En consecuencia, otros modos de realización están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (108) para presentar valores medidos de un parámetro de hemograma completo, HgC, comprendiendo el sistema:

- una interfaz de usuario (110, 112); y

- un procesador electrónico (114) configurado para presentar un primer conjunto de valores medidos del parámetro de HgC obtenido a partir de una pluralidad de muestras de un primer lote de una composición de control de calidad, en el que la presentación comprende presentar un marcador correspondiente a cada valor medido del primer lote en un primer gráfico que comprende un sistema de coordenadas bidimensional en la interfaz de usuario,

en el que el sistema de coordenadas bidimensional comprende una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvieron los valores del parámetro de HgC, y una segunda dimensión correspondiente a un valor numérico del parámetro de HgC,

caracterizado por que:

el procesador electrónico se configura para presentar un segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC conjuntamente con el primer conjunto de valores medidos

en el que la presentación comprende presentar un marcador correspondiente a cada uno del segundo conjunto de valores medidos en un segundo gráfico en la interfaz de usuario que comprende un sistema de coordenadas bidimensional, y

en el que el sistema de coordenadas bidimensional del segundo gráfico comprende una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvo el segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC.

2. El sistema (108) de la reivindicación 1, en el que los marcadores correspondientes al primer lote comprenden cada uno un valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión, y en el que el procesador electrónico (114) se configura para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión en base a una diferencia entre el valor medido del parámetro de HgC asociado al marcador y una media de los valores medidos del parámetro de HgC para el primer lote.

3. El sistema (108) de la reivindicación 2, en el que el procesador electrónico (114) se configura para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión ajustando a escala la diferencia en base a una desviación estándar de los valores medidos del parámetro de HgC para el primer lote.

4. El sistema (108) de la reivindicación 1, en el que el procesador electrónico (114) se configura para presentar los valores medidos del parámetro de HgC obtenidos a partir de una pluralidad de muestras de un segundo lote de una composición de control de calidad, en el que la presentación comprende presentar un marcador correspondiente a cada valor medido del segundo lote en el gráfico en la interfaz de usuario (110, 112).

5. El sistema (108) de la reivindicación 4, en el que los marcadores correspondientes al segundo lote comprenden cada uno un valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión, y en el que el procesador electrónico (114) se configura para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión en base a una diferencia entre el valor medido del parámetro de HgC asociado al marcador y una media de los valores medidos del parámetro de HgC para el segundo lote.

6. El sistema (108) de la reivindicación 5, en el que el procesador electrónico (114) se configura para calcular el valor de coordenada a lo largo de la segunda dimensión para los marcadores correspondientes al segundo lote ajustando a escala la diferencia en base a una desviación estándar de los valores medidos del parámetro de HgC para el segundo lote.

7. El sistema (108) de la reivindicación 1, en el que la primera dimensión del segundo gráfico es idéntica a la primera dimensión del gráfico de los valores medidos del parámetro de HgC obtenidos a partir del primer lote.

8. El sistema (108) de la reivindicación 7, en el que la primera dimensión del segundo gráfico y la primera dimensión del gráfico de los valores medidos del parámetro de HgC se ajustan a escala de forma idéntica.

9. El sistema (108) de la reivindicación 1, en el que el segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC se obtiene del primer lote de muestras.

10. El sistema (108) de la reivindicación 1, en el que el segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC se obtiene a partir de una pluralidad de muestras de un segundo lote de una composición de control de calidad diferente del primer lote.

11. El sistema (108) de la reivindicación 4, en el que el procesador electrónico (114) se configura para presentar cada uno de los marcadores correspondientes a cada uno de los primer y segundo lotes como controles seleccionables por el usuario en la interfaz de usuario (110, 112).

12. El sistema (108) de la reivindicación 11, en el que el procesador electrónico (114) se configura de modo que, cuando se selecciona uno de los controles por un usuario, el procesador electrónico presenta un valor medio y una desviación estándar asociados a los valores medidos del lote correspondiente al control contiguo a un eje que se extiende a lo largo de la segunda dimensión en la interfaz de usuario (110, 112).

13. El sistema (108) de la reivindicación 11, en el que la interfaz de usuario (110, 112) comprende un control seleccionable por el usuario para seleccionar múltiples marcadores, y en el que el procesador electrónico (114) se configura de modo que, cuando se seleccionan múltiples marcadores activando el control seleccionable por el usuario, el procesador electrónico presenta información estadística sobre la distribución de los valores medidos del parámetro de HgC correspondiente a los marcadores seleccionados en la interfaz de usuario.

14. El sistema (108) de la reivindicación 11, en el que la interfaz de usuario (110, 112) comprende un control seleccionable por el usuario para presentar los marcadores correspondientes al segundo lote, y en el que el procesador electrónico (114) se configura de modo que, cuando el control está desactivado, el procesador electrónico retira los marcadores correspondientes al segundo lote del gráfico en la interfaz de usuario.

15. El sistema (108) de la reivindicación 1, en el que el procesador electrónico (114) se configura para determinar, en cada uno de una pluralidad de tiempos de medición diferentes, un valor medio de los valores medidos del parámetro de HgC correspondiente al primer lote, y para presentar un marcador en el gráfico que corresponde al valor medio en la interfaz de usuario (110, 112).

16. El sistema (108) de la reivindicación 11, en el que la interfaz de usuario (110, 112) comprende un control seleccionable por el usuario para invertir un orden temporal a lo largo de la primera coordenada, y en el que el procesador electrónico (114) se configura de modo que, cuando el control está activado, el procesador electrónico presenta cada uno de los marcadores correspondientes al primer lote en orden opuesto a lo largo de una dirección correspondiente a la primera coordenada y presenta cada uno de los marcadores correspondientes al segundo lote en un orden opuesto a lo largo de la dirección en la interfaz de usuario.

17. Un procedimiento para presentar valores medidos de un parámetro de hemograma completo, HgC, comprendiendo el procedimiento:

presentar, en una interfaz de usuario (110, 112), un primer conjunto de valores medidos de un parámetro de HgC obtenido a partir de una pluralidad de muestras de un primer lote de una composición de control de calidad, en el que la presentación comprende presentar un marcador correspondiente a cada valor medido del primer lote en un primer gráfico que comprende un sistema de coordenadas bidimensional en la interfaz de usuario,

en el que el sistema de coordenadas bidimensional comprende una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvieron los valores medidos del parámetro de HgC, y una segunda dimensión correspondiente a un valor numérico del parámetro de HgC,

caracterizado por:

presentar, en la interfaz de usuario (110, 112), un segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC conjuntamente con el primer conjunto de valores medidos, en el que la presentación comprende presentar un marcador correspondiente a cada uno del segundo conjunto de valores medidos en un segundo gráfico que comprende un sistema de coordenadas bidimensional,

en el que el sistema de coordenadas bidimensional del segundo gráfico comprende una primera dimensión correspondiente a un tiempo en el que se obtuvo el segundo conjunto de valores medidos del parámetro de HgC.

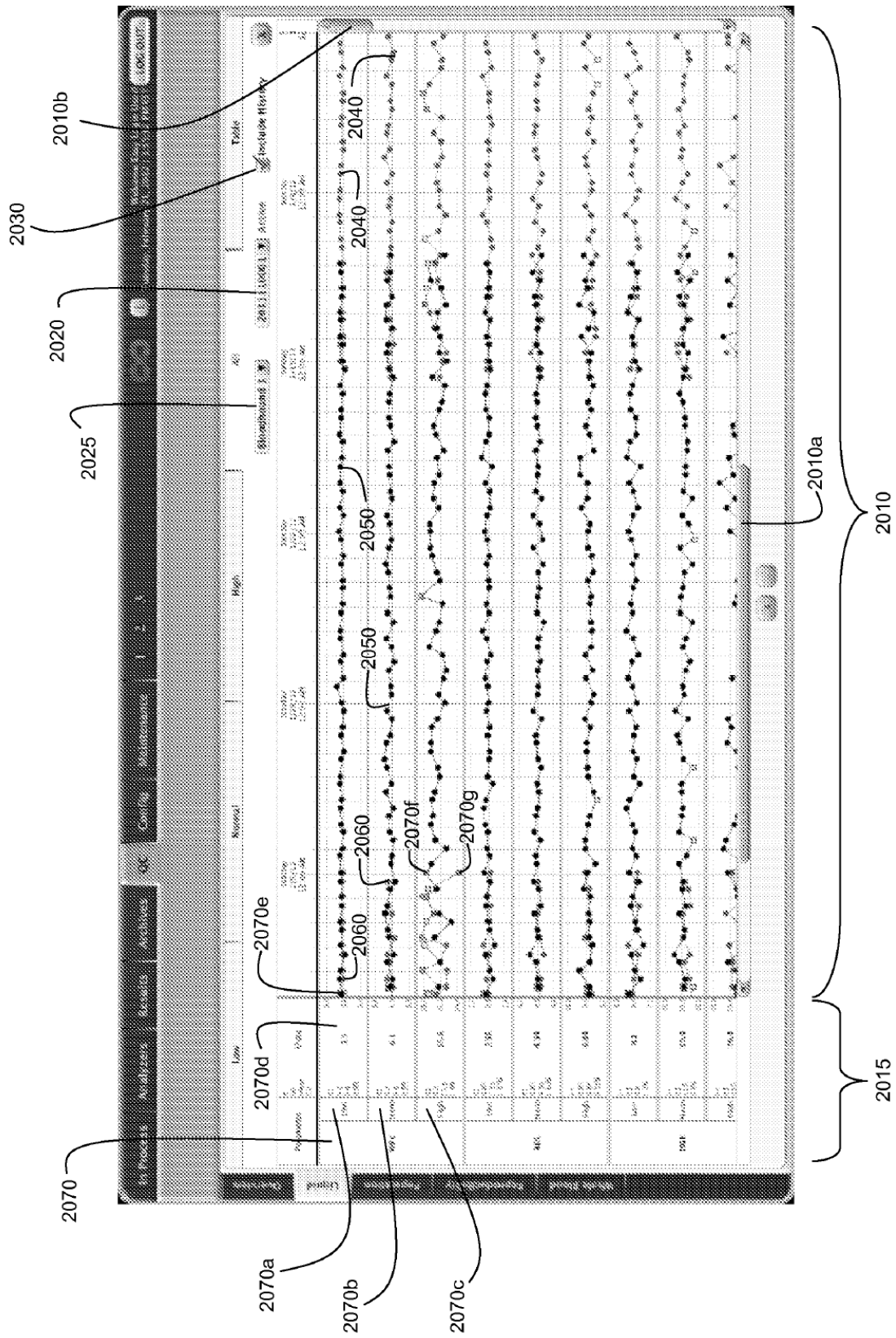
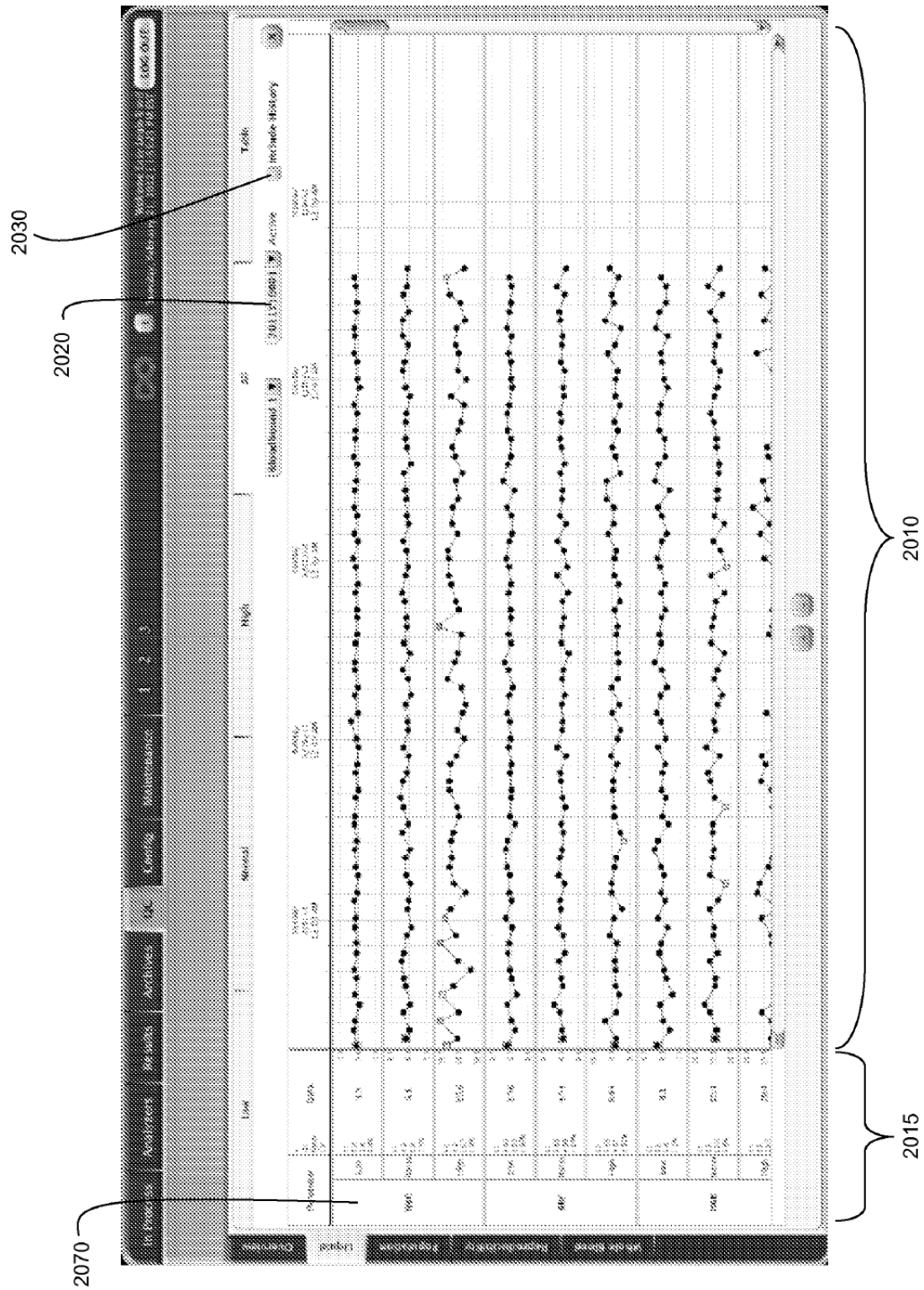


FIG. 1A



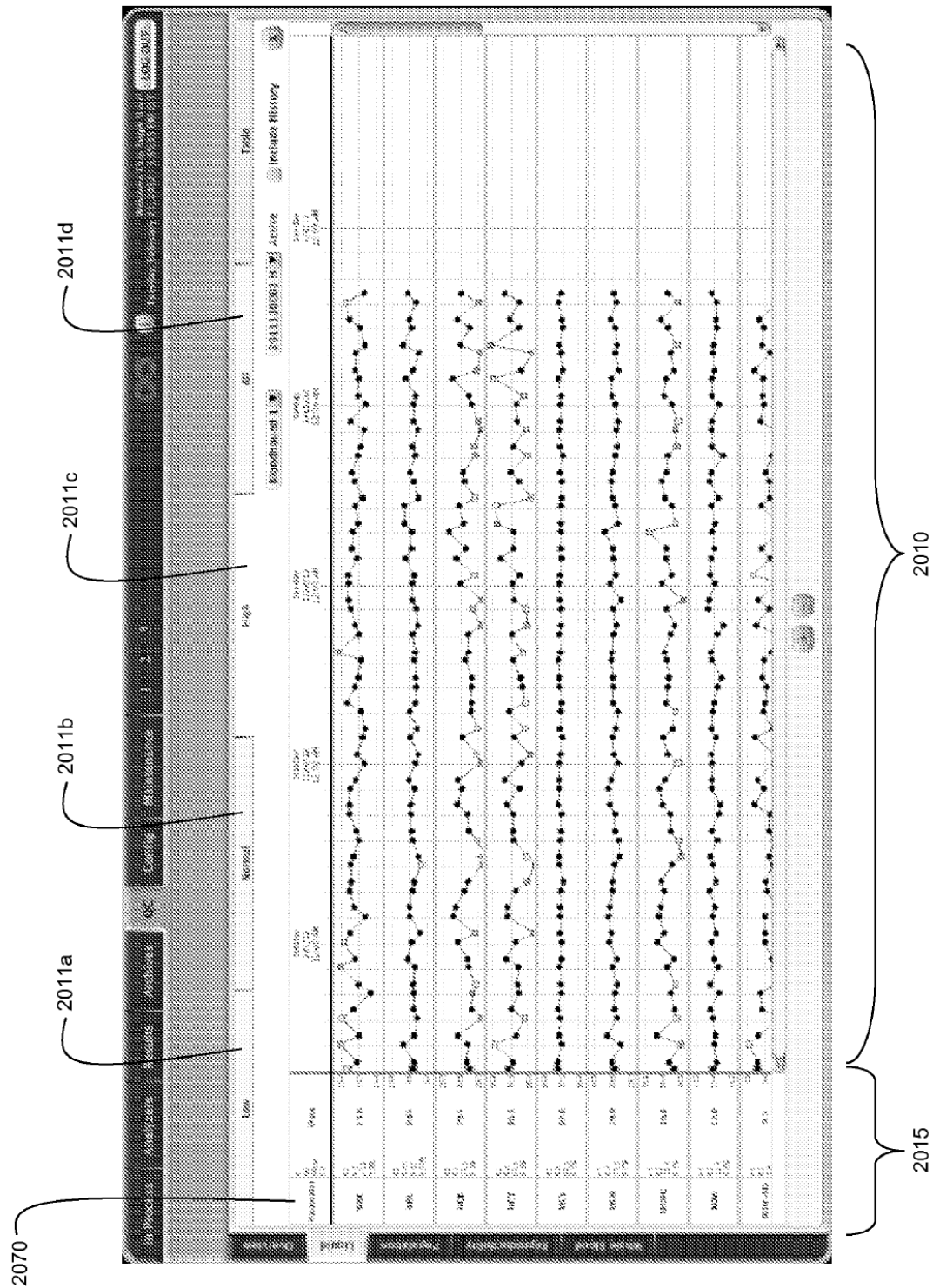


FIG. 1C

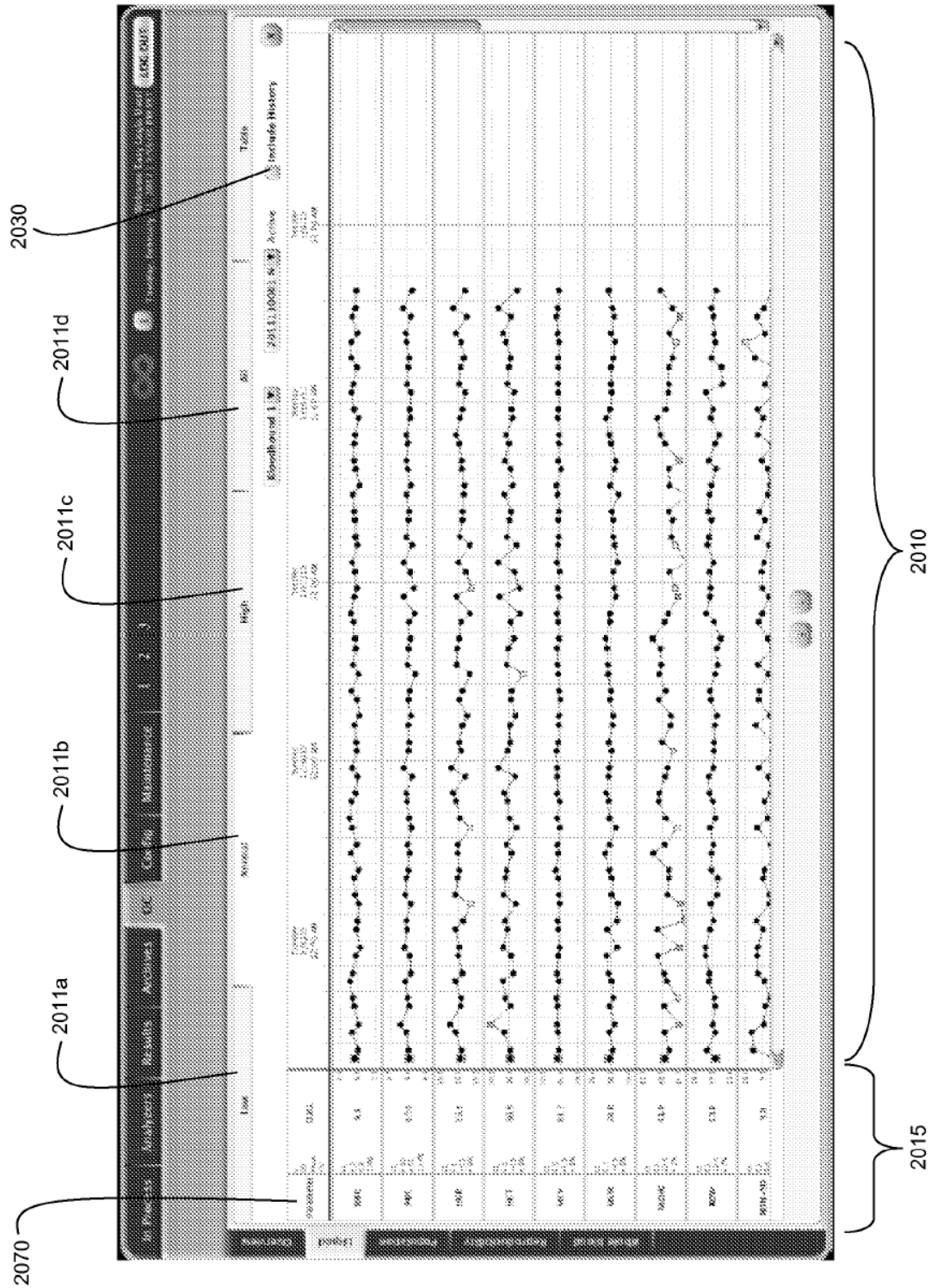


FIG. 1D

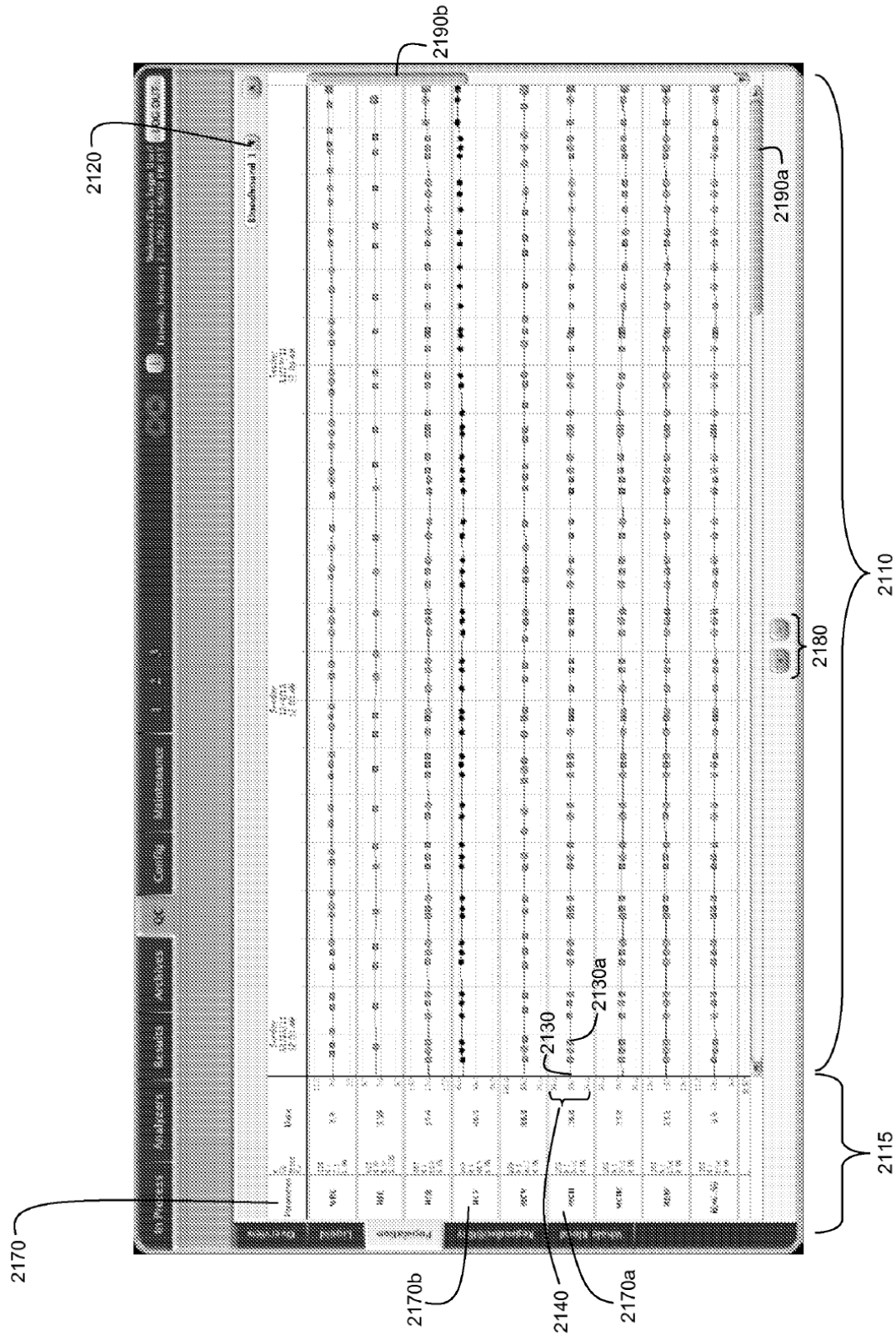


FIG. 2



FIG. 3A

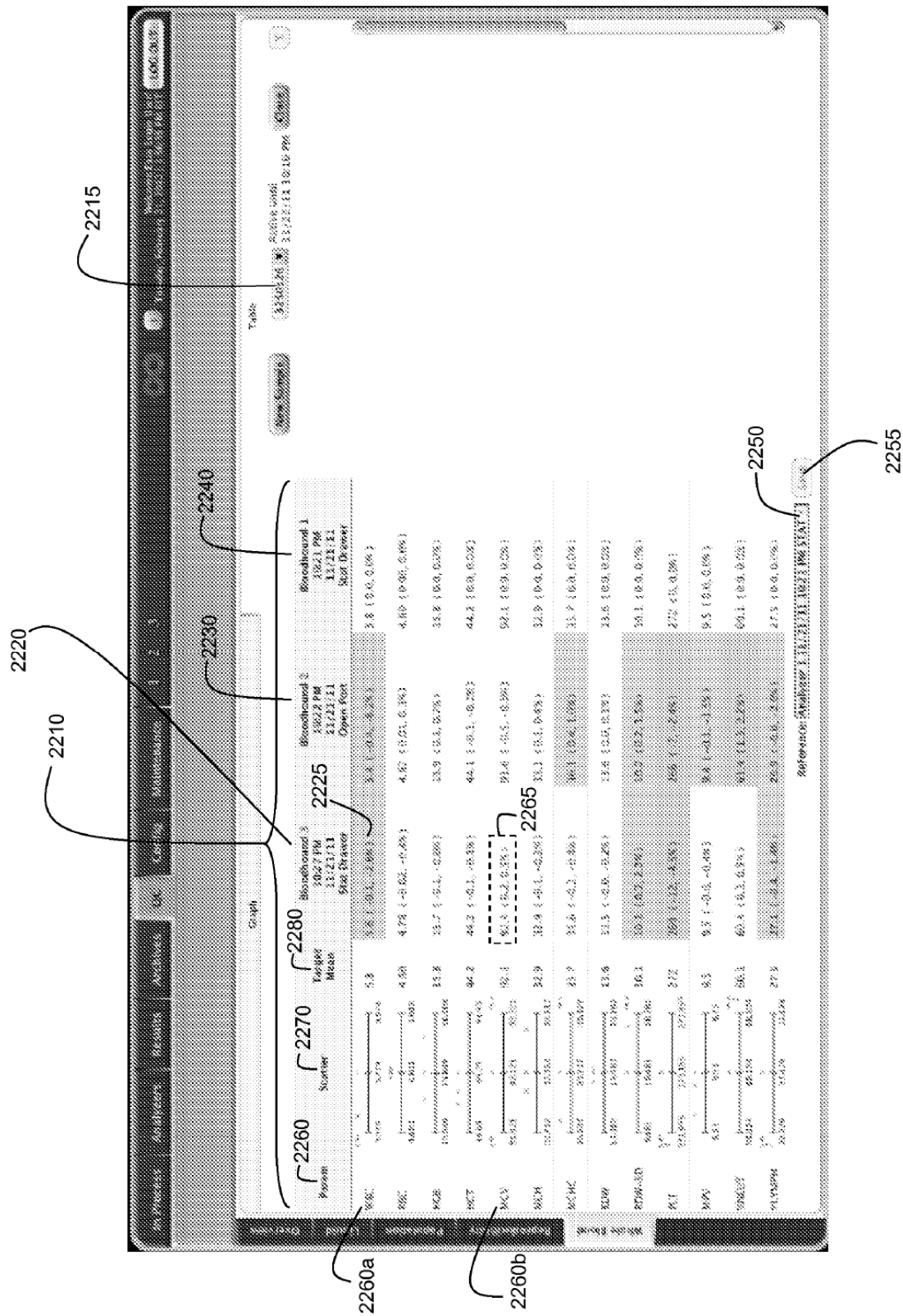


FIG. 3B

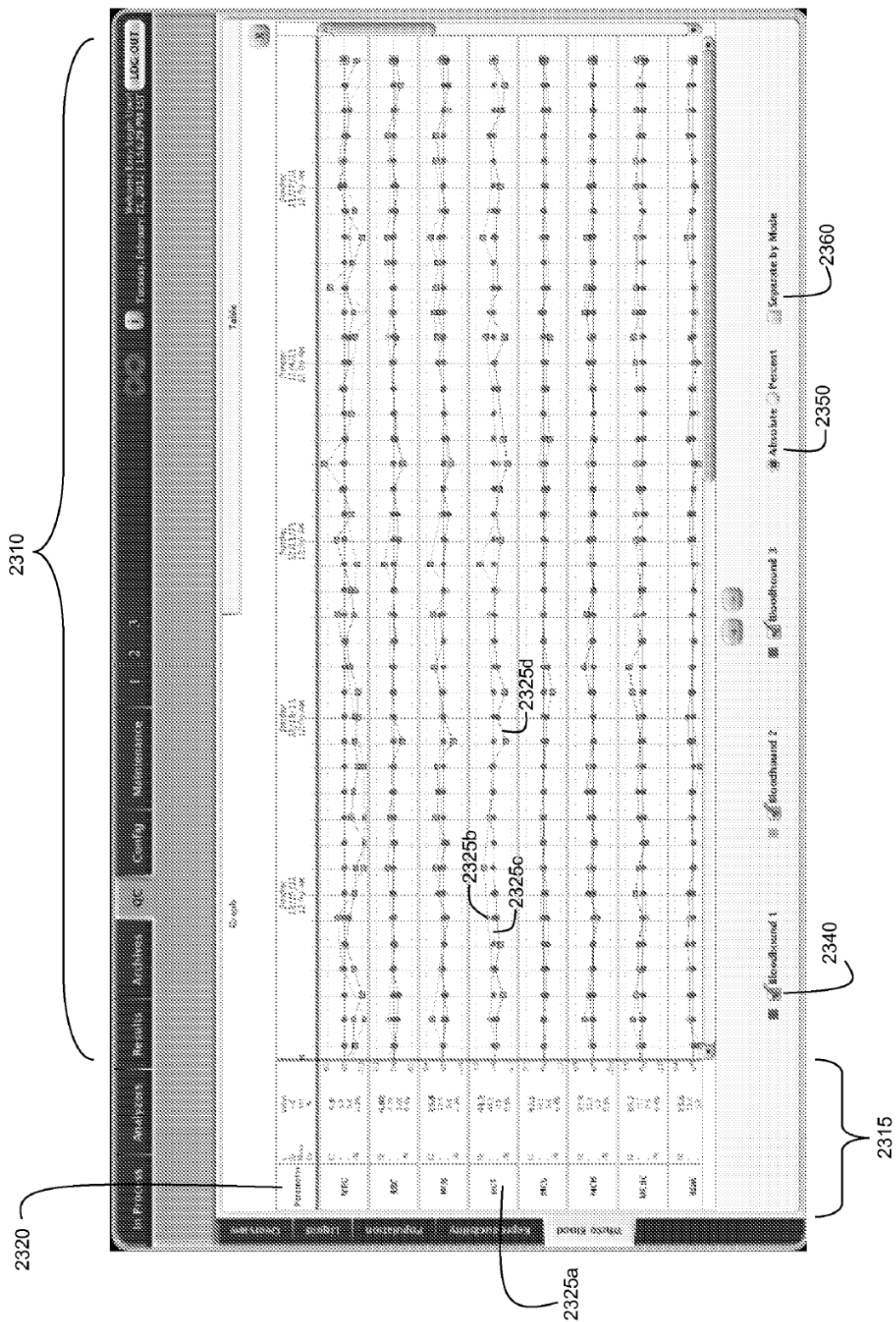


FIG. 4



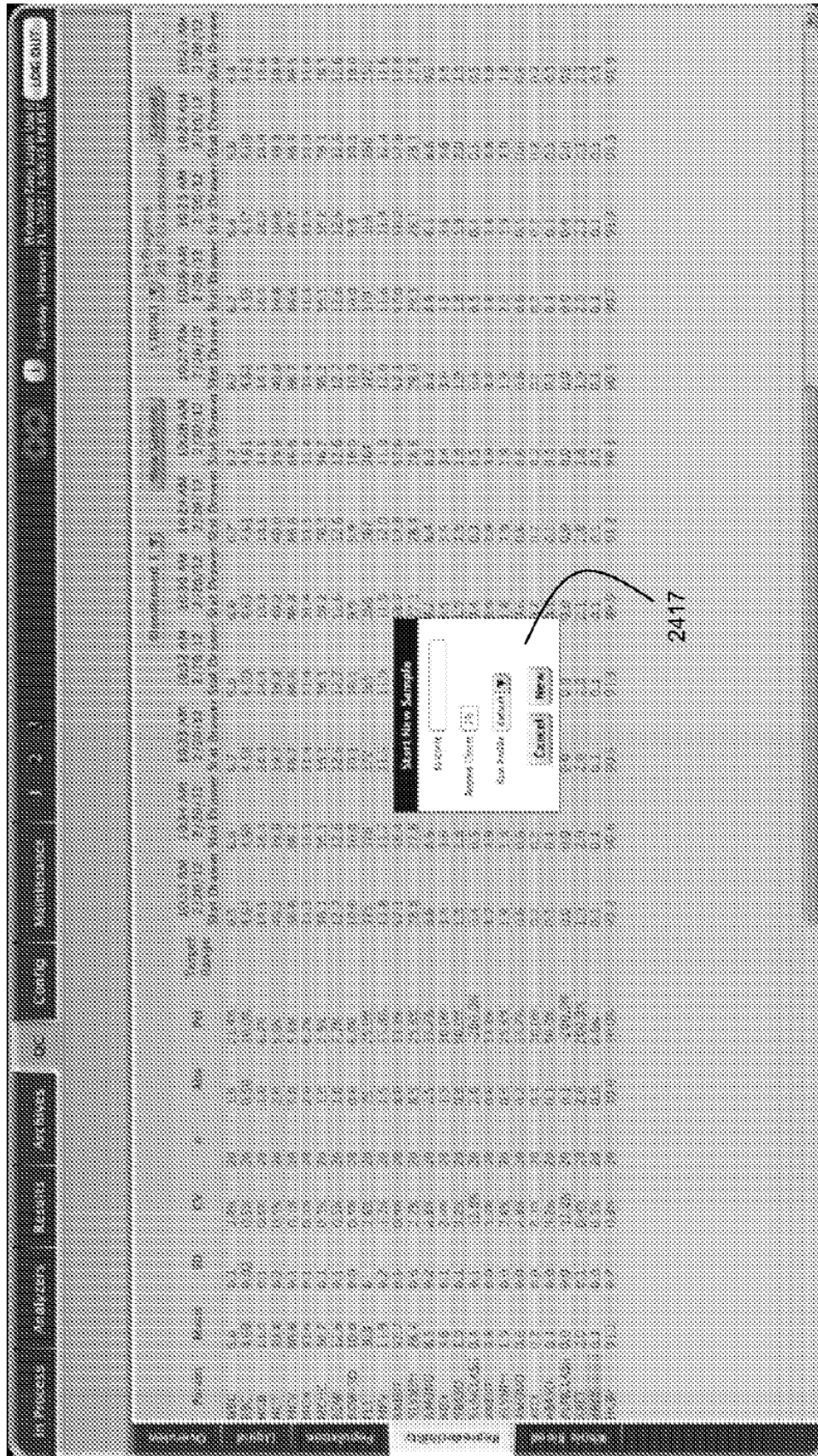


FIG. 5B

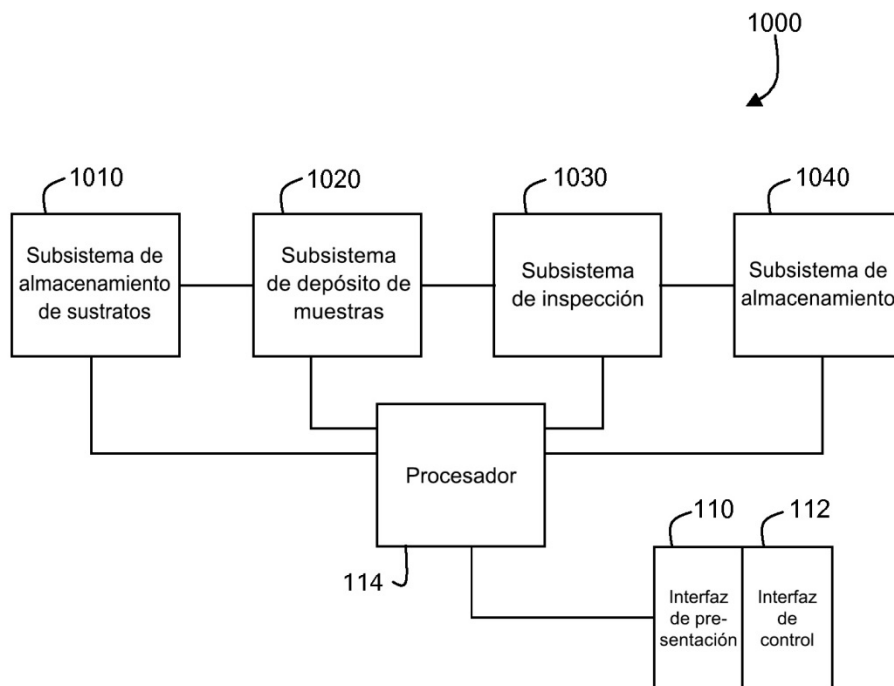


FIG. 6

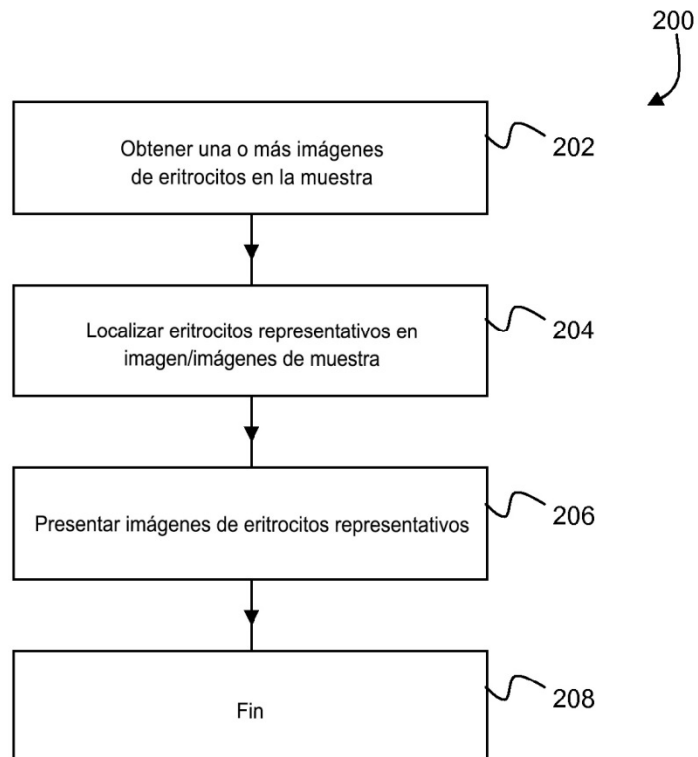


FIG. 7

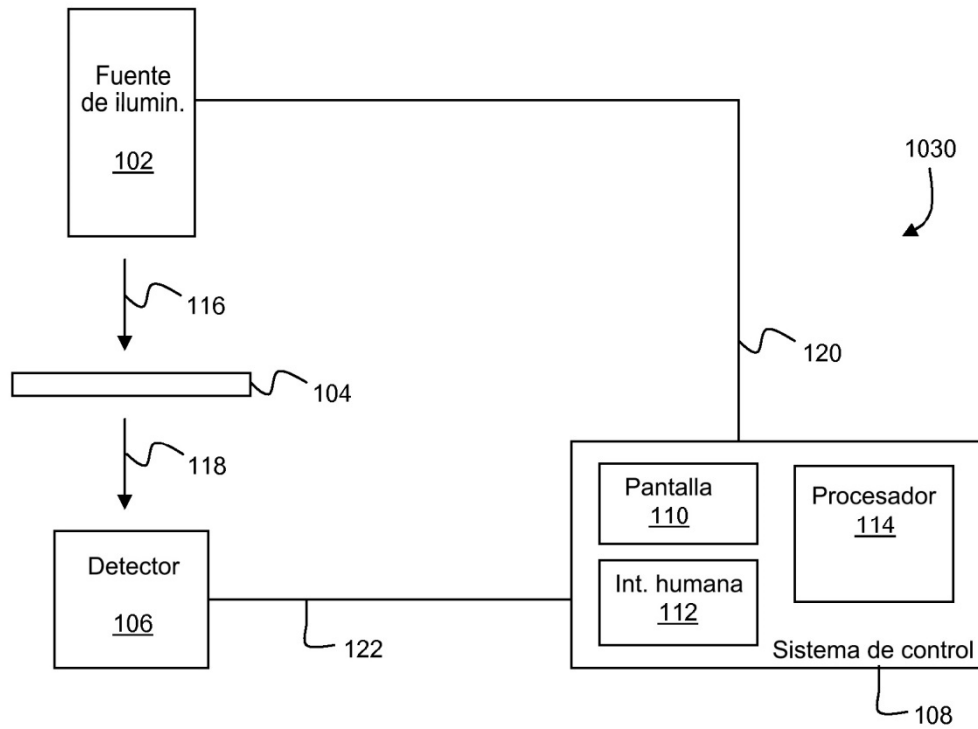


FIG. 8

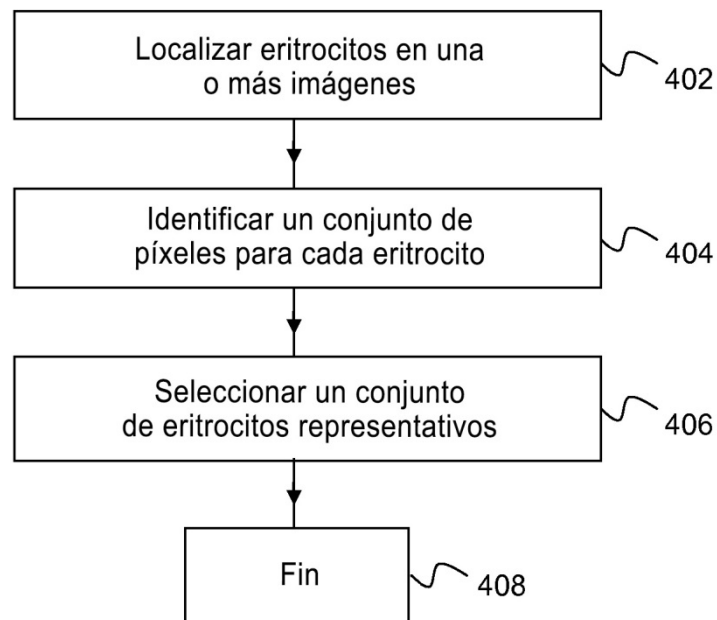


FIG. 9

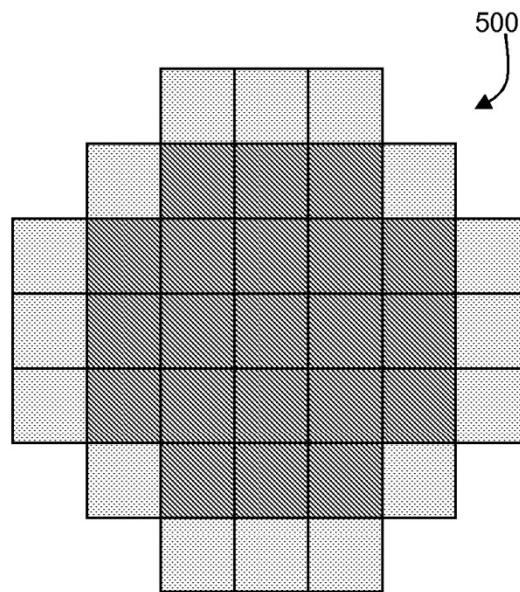


FIG. 10

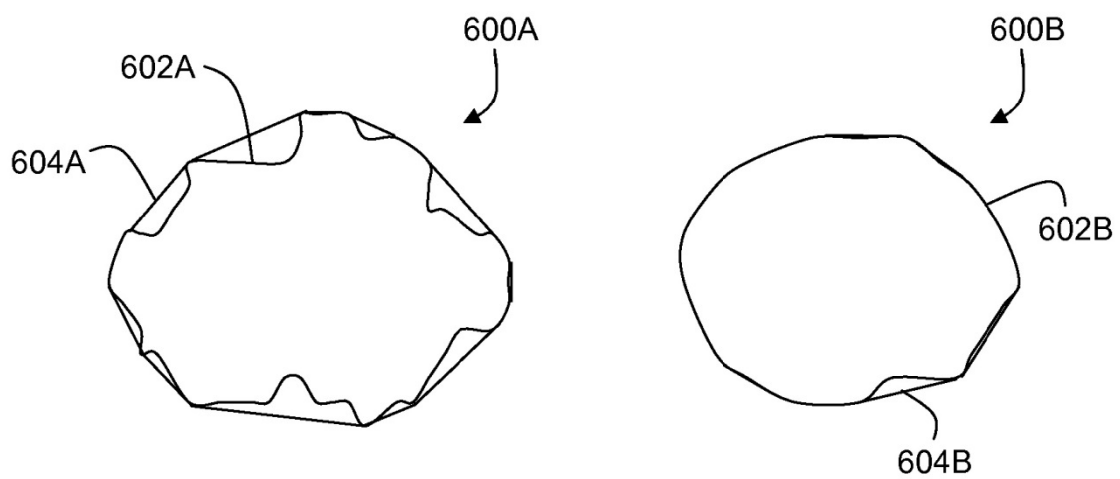


FIG. 11

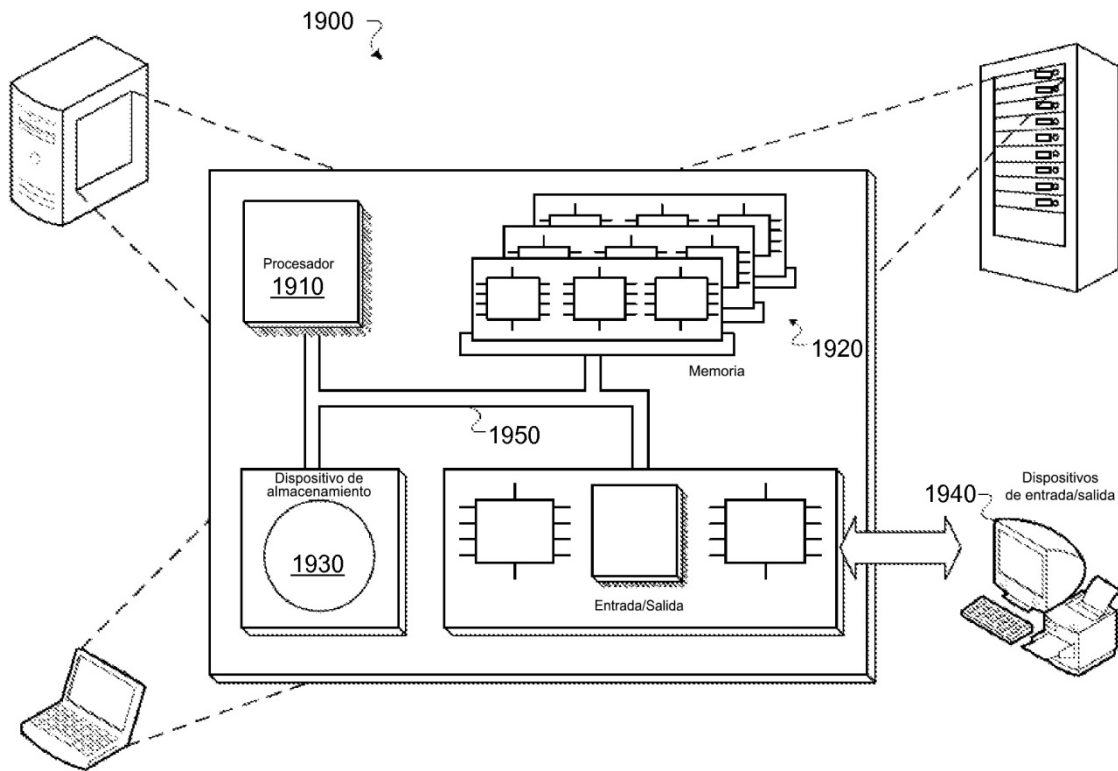


FIG. 12