

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 791**

51 Int. Cl.:

G01N 15/14 (2006.01)

G01N 15/00 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

G06T 7/00 (2007.01)

G06T 7/136 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012** **PCT/US2012/042972**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012** **WO12174542**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012** **E 12732906 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021** **EP 2721392**

54 Título: **Sistema y procedimiento de visualización y revisión de muestras**

30 Prioridad:

17.06.2011 US 201161498456 P

22.07.2011 US 201161510614 P

22.07.2011 US 201161510696 P

22.07.2011 US 201161510710 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2021

73 Titular/es:

ROCHE DIAGNOSTICS HEMATOLOGY, INC.
(100.0%)

9115 Hague Rd
Indianapolis IN 46250, US

72 Inventor/es:

ZAHNISER, DAVID;
ZAHNISER, MICHAEL y
YIE, ADAM

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 882 791 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

Sistema y procedimiento de visualización y revisión de muestras

5 Campo técnico

Esta divulgación se refiere a la organización y presentación de información, incluyendo la visualización de imágenes de muestras.

10 Antecedentes

El proceso de análisis de muestras de sangre se complica por la detección de anomalías asociadas a muestras individuales. Cuando se detectan dichas anomalías en una muestra particular, típicamente la muestra se envía para que un técnico capacitado la revise manualmente. El técnico prepara un frotis adecuado a partir de la muestra e intenta, a través de una inspección visual selectiva de las células bajo un microscopio, determinar la naturaleza y extensión de las anomalías presentes y, en algunos casos, diagnosticar la afección de un paciente en base a las observaciones.

El documento US2010/169811 A1 divulga un aparato de visualización de imágenes de células que comprende un obtenedor de valores de parámetros para obtener valores de parámetros de características en base a una pluralidad de imágenes de células obtenidas mediante formación de imágenes de una muestra que incluye la pluralidad de células, en el que cada uno de los valores de parámetros de características indica respectivamente una característica de cada una de las células; un determinador de tipo para determinar los tipos de las células en base a los valores de parámetros de características obtenidos por el obtenedor de valores de parámetros; una pantalla; y un controlador de pantalla para controlar la pantalla para visualizar las imágenes de células en una secuencia en base a los tipos de células obtenidos por el determinador de tipo y los valores de parámetros de características obtenidos por el obtenedor de valores de parámetros.

El documento EP 0 693 679 A1 divulga un sistema automático de clasificación de imágenes de partículas que tiene una función de recogida de imágenes de partículas (22) de una muestra líquida (23) y de clasificación automática de las imágenes de acuerdo con un criterio predeterminado, y una función de clasificación adicional de las imágenes clasificadas automáticamente de acuerdo con un criterio predeterminado diferente.

El documento EP 0 549 905 A1 divulga un procedimiento y un aparato para analizar automáticamente objetos celulares en una muestra teñida para potenciar los constituyentes seleccionados de los objetos celulares.

Sumario

Los procedimientos convencionales para evaluar los constituyentes celulares de muestras de sangre son cualitativos y están sujetos a errores de interpretación y sesgos subjetivos de los técnicos humanos que examinan las muestras. Típicamente, las muestras de sangre se someten a una inspección inicial para determinar si las células de una muestra particular presentan alguna anomalía. Si se detectan dichas anomalías en una muestra, la muestra se marca para una inspección adicional. Durante la inspección posterior, un técnico examina una serie de células en la muestra bajo un microscopio en orden aleatorio, tomando nota de diversos rasgos característicos de las células observadas. A continuación, el técnico realiza juicios subjetivos con respecto al nivel de diversas anomalías en la muestra. Dichos juicios subjetivos pueden dar lugar a un análisis adicional de la muestra, a diagnósticos basados en las anomalías observadas o a la asignación de la muestra como "normal" (y, por tanto, marcada por error).

Desafortunadamente, los procedimientos convencionales de inspección de muestras se realizan típicamente de manera selectiva, en la que un técnico selecciona y visualiza al azar diversas células individuales dentro de una muestra, haciendo que la evaluación comparativa sistemática de múltiples células dentro de una muestra sea una tarea difícil. Esta divulgación presenta procedimientos y sistemas para visualizar información derivada de múltiples células de una muestra de sangre de manera organizada y sistemática para permitir que un técnico evalúe de manera rápida y con exactitud la variabilidad de varias propiedades celulares dentro de una muestra de sangre. En particular, los procedimientos y sistemas divulgados en el presente documento permiten la clasificación seleccionable por el usuario de un gran número de imágenes de células individuales dentro de una única muestra. Las imágenes celulares se pueden clasificar por criterios tales como tamaño, oscuridad, redondez y uniformidad de la membrana. Cada uno de estos parámetros se puede determinar cuantitativamente para las células individuales. Al clasificar las imágenes de células de acuerdo con estos criterios, se puede simplificar en gran medida la tarea del técnico de realizar juicios con respecto a los niveles de anomalía en una muestra de sangre y se pueden reducir los efectos de subjetividad y sesgos humanos.

La presente divulgación se refiere a un procedimiento de visualización de imágenes de células de una muestra, como se define en la reivindicación 1 adjunta.

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

5 Cada imagen de la primera matriz de imágenes se puede visualizar como un control seleccionable por el usuario. Cada control seleccionable por el usuario se puede configurar de modo que, cuando se activa, se visualiza información acerca de la célula correspondiente de la muestra.

10 Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un volumen celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un tamaño celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir una densidad óptica de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir una conformación de cada una de las células.

15 El procedimiento incluye determinar valores de una segunda propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes y clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes en base a los valores de la segunda propiedad. Los valores de la segunda propiedad pueden incluir un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células. Los valores de la segunda propiedad pueden incluir un volumen celular de cada una de las células. Los valores de la segunda propiedad pueden incluir un tamaño celular de cada una de las células. Los valores de la segunda una propiedad pueden incluir una densidad óptica de cada una de las células. Los valores de la segunda propiedad pueden incluir una conformación de cada una de las células.

25 El procedimiento puede incluir la detección de una afección de enfermedad de un paciente en base a al menos una de la primera matriz de imágenes y la segunda matriz de imágenes.

30 El procedimiento puede incluir analizar la pluralidad de imágenes para identificar inclusiones en las células, en el que la segunda propiedad es una propiedad relacionada con las inclusiones. La propiedad relacionada con las inclusiones puede incluir al menos uno de un tamaño de las inclusiones, una conformación de las inclusiones y un número de inclusiones.

El procedimiento puede incluir activar un control en un dispositivo de visualización en el que se visualiza la segunda matriz de imágenes para proporcionar una evaluación de la muestra en base a la segunda matriz de imágenes.

35 El procedimiento incluye: para cada una de la pluralidad de imágenes, identificar un conjunto de píxeles asociados a la célula correspondiente a la imagen; determinar una localización de referencia para cada una de las células en base al conjunto de píxeles; y disponer la pluralidad de imágenes de la primera matriz de imágenes de modo que la localización de referencia para cada célula en la primera matriz de imágenes esté igualmente espaciada de las localizaciones de referencia para las células contiguas en la primera matriz de imágenes.

45 El procedimiento puede incluir, para cada una de la pluralidad de imágenes, identificar un conjunto de píxeles de fondo en la imagen que no se corresponde con la célula asociada a la imagen, donde visualizar la primera matriz de imágenes incluye, para cada una de la pluralidad de imágenes, asignar un color a cada miembro del conjunto de píxeles de fondo, y donde el color se asigna en base al valor de la al menos una propiedad para la célula asociada a la imagen.

50 El procedimiento puede incluir visualizar la primera matriz de imágenes y una pluralidad de controles seleccionables por el usuario en un dispositivo de visualización, donde cada uno de los controles seleccionables por el usuario corresponde a una propiedad diferente de las células, y clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes cuando se activa uno de la pluralidad de controles seleccionables por el usuario, donde la segunda propiedad es la propiedad que corresponde al control activado.

55 Los modos de realización del procedimiento también pueden incluir cualquiera de las otras etapas y rasgos característicos divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

La presente divulgación también se refiere a un sistema para la inspección visual de eritrocitos como se define en la reivindicación 11 adjunta.

60 Los modos de realización del sistema pueden incluir uno cualquiera o más de los siguientes rasgos característicos.

65 El dispositivo de visualización se puede configurar para visualizar cada imagen de la primera matriz de imágenes como un control seleccionable por el usuario. El procesador electrónico se puede configurar de modo que, cuando se activa uno de los controles seleccionables por el usuario, el procesador electrónico muestra información acerca de la célula correspondiente al control activado en el dispositivo de visualización.

Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un volumen celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir al menos un miembro del grupo que consiste en un tamaño celular de cada una de las células, una densidad óptica de cada una de las células y una conformación de cada una de las células.

El procesador electrónico se configura para determinar valores de una segunda propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes y clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes en base a los valores de la segunda propiedad. El procesador electrónico se puede configurar para visualizar una pluralidad de controles seleccionables por el usuario en un dispositivo de visualización, donde cada uno de los controles seleccionables por el usuario corresponde a una propiedad diferente de las células, y clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes cuando se activa uno de la pluralidad de controles seleccionables por el usuario, donde la segunda propiedad es la propiedad que corresponde al control activado.

El procesador electrónico se puede configurar para analizar la pluralidad de imágenes para identificar inclusiones en las células, donde la segunda propiedad es una propiedad relacionada con las inclusiones e incluye al menos una de un tamaño de las inclusiones, una conformación de las inclusiones y un número de inclusiones.

El procesador electrónico se configura para: para cada una de la pluralidad de imágenes, identificar un conjunto de píxeles asociados a la célula correspondiente a la imagen; determinar una localización de referencia para cada una de las células en base al conjunto de píxeles; y visualizar la pluralidad de imágenes de la primera matriz de imágenes en el dispositivo de visualización de modo que la localización de referencia para cada célula en la primera matriz de imágenes esté igualmente espaciada de las localizaciones de referencia para células contiguas en la primera matriz de imágenes.

Para cada una de la pluralidad de imágenes, el procesador electrónico se puede configurar para identificar un conjunto de píxeles de fondo en la imagen que no se corresponde con la célula asociada a la imagen, y visualizar la imagen de la primera matriz de imágenes asignando un color a cada miembro del conjunto de píxeles de fondo, donde el color se asigna en base al valor de la al menos una propiedad para la célula asociada a la imagen.

Ejemplos del sistema pueden incluir cualquiera de las otras etapas o rasgos característicos divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador, que tiene instrucciones legibles por ordenador codificadas en el mismo que, cuando son ejecutadas por un procesador, hacen que el procesador: (a) obtenga una pluralidad de imágenes de células de una muestra, donde cada imagen corresponde a una diferente de las células de la muestra; (b) determine valores de al menos una propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes; (c) disponga la pluralidad de imágenes para formar una primera matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la primera matriz de imágenes en base a los valores de la al menos una propiedad; y (d) muestre la primera matriz de imágenes, donde la muestra incluye sangre y las células comprenden eritrocitos.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del dispositivo de almacenamiento pueden incluir uno cualquiera o más de las etapas o rasgos característicos divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para visualizar imágenes de células de una muestra, que incluye: (a) obtener una pluralidad de imágenes de células de la muestra, donde cada imagen corresponde a una de las células de la muestra; (b) determinar valores de al menos una propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes; (c) disponer la pluralidad de imágenes al azar para formar una primera matriz de imágenes; (d) visualizar la primera matriz de imágenes; (e) disponer la pluralidad de imágenes para formar una segunda matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la segunda matriz de imágenes en base a los valores de la al menos una propiedad; y (f) visualizar la segunda matriz de imágenes.

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

La muestra puede incluir sangre y las células pueden incluir eritrocitos. La muestra puede incluir sangre y las células pueden incluir plaquetas.

Cada imagen de la segunda matriz de imágenes se puede visualizar como un control seleccionable por el usuario. Cada control seleccionable por el usuario se puede configurar de modo que, cuando se activa, se visualiza información acerca de la célula correspondiente de la muestra.

Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un volumen celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un tamaño celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir una densidad óptica de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir una conformación de cada una de las células.

El procedimiento puede incluir, para cada una de la pluralidad de imágenes, identificar un conjunto de píxeles de fondo en la imagen que no se corresponde con la célula asociada a la imagen, donde visualizar la segunda matriz de imágenes incluye, para cada una de la pluralidad de imágenes, asignar un color a cada miembro del conjunto de píxeles de fondo, y donde el color se asigna en base al valor de la al menos una propiedad para la célula asociada a la imagen.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento también pueden incluir cualquiera de las otras etapas o rasgos característicos divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un sistema para la inspección visual de las células, que incluye: (a) una fuente de luz configurada para iluminar células en una muestra; (b) un detector configurado para obtener una pluralidad de imágenes de las células, donde cada imagen corresponde a una de las células de la muestra; (c) un dispositivo de visualización configurado para visualizar imágenes de las células; y (d) un procesador electrónico configurado para: (i) determinar valores de al menos una propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes; (ii) disponer la pluralidad de imágenes al azar para formar una primera matriz de imágenes; (iii) visualizar la primera matriz de imágenes; (iv) disponer la pluralidad de imágenes para formar una segunda matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la segunda matriz de imágenes en base a los valores de la al menos una propiedad; y (v) visualizar la segunda matriz de imágenes en el dispositivo de visualización.

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

El dispositivo de visualización se puede configurar para visualizar cada imagen de la segunda matriz de imágenes como un control seleccionable por el usuario. El procesador electrónico se puede configurar de modo que, cuando se activa uno de los controles seleccionables por el usuario, el procesador electrónico muestra información acerca de la célula correspondiente al control activado en el dispositivo de visualización.

Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir un volumen celular de cada una de las células. Los valores de la al menos una propiedad pueden incluir al menos un miembro del grupo que consiste en un tamaño celular de cada una de las células, una densidad óptica de cada una de las células y una conformación de cada una de las células.

El procesador electrónico se puede configurar para analizar la pluralidad de imágenes para identificar inclusiones en las células, donde la al menos una propiedad es una propiedad relacionada con las inclusiones e incluye al menos una de un tamaño de las inclusiones, una conformación de las inclusiones y un número de inclusiones.

Para cada una de la pluralidad de imágenes, el procesador electrónico se puede configurar para identificar un conjunto de píxeles de fondo en la imagen que no se corresponde con la célula asociada a la imagen, y visualizar la imagen de la segunda matriz de imágenes asignando un color a cada miembro del conjunto de píxeles de fondo, donde el color se asigna en base al valor de la al menos una propiedad para la célula asociada a la imagen.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del sistema también pueden incluir cualquiera de las otras etapas o rasgos característicos divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para visualizar imágenes de células de una muestra, incluyendo el procedimiento: (a) obtener una pluralidad de imágenes de células de la muestra, donde cada imagen corresponde a una diferente de las células de la muestra; (b) disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la matriz de acuerdo con al menos una propiedad para cada una de las células derivadas de la pluralidad de imágenes; y (c) visualizar la matriz ordenada de imágenes de células en una interfaz de usuario, donde cada imagen de célula se visualiza como un control seleccionable por el usuario y se configura para que, cuando el usuario lo activa, la información acerca de la célula correspondiente de la muestra se muestre al usuario.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento pueden incluir uno cualquiera o

más de los siguientes rasgos característicos.

- 5 La muestra puede incluir sangre y las células pueden incluir eritrocitos. Cada imagen puede incluir una única célula de la muestra. La al menos una propiedad puede incluir un tamaño de las células. El procedimiento puede incluir determinar el tamaño de las células calculando un área o un volumen de cada una de las células. El procedimiento puede incluir determinar el tamaño de las células calculando una dimensión máxima de cada una de las células.
- 10 La al menos una propiedad puede incluir una densidad óptica de las células. El procedimiento puede incluir determinar la densidad óptica de las células calculando una suma de densidades ópticas de cada miembro de un conjunto de píxeles que corresponde a cada una de las células. El procedimiento puede incluir determinar la densidad óptica de las células calculando una densidad óptica media para cada célula en base a un conjunto de píxeles que corresponden a la célula.
- 15 La al menos una propiedad puede incluir una conformación de las células. El procedimiento puede incluir determinar la conformación de las células calculando, para cada una de las células, un área y un perímetro, y determinando un valor de una proporción entre un cuadrado del perímetro y el área.
- 20 La al menos una propiedad puede incluir una uniformidad de un perímetro de cada una de las células. El procedimiento puede incluir determinar la uniformidad del perímetro de cada célula mediante la construcción de una envolvente convexa para cada célula en base a un conjunto de píxeles limítrofes asociados a la célula.
- 25 El procedimiento puede incluir establecer un valor umbral de la al menos una propiedad y visualizar una fracción de las células para la que un valor de la propiedad es menor o mayor que el valor umbral.
- La al menos una propiedad puede incluir información acerca de inclusiones dentro de las células. La información acerca de inclusiones en las células puede incluir información acerca de al menos uno de un tamaño y una conformación de las inclusiones dentro de las células.
- 30 El procedimiento puede incluir identificar regiones de fondo asociadas a cada una de las imágenes de células y aplicar un color a cada una de las regiones de fondo, donde el color aplicado a la región de fondo de cada imagen de célula corresponde al valor de la al menos una propiedad para la célula en relación con los valores máximo y mínimo de la al menos una propiedad entre todas las células de la matriz.
- 35 La matriz ordenada puede incluir una disposición rectangular bidimensional de imágenes de células. La matriz ordenada puede incluir una disposición radial de imágenes de células, donde un desplazamiento de cada imagen de célula con respecto a un centro de la disposición radial es proporcional a una diferencia entre un valor medio de la al menos una propiedad entre todas las células de la matriz y un valor de la al menos una propiedad de la célula correspondiente a la imagen.
- 40 Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los rasgos característicos precedentes, en cualquier combinación, según sea apropiado.
- 45 En otro aspecto, la divulgación presenta un sistema para la inspección visual de eritrocitos, que incluye: (a) un detector configurado para obtener una pluralidad de imágenes de eritrocitos en una muestra de sangre, donde cada imagen corresponde a una diferente de las células de la muestra; (b) un procesador electrónico configurado para determinar un valor de al menos una propiedad para cada uno de los eritrocitos de la pluralidad de imágenes, y disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la matriz de acuerdo con el valor de la al menos una propiedad; y (c) una interfaz configurada para visualizar la matriz ordenada de imágenes de células como controles seleccionables por el usuario, donde la interfaz se configura de modo que, cuando un usuario activa un control de imágenes de células, la interfaz muestra información acerca de la célula correspondiente de la muestra.
- 50
- 55 Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del sistema pueden incluir uno o más de los siguientes rasgos característicos.
- La interfaz puede incluir un control configurado para seleccionar la al menos una propiedad de acuerdo con la cual se ordenan las imágenes en la matriz. La al menos una propiedad puede incluir un tamaño o un volumen de las células, una densidad óptica de las células, una conformación de las células y/o una uniformidad de un perímetro de cada una de las células.
- 60
- La interfaz puede incluir un control configurado para seleccionar un valor umbral de la al menos una propiedad. La al menos una propiedad puede incluir información acerca de inclusiones dentro de las células, incluyendo la información al menos uno de un tamaño y una conformación de las inclusiones dentro de las células.
- 65

La interfaz se puede configurar para visualizar la matriz ordenada como una disposición rectangular bidimensional de imágenes de células. La interfaz se puede configurar para visualizar la matriz ordenada como una disposición radial de imágenes de células, donde un desplazamiento de cada imagen de célula con respecto a un centro de la disposición radial es proporcional a una diferencia entre un valor medio de la al menos una propiedad entre todas las células de la matriz y un valor de la al menos una propiedad de la célula correspondiente a la imagen.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del sistema también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los rasgos característicos precedentes, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para evaluar una muestra de sangre, incluyendo el procedimiento: (a) obtener una pluralidad de imágenes de la muestra, donde cada una de las imágenes corresponde a un único eritrocito de la muestra; (b) calcular una propiedad para cada eritrocito en base a la imagen de esa célula; (c) disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes y visualizar la matriz en un dispositivo de visualización; activar un primer control en el dispositivo de visualización para reordenar las imágenes en la matriz, donde las imágenes se reordenan en base a la propiedad calculada; y (d) activar un segundo control en el dispositivo de visualización para proporcionar una evaluación de la muestra en base a la matriz reordenada de imágenes.

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

La propiedad puede incluir un tamaño del eritrocito. El procedimiento puede incluir determinar el tamaño del eritrocito calculando un área o un volumen de la célula. El procedimiento puede incluir determinar el tamaño del eritrocito calculando una dimensión máxima de la célula.

La propiedad puede incluir una densidad óptica del eritrocito. El procedimiento puede incluir determinar la densidad óptica del eritrocito calculando una suma de densidades ópticas de cada miembro de un conjunto de píxeles que corresponde a la célula. El procedimiento puede incluir determinar la densidad óptica del eritrocito calculando una densidad óptica media en base a un conjunto de píxeles que corresponde a la célula.

La propiedad puede incluir una conformación del eritrocito. El procedimiento puede incluir determinar la conformación del eritrocito calculando un área y un perímetro de la célula, y determinando un valor de una proporción entre un cuadrado del perímetro y el área.

La propiedad puede incluir una uniformidad de un perímetro del eritrocito. El procedimiento puede incluir determinar la uniformidad del perímetro del eritrocito mediante la construcción de una envolvente convexa para la célula en base a un conjunto de píxeles limítrofes asociados a la célula.

El procedimiento puede incluir establecer un valor umbral de la propiedad y visualizar una fracción de los eritrocitos para la que un valor de la propiedad es menor o mayor que el valor umbral.

La propiedad puede incluir información acerca de inclusiones dentro del eritrocito.

El procedimiento puede incluir identificar regiones de fondo asociadas a cada una de las células de la matriz y aplicar un color a cada una de las regiones de fondo, donde el color aplicado a la región de fondo para cada célula corresponde al valor de la propiedad para la célula en relación con los valores máximo y mínimo de la propiedad entre todas las células de la matriz.

La matriz puede incluir una disposición radial de imágenes de eritrocitos, donde un desplazamiento de cada imagen de célula con respecto a un centro de la disposición radial es proporcional a una diferencia entre un valor medio de la propiedad entre todas las células de la matriz y el valor de la propiedad de la célula correspondiente a la imagen.

La activación del segundo control puede incluir seleccionar una porción del control para indicar que un paciente correspondiente a la muestra de sangre no tiene una afección de enfermedad. La activación del segundo control puede incluir seleccionar una porción del control para indicar la presencia de una afección de enfermedad en un paciente correspondiente a la muestra de sangre.

La afección de enfermedad puede incluir al menos una de microcitosis, macrocitosis y anisocitosis.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los rasgos característicos precedentes, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un sistema para evaluar una muestra de sangre, que incluye: (a) un detector configurado para obtener una pluralidad de imágenes de la muestra, donde cada una de las imágenes corresponde a un único eritrocito de la muestra; (b) un procesador electrónico configurado para calcular una propiedad para cada eritrocito en base a la imagen de esa célula, y disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes; y (c) una interfaz que incluye: (i) un dispositivo de visualización configurado para visualizar la matriz de imágenes; (ii) un primer control configurado de modo que, cuando se activa el primer control, el procesador electrónico reordena las imágenes en la matriz en base a la propiedad calculada; y (iii) un segundo control configurado de modo que, cuando se activa el segundo control, el procesador electrónico registra una evaluación de la muestra en base a la activación.

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

La propiedad puede incluir un tamaño del eritrocito, una densidad óptica del eritrocito, una conformación del eritrocito, una uniformidad de un perímetro del eritrocito y/o información acerca de inclusiones dentro del eritrocito. La interfaz puede incluir un tercer control configurado para seleccionar un valor umbral de la propiedad.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del sistema también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los rasgos característicos precedentes, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En un aspecto adicional, la divulgación presenta un procedimiento para detectar una afección de enfermedad en un paciente, incluyendo el procedimiento: (a) formar una primera matriz de imágenes, correspondiendo cada imagen a un eritrocito de una muestra de sangre extraída del paciente; (b) clasificar la primera matriz de imágenes para formar una segunda matriz de imágenes, donde las imágenes de la segunda matriz se ordenan en base a una propiedad de los eritrocitos determinada a partir de las imágenes; y (c) detectar la afección de enfermedad en base a la segunda matriz de imágenes.

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

La propiedad puede incluir al menos uno de un tamaño, una densidad óptica, una conformación y una uniformidad de los eritrocitos. El procedimiento puede incluir establecer un valor umbral de la propiedad y visualizar una fracción de las células para la que un valor de la propiedad es menor o mayor que el valor umbral. La afección de enfermedad puede incluir al menos una de microcitosis, macrocitosis y anisocitosis.

La propiedad puede incluir información acerca de inclusiones dentro de las células, incluyendo la información acerca de inclusiones información acerca de al menos uno de un tamaño y una conformación de las inclusiones dentro de las células.

El procedimiento puede incluir identificar regiones de fondo asociadas a cada una de las imágenes y aplicar un color a cada una de las regiones de fondo, donde el color aplicado a la región de fondo de cada imagen corresponde al valor de la propiedad para la célula correspondiente en relación a los valores máximo y mínimo de la al menos una propiedad entre todas las células que corresponden a las imágenes.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los rasgos característicos precedentes, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para evaluar inclusiones en eritrocitos, incluyendo el procedimiento: (a) obtener una pluralidad de imágenes de la muestra, donde cada una de las imágenes corresponde a un único eritrocito de la muestra; (b) analizar las imágenes para identificar inclusiones en las células; (c) disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes y visualizar la matriz en un dispositivo de visualización; (d) activar un primer control en el dispositivo de visualización para reordenar las imágenes en la matriz, donde las imágenes se reordenan en base a una propiedad relacionada con las inclusiones; y (e) activar un segundo control en el dispositivo de visualización para proporcionar una evaluación de las inclusiones en base a la matriz reordenada de imágenes.

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento pueden incluir cualquiera de los rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados, en cualquier combinación, según sea apropiado.

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para visualizar imágenes de células de una muestra, incluyendo el procedimiento: (a) obtener una imagen de muestra, donde la imagen de muestra incluye múltiples eritrocitos; (b) identificar un conjunto de píxeles asociados a cada una de las células, formando cada conjunto de píxeles una imagen de célula; (c) determinar una localización de referencia para cada célula en base al conjunto

de píxeles; y (d) disponer las imágenes de células para formar una matriz de imágenes, donde la disposición de las imágenes de células incluye situar las imágenes de células de modo que la localización de referencia para cada célula en la matriz esté igualmente espaciada de las localizaciones de referencia para las células contiguas en la matriz.

5

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento pueden incluir cualquiera de los rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados, en cualquier combinación, según sea apropiado.

10

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para evaluar una muestra de sangre, incluyendo el procedimiento: (a) obtener una pluralidad de imágenes de la muestra, donde cada una de las imágenes corresponde a un único eritrocito en la muestra; (b) calcular una propiedad para cada célula en base a la imagen de esa célula; (c) disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la matriz en base a la propiedad calculada; (d) identificar las regiones de fondo asociadas a cada célula; y (e) visualizar la matriz de imágenes, donde visualizar la matriz de imágenes incluye, para cada célula que tenga una región de fondo, asignar un color a la región de fondo en base a un valor de la propiedad para la célula.

15

20

Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento pueden incluir cualquiera de los rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados, en cualquier combinación, según sea apropiado.

25

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para visualizar imágenes de células de una muestra, incluyendo el procedimiento: (a) obtener una pluralidad de imágenes de células de la muestra, donde cada imagen corresponde a una diferente de las células de la muestra; (b) disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la matriz de acuerdo con al menos una propiedad para cada una de las células derivadas de la pluralidad de imágenes; y (c) visualizar la matriz ordenada de imágenes, en la que la muestra incluye sangre y las células incluyen eritrocitos.

30

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

Cada imagen puede incluir una única célula de la muestra.

35

La al menos una propiedad puede incluir un tamaño de las células. El procedimiento puede incluir determinar el tamaño de las células calculando un área o un volumen de cada una de las células. El procedimiento puede incluir determinar el tamaño de las células calculando una dimensión máxima de cada una de las células.

40

La al menos una propiedad incluye una densidad óptica de las células. El procedimiento puede incluir determinar la densidad óptica de las células calculando una suma de densidades ópticas de cada miembro de un conjunto de píxeles que corresponde a cada una de las células. El procedimiento puede incluir determinar la densidad óptica de las células calculando una densidad óptica media para cada célula en base a un conjunto de píxeles que corresponden a la célula.

45

La al menos una propiedad puede incluir una conformación de las células. El procedimiento puede incluir determinar la conformación de las células calculando, para cada una de las células, un área y un perímetro, y determinando un valor de una proporción entre un cuadrado del perímetro y el área.

50

La al menos una propiedad puede incluir una uniformidad de un perímetro de cada una de las células. El procedimiento puede incluir determinar la uniformidad del perímetro de cada célula mediante la construcción de una envolvente convexa para cada célula en base a un conjunto de píxeles limítrofes asociados a la célula.

55

El procedimiento puede incluir establecer un valor umbral de la al menos una propiedad y visualizar una fracción de las células para la que un valor de la propiedad es menor o mayor que el valor umbral.

60

La al menos una propiedad puede incluir información acerca de inclusiones dentro de las células. La información acerca de inclusiones en las células puede incluir información acerca de al menos uno de un tamaño y una conformación de las inclusiones dentro de las células.

65

El procedimiento puede incluir identificar regiones de fondo asociadas a cada una de las imágenes de células y aplicar un color a cada una de las regiones de fondo, donde el color aplicado a la región de fondo de cada imagen de célula corresponde al valor de la al menos una propiedad para la célula en relación con los valores máximo y mínimo de la al menos una propiedad entre todas las células de la matriz.

La matriz ordenada puede incluir una disposición rectangular bidimensional de imágenes de células. La matriz ordenada puede incluir una disposición radial de imágenes de células, donde un desplazamiento de cada imagen

de célula con respecto a un centro de la disposición radial es proporcional a una diferencia entre un valor medio de la al menos una propiedad entre todas las células de la matriz y un valor de la al menos una propiedad de la célula correspondiente a la imagen.

5 Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del procedimiento también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los rasgos característicos precedentes, en cualquier combinación, según sea apropiado.

10 En otro aspecto, la divulgación presenta un sistema para la inspección visual de eritrocitos, incluyendo el sistema: (a) un detector configurado para obtener una pluralidad de imágenes de eritrocitos en una muestra de sangre, donde cada imagen corresponde a una diferente de las células de la muestra; (b) un procesador electrónico configurado para determinar un valor de al menos una propiedad para cada uno de los eritrocitos de la pluralidad de imágenes, y disponer la pluralidad de imágenes para formar una matriz de imágenes, donde las imágenes se ordenan en la matriz de acuerdo con el valor de la al menos una propiedad; y (c) una interfaz configurada para visualizar la matriz ordenada de imágenes.

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

20 La interfaz puede incluir un control configurado para seleccionar la al menos una propiedad de acuerdo con la cual se ordenan las imágenes en la matriz. La al menos una propiedad puede incluir un tamaño o un volumen de las células, una densidad óptica de las células, una conformación de las células, una uniformidad de un perímetro de cada una de las células y/o información acerca de inclusiones dentro de las células, incluyendo la información al menos uno de un tamaño y una conformación de inclusiones dentro de las células. La interfaz puede incluir un control configurado para seleccionar un valor umbral de la al menos una propiedad.

La interfaz se puede configurar para visualizar la matriz ordenada como una disposición rectangular bidimensional de imágenes de células. La interfaz se puede configurar para visualizar la matriz ordenada como una disposición radial de imágenes de células, donde un desplazamiento de cada imagen de célula con respecto a un centro de la disposición radial es proporcional a una diferencia entre un valor medio de la al menos una propiedad entre todas las células de la matriz y un valor de la al menos una propiedad de la célula correspondiente a la imagen.

35 Los ejemplos que no forman parte de la presente invención del sistema también pueden incluir cualquiera de los otros rasgos característicos divulgados en el presente documento, solos o con cualquiera de los rasgos característicos precedentes, 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 entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Aunque procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar 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, incluidas las definiciones. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

45 En otro aspecto, la presente divulgación presenta un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador que se codifica con instrucciones legibles por ordenador. La ejecución de las instrucciones legibles por ordenador mediante un procesador provoca una o más de las siguientes operaciones.

50 Se puede obtener una pluralidad de imágenes de células de una muestra de sangre, en las que cada imagen corresponde a una diferente de las células de la muestra. La pluralidad de imágenes se puede disponer para formar una matriz de imágenes, en la que las imágenes se ordenan en la matriz de acuerdo con al menos una propiedad para cada una de las células derivadas de la pluralidad de imágenes. La matriz ordenada de imágenes de células se puede visualizar en una interfaz de usuario, en la que cada imagen de célula se visualiza como un control seleccionable por el usuario y se configura de modo que, cuando el usuario lo activa, la información acerca de la célula correspondiente de la muestra se muestra al usuario. El tamaño de las células se puede determinar calculando un área o un volumen de cada una de las células. Los valores de densidad óptica de las células se pueden determinar calculando una suma de densidades ópticas de cada miembro de un conjunto de píxeles que corresponde a cada una de las células. Los valores de densidad óptica de las células también se pueden determinar calculando una densidad óptica media para cada célula en base a un conjunto de píxeles que corresponden a la célula. La conformación de las células se puede determinar calculando, para cada una de las células, un área y un perímetro, y determinando un valor de una proporción entre un cuadrado del perímetro y el área. La uniformidad de un perímetro de cada célula se puede determinar mediante la construcción de una envolvente convexa para cada célula en base a un conjunto de píxeles limítrofes asociados a la célula. Se puede establecer un valor umbral de la al menos una propiedad y se puede visualizar una fracción de las células para la que un valor de la propiedad es menor o mayor que el valor umbral. Se pueden identificar regiones de fondo

asociadas a cada una de las imágenes de células, y se puede aplicar un color a cada una de las regiones de fondo, en las que el color aplicado a la región de fondo de cada imagen de célula corresponde al valor de la al menos una propiedad para la célula en relación con los valores máximo y mínimo de la al menos una propiedad entre todas las células de la matriz.

5

Se puede obtener una pluralidad de imágenes de una muestra de sangre, en las que cada una de las imágenes corresponde a un único eritrocito de la muestra. Se puede determinar una propiedad para cada eritrocito en base a la imagen de esa célula. La pluralidad de imágenes se puede disponer para formar una matriz de imágenes, y la matriz se puede visualizar en un dispositivo de visualización en el que cada imagen corresponde a un único eritrocito de la muestra. Se puede activar un primer control en el dispositivo de visualización para reordenar las imágenes en la matriz, en el que las imágenes se reordenan en base a la propiedad calculada. Se puede activar un segundo control en el dispositivo de visualización para proporcionar una evaluación de la muestra en base a la matriz reordenada de imágenes. Se puede determinar una densidad óptica del eritrocito calculando una suma de densidades ópticas de cada miembro de un conjunto de píxeles que corresponde a la célula. Se puede determinar una densidad óptica del eritrocito calculando una densidad óptica media en base a un conjunto de píxeles que corresponde a la célula. Se puede determinar una conformación del eritrocito calculando un área y un perímetro de la célula, y determinando un valor de una proporción entre un cuadrado del perímetro y el área. El segundo control se puede activar seleccionando una porción del control para indicar la presencia de una afección de enfermedad en un paciente correspondiente a la muestra de sangre.

20

Se puede formar una primera matriz de imágenes, correspondiendo cada imagen a un eritrocito de una muestra de sangre extraída de un paciente. La primera matriz de imágenes se puede clasificar para formar una segunda matriz de imágenes, en la que las imágenes de la segunda matriz se ordenan en base a una propiedad de los eritrocitos determinada a partir de las imágenes. La afección de enfermedad se puede detectar en base a la segunda matriz de imágenes.

25

Se puede obtener una pluralidad de imágenes de una muestra de sangre, en las que cada una de las imágenes corresponde a un único eritrocito de la muestra. Las imágenes se pueden analizar para identificar inclusiones en las células. La pluralidad de imágenes se puede disponer para formar una matriz de imágenes, y la matriz se puede visualizar en un dispositivo de visualización. Se puede activar un primer control en el dispositivo de visualización para reordenar las imágenes en la matriz, en la que las imágenes se reordenan en base a una propiedad relacionada con las inclusiones; y se puede activar un segundo control en el dispositivo de visualización para proporcionar una evaluación de las inclusiones en base a la matriz reordenada de imágenes.

30

Se puede obtener una imagen de muestra, en la que la imagen de muestra comprende múltiples eritrocitos. Se puede identificar un conjunto de píxeles asociados a cada una de las células, en el que cada conjunto de píxeles forma una imagen de célula. Se puede identificar una localización de referencia para cada célula en base al conjunto de píxeles, y las imágenes de células se pueden disponer para formar una matriz de imágenes, en la que la disposición de las imágenes de células comprende situar las imágenes de células de modo que la localización de referencia para cada célula en la matriz esté igualmente espaciada de las localizaciones de referencia para las células contiguas en la matriz.

35

40

Se puede obtener una pluralidad de imágenes de una muestra de sangre, en las que cada una de las imágenes corresponde a un único eritrocito de la muestra. Se puede determinar una propiedad para cada célula en base a una imagen de esa célula. La pluralidad de imágenes se puede disponer para formar una matriz de imágenes, en la que las imágenes se ordenan en la matriz en base a la propiedad calculada. Se pueden identificar regiones de fondo asociadas a cada célula y se puede visualizar la matriz de imágenes, en la que la visualización de la matriz de imágenes comprende, para cada célula que tenga una región de fondo, asignar un color a la región de fondo en base a un valor de la propiedad para la célula.

45

50

Se puede obtener una pluralidad de imágenes de células de una muestra de sangre, en las que cada imagen corresponde a una diferente de las células de la muestra. La pluralidad de imágenes se puede disponer para formar una matriz de imágenes, en la que las imágenes se ordenan en la matriz de acuerdo con al menos una propiedad para cada una de las células derivadas de la pluralidad de imágenes. Se puede visualizar la matriz ordenada de imágenes, en la que la muestra comprende sangre y las células comprenden eritrocitos.

55

La divulgación también presenta dispositivos de almacenamiento legibles por ordenador que tienen instrucciones legibles por ordenador codificadas en los mismos que, cuando son ejecutadas por un procesador, hacen que el procesador realice uno o más de los procedimientos o etapas de procedimiento divulgados en el presente documento, en cualquier combinación, según sea apropiado.

60

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

Descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama esquemático de un sistema automatizado para preparar y examinar muestras de sangre.

La FIG. 2 es un diagrama de flujo que muestra una serie de etapas para obtener y visualizar imágenes de eritrocitos.

La FIG. 3 es un diagrama esquemático de un sistema de inspección y análisis de muestras.

La FIG. 4 es un diagrama de flujo que muestra una serie de etapas para localizar y seleccionar eritrocitos en una imagen de muestra.

La FIG. 5 es una imagen esquemática de una célula que muestra el límite de la célula.

La FIG. 6 es un diagrama esquemático que muestra dos células y envolturas convexas determinadas para cada una de las células.

La FIG. 7 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de eritrocitos.

La FIG. 8 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de eritrocitos en la que las imágenes se clasifican por tamaño.

La FIG. 9 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de eritrocitos en la que las imágenes se clasifican por oscuridad.

La FIG. 10 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de eritrocitos en la que las imágenes se clasifican por redondez.

La FIG. 11 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de eritrocitos en la que las imágenes se clasifican por uniformidad.

La FIG. 12 es un diagrama esquemático de una matriz de imágenes de células en el que las imágenes se sitúan en relación con un valor medio de una propiedad de las células.

La FIG. 13A es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de eritrocitos y distribuciones de parámetros asociados a las células.

La FIG. 13B es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la clasificación de imágenes de eritrocitos.

Las FIGS. 14A y 14B son imágenes de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de plaquetas que incluyen bloques de visualización de muestreo.

La FIG. 15 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de eritrocitos que incluye un bloque de visualización de mensajes.

La FIG. 16 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de registros de pacientes.

La FIG. 17 es una imagen de una interfaz gráfica de usuario para la visualización de imágenes de constituyentes sanguíneos.

Las FIGS. 18A-18C son imágenes de interfaces gráficas de usuario para la visualización y clasificación manual de imágenes de células.

La FIG. 19 es un diagrama esquemático de un sistema informático.

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

Descripción detallada

Un hemograma completo (CBC) es una prueba de detección amplia que se usa comúnmente para determinar el estado de salud general de un paciente. Típicamente, los médicos y los técnicos de laboratorio usan los parámetros de un CBC para analizar la sangre de un paciente en busca de pruebas de una variedad de trastornos, incluidas diversas infecciones, anemia y otras afecciones fisiológicas anómalas o normales. Estos parámetros 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 total), cifra de plaquetas (por ejemplo, número de plaquetas por unidad de volumen de sangre), volumen celular medio (por ejemplo, volumen medio de los 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 los eritrocitos (por ejemplo, variación en tamaño de los eritrocitos en la muestra). Dado que la determinación de un CBC implica múltiples mediciones, realizar un CBC manualmente requiere mucho tiempo y es propenso a las inconsistencias debidas a la participación directa de un técnico.

En consecuencia, se han desarrollado sistemas y procedimientos para realizar mediciones de CBC automatizadas. En el análisis posterior, se hará referencia al análisis de eritrocitos a modo de ejemplo con fines ilustrativos. Sin embargo, se debe entender que los sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento se pueden usar para analizar una variedad de componentes sanguíneos diferentes, incluidos leucocitos y plaquetas.

Los sistemas convencionales diseñados para analizar eritrocitos, tales como los sistemas de citometría de flujo, solo ofrecen información relativamente poco sofisticada con respecto a la variación de diversos rasgos característicos de los eritrocitos en una muestra de sangre. Por ejemplo, dichos sistemas proporcionan típicamente un histograma de tamaños estimados de eritrocitos en una muestra particular; a continuación, un técnico analiza la distribución de los tamaños de células en el histograma e intenta determinar si la muestra es irregular en base a la distribución.

Los procedimientos y sistemas divulgados en el presente documento proporcionan información significativamente más detallada con respecto a diversas propiedades de los eritrocitos presentes en una muestra de sangre. Además, esta información se presenta en un formato de visualización gráfica que permite a un técnico ver imágenes de eritrocitos individuales y observar directamente las tendencias en diversas propiedades celulares clasificando selectivamente las imágenes de acuerdo con las propiedades.

Los sistemas y procedimientos divulgados en el presente documento analizan muestras de sangre para obtener una pluralidad de imágenes de componentes sanguíneos. Por ejemplo, para derivar información acerca de los eritrocitos de una muestra (por ejemplo, como parte de una determinación de CBC), se obtiene una pluralidad de imágenes de eritrocitos dentro de la muestra usando procedimientos que se analizarán posteriormente. Las imágenes de eritrocitos y la información cuantitativa se proporcionan al técnico por medio de una interfaz gráfica de usuario visualizada en una unidad de visualización (por ejemplo, la pantalla 110 en la FIG. 3). Un procesador electrónico (por ejemplo, el procesador electrónico 114 en la FIG. 3) controla las imágenes y la información visualizada, y la interfaz permite al técnico interactuar con la información visualizada y cambiar diversas vistas de y configuraciones asociadas a la información.

Interfaces de visualización de imágenes

La FIG. 7 muestra una imagen de un modo de realización de una interfaz gráfica de usuario 700 para la visualización de imágenes de eritrocitos. La interfaz 700 incluye un bloque de identidad 702, un bloque de imágenes 704, un bloque de clasificación 706 y un bloque de datos 708. El bloque de identidad 702 se usa para visualizar una variedad de información acerca de la muestra que está revisando el técnico. La información incluye: el nombre del paciente; un número de registro médico asociado; un número de muestra; la fecha de nacimiento, edad, sexo y origen étnico del paciente; un diagnóstico preliminar; el nombre y el departamento del médico especialista; el nombre del hospital o laboratorio; y la hora de extracción de la muestra de sangre.

El bloque de imágenes 704 muestra imágenes de eritrocitos individuales. Típicamente, las imágenes de las células se disponen en una matriz bidimensional. En general, las entradas sucesivas en la matriz se pueden situar en cualquier disposición una con respecto a la otra. En algunos modos de realización, por ejemplo, las entradas sucesivas se disponen contiguas entre sí en filas y, cuando se alcanza el final de una fila, la siguiente entrada en la matriz se sitúa como la primera entrada en la fila siguiente. En determinados modos de realización, las entradas sucesivas se disponen contiguas entre sí en columnas y, cuando se alcanza el final de una columna, la siguiente entrada de la matriz se sitúa como la primera entrada de la columna siguiente. En algunos modos de realización, las entradas contiguas pueden formar disposiciones más complejas. Por ejemplo, las entradas contiguas pueden seguirse unas a otras en un patrón en espiral, comenzando en el centro de la matriz bidimensional en el bloque de imágenes 704 y moviéndose hacia afuera, o comenzando en el borde exterior del bloque de imágenes 704 y girando en espiral hacia adentro hacia el centro.

El bloque de datos 708 proporciona una variedad de información estadística y métricas calculadas por el procesador electrónico 114 para la muestra que se está revisando. Esta información puede incluir cualquiera de lo siguiente asociado a los eritrocitos de la muestra:

(a) cifra de eritrocitos en la muestra (RBC), 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;

5 (c) hematocrito de la muestra (Hct), 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 la muestra;

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

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

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

15 (g) amplitud de distribución de eritrocitos (RDW-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;

20 (h) amplitud de distribución de eritrocitos (RDW-SD), 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 (NRBC), que corresponde al número de eritrocitos nucleados en la muestra y que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro;

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

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

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

35 (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 acerca de una cifra de plaquetas para la muestra (PLT, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro) y/o una medición del volumen plaquetario medio (MPV, que se puede notificar en fl).

40

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

45 (a) cifra de leucocitos (WBC) 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;

50 (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;

55 (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;

60 (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 (UC) en la muestra, que se puede notificar en unidades de 10^3 /microlitro y/o porcentaje de células no clasificadas (% UC) entre todos los leucocitos de la muestra.

65 Las imágenes del bloque de imágenes 704 se pueden visualizar en orden aleatorio. Por ejemplo, la matriz en el bloque de imágenes 704 se puede llenar con imágenes, ya que las células individuales se localizan en una o

más imágenes de muestra.

El bloque de clasificación 706 incluye varios controles que puede activar el técnico para clasificar las imágenes en el bloque de imágenes 704 de acuerdo con diversas propiedades de los eritrocitos individuales. Por ejemplo, seleccionando el control 706a, el técnico puede clasificar las imágenes de células por tamaño, donde la célula más grande aparece como la primera entrada de la matriz y la célula más pequeña aparece como la última entrada de la matriz. A la inversa, seleccionando el control 706b, el técnico puede clasificar las imágenes de células de modo que la primera entrada de la matriz corresponda a la célula más pequeña y la última entrada de la matriz corresponda a la célula más grande. En algunos modos de realización, el tamaño celular se equipara o se relaciona con el área celular, que se puede determinar usando procedimientos que se analizan posteriormente en el presente documento. En determinados modos de realización, el volumen celular se equipara o se relaciona con el tamaño celular, y el técnico puede clasificar las imágenes de células de acuerdo con el volumen celular activando los controles 706a y/o 706b. El volumen celular se puede determinar, por ejemplo, usando los procedimientos divulgados en la solicitud de patente de EE. UU. n.º de serie 13/447.045. En algunos modos de realización, el tamaño celular se refiere a una dimensión máxima de cada célula particular. Para determinar la dimensión máxima de una célula, se calculan las distancias entre pares de píxeles del conjunto de píxeles que corresponden a la célula; la mayor de dichas distancias corresponde a la dimensión máxima de la célula. Calculando un "tamaño" para cada célula de esta manera, las imágenes de la matriz se pueden clasificar rápidamente activando los controles 706a y/o 706b. La FIG. 8 muestra el conjunto de imágenes de células de la FIG. 7 ordenadas de acuerdo con el tamaño celular, con la célula más grande como la primera entrada de la matriz.

Las imágenes de células en el bloque de imágenes 704 de la FIG. 7 también se pueden clasificar de acuerdo con la densidad óptica. Activando el control 706c, las imágenes se pueden clasificar de "la más oscura" a "la más clara". Por el contrario, activando el control 706d, las imágenes se pueden clasificar de la más clara a la más oscura. La imagen "la más oscura" es aquella en la que la densidad óptica de los píxeles es mayor (por ejemplo, la cantidad de luz transmitida es la menor), mientras que la imagen "la más clara" es aquella en la que la densidad óptica de los píxeles es la menor (por ejemplo, la cantidad de luz transmitida es la mayor). La oscuridad de una imagen se puede medir de varias maneras. En algunos modos de realización, por ejemplo, la "oscuridad" de una imagen se calcula como una densidad óptica promedio para todos los píxeles de la imagen. Típicamente, las densidades ópticas de los píxeles se extraen de una imagen que corresponde a la luz transmitida en la región azul del espectro electromagnético, ya que las células que contienen hemoglobina presentan una absorción pronunciada en dichas imágenes. Sin embargo, de manera más general, las densidades ópticas de los píxeles también se pueden extraer de imágenes correspondientes a otras regiones del espectro y usarse solas o en combinación con las densidades ópticas determinadas en la región azul del espectro.

De forma alternativa, en determinados modos de realización, la "oscuridad" de una imagen se calcula como una densidad óptica integrada para todos los píxeles de la imagen. En algunos modos de realización, las cantidades de constituyentes, tales como la hemoglobina, se equiparan o se relacionan con la oscuridad de célula. En consecuencia, activando los controles 706c y/o 706d, un técnico puede clasificar las células del bloque de imágenes 704 de acuerdo con las cantidades de constituyentes en las células. En determinados modos de realización se proporcionan diferentes controles dentro del bloque de clasificación 706 (no mostrado en la FIG. 7) para permitir la clasificación por cantidades de constituyentes particulares dentro de las células. Por ejemplo, se proporcionan controles para permitir al técnico clasificar la matriz de imágenes de células de acuerdo con la cantidad de hemoglobina dentro de las células. Los procedimientos para determinar las cantidades de constituyentes, tales como la hemoglobina, dentro de las células se divulgan, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 13/446.967. Independientemente de la métrica utilizada para determinar la oscuridad de cada imagen, las imágenes de células del bloque de imágenes 704 se pueden clasificar rápidamente activando los controles 706c y/o 706d. La FIG. 9 muestra el conjunto de imágenes de células de la FIG. 7 ordenado de acuerdo con la oscuridad de célula, con la célula más oscura como la primera entrada de la matriz.

Las imágenes de células del bloque de imágenes 704 se pueden clasificar por conformación activando los controles 706e y 706f. Se puede determinar una medida de la conformación (o "redondez") de cada célula comparando la proporción entre el cuadrado del perímetro de la célula y su área. Para las células que son perfectamente redondas en su sección transversal, esta proporción tiene un valor de 4π . Cuanto mayor sea la extensión en que la conformación en sección transversal de una célula no sea circular, mayor será la cantidad en la que la proporción supere 4π . Activando el control 706e, el técnico puede clasificar las imágenes del bloque de imágenes 704 de acuerdo con su redondez, con la célula que tiene la conformación en sección transversal más circular en la primera posición de la matriz. La activación del control 706f clasifica las células en el sentido opuesto, con la célula que tiene la conformación en sección transversal menos circular en la primera posición de la matriz. La FIG. 10 muestra el conjunto de imágenes de células de la FIG. 7 ordenado de acuerdo con la redondez, con la célula más circular como la primera entrada de la matriz.

Las imágenes de células del bloque de imágenes 704 también se pueden clasificar de acuerdo con la "uniformidad" del perímetro de la célula. Por ejemplo, activando el control 706g, el técnico puede clasificar las imágenes de células de modo que la célula con el perímetro más uniforme aparezca como la primera entrada de

la matriz. Activando el control 706h, el técnico puede clasificar las imágenes de modo que la célula con el perímetro menos uniforme aparezca como la primera entrada. En general, la "uniformidad" se puede determinar para cada imagen de célula calculando una proporción entre un perímetro de una célula determinado a partir de un polígono asociado a la célula y un perímetro de la célula determinado a partir de su envolvente convexa asociada, como se analiza posteriormente en el presente documento. Para una célula que es puramente convexa en cuanto a su conformación (por ejemplo, circular), la proporción entre los dos perímetros tendrá un valor de 1. Para una célula con ondulaciones en la superficie, la proporción de perímetros será mayor que 1. La FIG. 11 muestra el conjunto de imágenes de células de la FIG. 7 ordenado de acuerdo con la uniformidad, con la célula que tiene el perímetro más uniforme como la primera entrada de la matriz.

La interfaz 700 también permite que un técnico establezca una serie de umbrales con el propósito de evaluar las distribuciones de propiedades asociadas a las células en el bloque de imágenes 704. Por ejemplo, en referencia a la FIG. 8, la interfaz 700 permite que un técnico establezca un umbral de tamaño superior 802. La interfaz 700 notifica a continuación al técnico el porcentaje de células que tienen un tamaño que excede el umbral de tamaño superior. Clasificando las imágenes de células de acuerdo con el tamaño, el técnico puede determinar a continuación, por ejemplo, si hay macrocitosis presente en la muestra. De forma similar, la interfaz 700 permite que el técnico establezca un umbral de tamaño inferior 804. La interfaz 700 notifica a continuación al técnico el porcentaje de células que tienen un tamaño que es más pequeño que el umbral de tamaño inferior, y el técnico puede evaluar si hay microcitosis presente en la muestra. Además, examinando comparativamente los porcentajes de células con tamaños mayores que el umbral superior 802, menores que el umbral inferior 804, y entre los umbrales superior e inferior, el técnico puede determinar si hay anisocitosis presente en la muestra. La interfaz 700 también puede incluir controles seleccionables por el usuario (por ejemplo, botones de radio como se muestra en la FIG. 13B) que permiten que el técnico indique si existe sospecha de microcitosis, macrocitosis o anisocitosis para la muestra que se está revisando.

Otros parámetros y métricas que calcula el sistema y que la interfaz 700 notifica al técnico también se pueden usar (por ejemplo, por el técnico o por un médico) para detectar, identificar y/o diagnosticar afecciones de enfermedad en un paciente. Por ejemplo, la información de que la cifra de eritrocitos notificada de un paciente es baja se puede usar para detectar o identificar la posibilidad de anemia y/o fatiga generalizada en el paciente. De forma similar, la información de que la concentración de hemoglobina notificada de un paciente es baja se puede usar para detectar o identificar una carencia de hierro y la posibilidad de anemia en el paciente asociada a una menor capacidad de la sangre del paciente para transportar oxígeno a los tejidos corporales. La información acerca de un volumen celular medio que es mayor o menor que los valores umbral predefinidos y/o una medición de hemoglobina celular media que es baja, también se puede usar para detectar o identificar anemia en el paciente.

La información acerca de una cifra baja de plaquetas se puede usar para diagnosticar trombocitopenia en el paciente. El técnico puede usar la información acerca de una cifra alta de leucocitos para detectar o identificar una posible infección actual en el paciente. Por el contrario, la información acerca de una cifra baja de leucocitos se puede usar para detectar o identificar un riesgo incrementado de infección. En particular, las cifras bajas de neutrófilos, linfocitos y/o monocitos pueden sugerir que el paciente tiene un mayor riesgo de infección por bacterias, virus u hongos. La información acerca de cifras altas de eosinófilos y/o basófilos se puede usar para detectar posibles alergias y/o infecciones parasitarias en el paciente.

La detección de muchas afecciones de enfermedad puede depender, en parte, del establecimiento de valores umbral de los diversos parámetros y métricas notificados por el sistema. Al establecer dichos umbrales, el técnico puede determinar rápidamente si células individuales están dentro de los umbrales y qué fracción de las células que se visualizan en la interfaz 700 quedan fuera de los umbrales inferior y superior para un parámetro de clasificación dado.

En general, la interfaz 700 permite que un técnico establezca una o más condiciones umbral para cualquiera de los parámetros asociados a las células en la matriz de imágenes. Es decir, un técnico de revisión puede establecer valores umbral para la oscuridad, redondez y uniformidad de los eritrocitos. Para cada umbral, la interfaz 700 notifica al técnico el porcentaje (y/o cifra) de células que se encuentran a ambos lados del umbral. Cuando se establecen múltiples umbrales, la interfaz 700 se puede configurar para notificar el porcentaje y/o la cifra de células que se encuentran entre cada par delimitador de valores umbral. En algunos modos de realización, los umbrales son completamente seleccionables por el usuario y se establecen a discreción del técnico. En determinados modos de realización se pueden obtener umbrales adecuados para diversas propiedades, por ejemplo, de hospitales y/o laboratorios clínicos, y almacenarse para una aplicación selectiva bajo la dirección del técnico. La tabla 1 muestra umbrales superior e inferior ejemplares para diversos parámetros de CBC que pueden ser notificados 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 utilizar esta información para detectar o identificar afecciones de enfermedad en el paciente.

Tabla 1

Parámetro	Edad	Varón		Mujer	
		Inferior	Superior	Inferior	Superior
Cifra de eritrocitos (RBC) ($10^6/\mu\text{l}$)	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
	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 (MCV) (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 (MCH) (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 (MCHC) (g/dl)	6 meses - 2 años	30,0	36,0	igual	igual
	2 años	32,3	35,7	igual	igual
Plaquetas (trombocitos) ($10^3/\mu\text{l}$)	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 (WBC) ($10^3/\mu\text{l}$)	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) ($10^3/\mu\text{l}$)	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) ($10^3/\mu\text{l}$)	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) ($10^3/\mu\text{l}$)	6 meses - 1 año	0	0,60	igual	igual
	+ 1 año	0	0,80	igual	igual
Cifra de eosinófilos (EOS) ($10^3/\mu\text{l}$)	6 meses - 1 año	0	0,80	igual	igual
	+ 1 año	0	0,50	igual	igual
Cifra de basófilos (BASO) ($10^3/\mu\text{l}$)	+ 6 meses	0	0,20	igual	igual

Además de los criterios de clasificación divulgados anteriormente, las imágenes de células se pueden clasificar de acuerdo con una variedad de otras propiedades y métricas. En algunos modos de realización, las imágenes de células se pueden clasificar de acuerdo con su oscuridad dentro de una banda espectral específica. Por ejemplo, determinadas tinciones son conocidas por unirse selectivamente al ARN de los eritrocitos, que está presente en mayores concentraciones en los reticulocitos. Clasificando las células de acuerdo con su densidad óptica en la región azul del espectro electromagnético, se puede evaluar la presencia y distribución de reticulocitos en la muestra. Por ejemplo, los reticulocitos jóvenes a menudo se liberan de la médula ósea cuando se reemplaza la sangre perdida como resultado de un traumatismo. Clasificando las células de acuerdo con su densidad óptica en la región azul del espectro, se puede determinar el número de reticulocitos jóvenes en una muestra; esto se puede usar para inferir información acerca de la actividad de reemplazo de sangre en el paciente. Los reticulocitos también se pueden identificar midiendo la absorción relativa de luz incidente de cada célula en longitudes de onda amarillas y azules. Los reticulocitos típicamente absorben con más intensidad en longitudes de onda amarillas que los eritrocitos maduros, ya que la tinción aplicada específica para ARN celular tiene un pico de absorción en una región amarilla del espectro electromagnético. Además, los reticulocitos típicamente absorben con menos intensidad en la región azul del espectro que los eritrocitos maduros, ya que la hemoglobina de los reticulocitos aún no está completamente formada.

Más en general, las imágenes de células se pueden clasificar de acuerdo con la densidad óptica en una variedad de longitudes de onda diferentes. En algunos modos de realización, por ejemplo, las imágenes de células se pueden clasificar de acuerdo con la densidad óptica en las regiones amarilla, azul, verde o roja del espectro. En determinados modos de realización, las imágenes de células se pueden clasificar de acuerdo con métricas derivadas de densidades ópticas en múltiples longitudes de onda. Por ejemplo, las imágenes de células se pueden clasificar de acuerdo con la diferencia entre las densidades ópticas en las regiones amarilla y azul.

En algunos modos de realización se puede identificar la presencia de una o más inclusiones en los eritrocitos. Por ejemplo, los parásitos de la malaria aparecen típicamente como pequeños anillos en las imágenes de células. El punteado basófilo, que es producido por regiones de ARN y/o ADN condensados, aparece típicamente como pequeños puntos azules en las imágenes de eritrocitos. Estas afecciones se pueden identificar automáticamente y notificar a un técnico. Más en general, las inclusiones pueden aparecer en las imágenes de células como regiones oscuras de tamaño pequeño a moderado; la presencia irregular de dichas regiones es indicativa de que dichas regiones corresponden a inclusiones. El técnico también puede clasificar las imágenes de la matriz de acuerdo con la presencia y/o ausencia de inclusiones, el número de inclusiones y/o el tamaño de las inclusiones, para evaluar factores tales como la presencia de infección en la muestra. Las imágenes también se pueden clasificar de acuerdo con otras propiedades geométricas de las inclusiones, incluidas la conformación, redondez y uniformidad de las inclusiones. Estas propiedades de las inclusiones se pueden determinar de la misma manera que para las células, como se divulga anteriormente.

En general, las células también se pueden clasificar de acuerdo con mediciones tales como la absorción (o la ausencia de absorción) en una región particular del espectro electromagnético (por ejemplo, policromismo, hipocromismo), por proporción citoplásmica y por desviación estándar de la densidad óptica. En particular, la clasificación por desviación estándar de la densidad óptica puede permitir ordenar las células en base a la presencia de una palidez central, o una distribución de intensidad en sección transversal similar a un "objetivo". Dichas células se pueden distinguir además entre sí seleccionando células individualmente; cuando las células se seleccionan individualmente, el sistema muestra una imagen ampliada de la célula seleccionada, que el técnico puede usar para distinguir entre diferentes conformaciones en sección transversal prospectivas.

En determinados modos de realización, la región de fondo en el bloque de imágenes 704 se puede codificar por

colores para realzar rasgos característicos particulares de las células. Por ejemplo, en lugar de (o además de) indicar umbrales usando líneas de separación como en la FIG. 8, las regiones de fondo para las células con una propiedad que se encuentra por encima, por debajo o dentro de determinados umbrales se pueden colorear para indicar gráficamente la distribución relativa de valores de las células con respecto a esa propiedad. En algunos modos de realización, la tasa de cambio de una propiedad según la cual se clasifican las imágenes de células en la interfaz 700 se puede usar para establecer un gradiente de color para la región de fondo en el bloque de imágenes 704. Es decir, la primera posición en la matriz de imágenes de células puede corresponder a un color de fondo particular, la última posición en la matriz puede corresponder a un color de fondo diferente y la tasa de cambio de la propiedad de acuerdo con la cual se clasifican las imágenes de células se puede utilizar para mapear el gradiente de color de cada imagen de célula entre la primera y la última imagen de célula de la matriz.

En algunos modos de realización, las células de cada una de las imágenes de células se pueden codificar por colores aplicando realces (por ejemplo, rodeando las células con un círculo) a las imágenes. Como se divulga anteriormente, los realces aplicados pueden variar en color desde la primera entrada de la matriz hasta la última entrada de la matriz para representar variaciones en la propiedad de célula que forma la base para ordenar la matriz. Por ejemplo, cuando la matriz se ordena de acuerdo con la conformación, las células con una sección transversal altamente circular se pueden rodear con un círculo en rojo, las células con una sección transversal muy poco circular se pueden rodear con un círculo en azul y las células con una conformación en sección transversal intermedia se pueden rodear con un círculo mediante una banda de color que representa una combinación de colores rojo y azul (por ejemplo, un tono púrpura intermedio entre los colores rojo y azul, donde el tono particular de la banda que rodea con un círculo una célula dada se correlaciona con una métrica cuantitativa que describe la conformación de la célula).

En determinados modos de realización, para mejorar la visualización de cambios en el valor de una propiedad particular entre células individuales de la matriz, las imágenes de células se pueden situar en la matriz de acuerdo con una localización de referencia determinada para cada célula individual. Por ejemplo, como se divulga en el presente documento, se pueden identificar células individuales en una imagen de muestra y se puede identificar un subconjunto de píxeles correspondiente a cada célula. A continuación, se puede determinar una localización de referencia para cada célula en base al subconjunto correspondiente de píxeles de cada célula. Como ejemplo, para las células que se supone que tienen una conformación en sección transversal regular (por ejemplo, circular o elíptica), se puede ajustar un delimitador circular o elíptico aproximado a la conformación definida por el subconjunto de píxeles, y la localización de referencia de la célula se puede determinar como el centro del delimitador ajustado. Como otro ejemplo, se pueden usar los valores de densidad óptica para cada uno de los píxeles del subconjunto de píxeles que corresponden a la célula para calcular un centro de masa para la célula, que funciona como la localización de referencia para la célula. Como otro ejemplo, se puede identificar una localización de referencia para determinadas células en base a una palidez central de las células. Las células con una palidez central tienden a aparecer más brillantes (por ejemplo, la densidad óptica es menor) en sus centros debido al reducido grosor de la célula en la región de la palidez. El centro de la región más brillante correspondiente a la palidez se puede identificar como la localización de referencia para la célula.

Cuando se han identificado localizaciones de referencia para cada una de las células, las células se pueden situar en la matriz espaciando las células de modo que las distancias entre las localizaciones de referencia para cada par de células contiguas vecinas más cercanas en la matriz sean las mismas. Por tanto, por ejemplo, en una matriz bidimensional de células, cualquier célula que no esté situada en un borde de la matriz tiene cuatro células contiguas vecinas más cercanas. Las células se pueden situar en la matriz de modo que las distancias entre la localización de referencia de una célula particular y la localización de referencia para cada uno de los cuatro vecinos más cercanos de la célula sean iguales. Como se divulga anteriormente, las localizaciones de referencia para las células se pueden corresponder con los centros geométricos de las células, los centros de masa de las células, las localizaciones definidas por otros rasgos característicos de las células, tal como el centro de una región central de palidez y/u otras localizaciones dentro de las células.

Al regularizar los espaciados entre las células visualizadas en la matriz (en lugar de los espaciados entre imágenes contiguas que incluyen las células, pero en las que las células pueden no estar perfectamente centradas, por ejemplo), la matriz aparece más uniforme espacialmente, lo que facilita a un técnico para discernir variaciones entre miembros de células individuales de la matriz con respecto a una o más propiedades de las células. La combinación del espaciado regularizado de las células con la codificación por colores de las células o de los fondos de las células de acuerdo con las propiedades celulares medidas permite visualizar las tendencias entre las células en una escala espacial regularizada repetible.

Aunque la matriz de imágenes de células en el bloque de imágenes 704 se representa como una matriz rectangular de imágenes en las FIGS. 7-11, más en general, se puede usar una variedad de diferentes modalidades de visualización. En algunos modos de realización, por ejemplo, las imágenes de la matriz se pueden trazar en base a su distancia con respecto a un valor medio de la propiedad de acuerdo con la cual se clasifican las imágenes de células. La FIG. 12 muestra un diagrama esquemático de una matriz 850 de imágenes de células en el que las imágenes 860 se clasifican de acuerdo con una propiedad de las células. Entre toda la población de células, la propiedad tiene un valor medio. En la FIG. 12, el centro circular oscurecido de la matriz

corresponde al valor medio de la propiedad. Las imágenes 860 de la FIG. 12 se trazan de acuerdo con la diferencia entre el valor de la propiedad de cada célula correspondiente y el valor medio. Cuanto mayor sea esta diferencia, más alejada del centro estará situada la imagen de célula.

En la FIG. 7 se visualiza una única matriz de imágenes de células en el bloque de imágenes 704. Sin embargo, más en general, la interfaz 700 puede incluir múltiples bloques de imágenes, cada uno de los cuales puede mostrar una matriz de imágenes de células. Por ejemplo, en algunos modos de realización, la interfaz 700 puede incluir dos bloques de imágenes, cada uno de los cuales muestra una matriz de imágenes de células. El conjunto de imágenes de células dispuestas en cada bloque de imágenes puede ser de la misma muestra o de una muestra diferente. El mismo conjunto de imágenes de células se puede visualizar en ambos bloques de imágenes. Las imágenes de células de cada uno de los bloques de imágenes se pueden clasificar de acuerdo con las mismas propiedades o de acuerdo con diferentes propiedades. En determinados modos de realización, el mismo conjunto de imágenes de células aparece en ambos bloques de imágenes y se clasifica de acuerdo con la misma propiedad en ambos bloques, pero el orden de clasificación se invierte. Por ejemplo, en el primero de los bloques de imágenes, las células se clasifican por tamaño de mayor a menor, y en el segundo bloque de imágenes, las células se clasifican por tamaño de menor a mayor. En general, cualquiera de los procedimientos y criterios divulgados en el presente documento para clasificar imágenes de células se puede aplicar a cada uno de múltiples bloques de imágenes, según se desee.

Aunque en la FIG. 7 cada una de las imágenes de células incluye un único eritrocito, más en general, las imágenes de células pueden incluir células adicionales para proporcionar al técnico un contexto visual. Cuando más de una célula está presente en las imágenes de células, la célula particular de interés se puede situar en el centro de la imagen y/o se puede realzar (por ejemplo, mediante el uso de color) para distinguirla de las otras células de la imagen.

La interfaz 700 también se puede configurar para mostrar al técnico una variedad de información adicional para ayudar al técnico a evaluar la naturaleza de una muestra. En algunos modos de realización, por ejemplo, la interfaz 700 muestra uno o más histogramas asociados a los diversos parámetros notificados para la muestra. La FIG. 13A muestra una interfaz 700 en la que se visualizan los histogramas 902 y 904 para el volumen celular medio y la hemoglobina celular media, respectivamente. En el histograma 902, los valores umbral superior e inferior de volumen celular medio para pacientes "sanos" se muestran como líneas discontinuas 902a y 902b, respectivamente. La distribución general esperada del volumen celular medio se muestra como una línea continua 902c. La distribución real de los valores de volumen celular medio se muestra como el gráfico sombreado 902d. Esta información permite al técnico evaluar en qué medida coincide la distribución esperada de los valores de volumen celular medio con la distribución medida, y determinar en términos relativos qué fracción de células quedan fuera de los valores umbral inferior y superior. Los umbrales inferior y superior también se indican en el bloque de imágenes como separadores 906 y 908, respectivamente. En referencia al bloque de imágenes, el técnico puede ver rápidamente que las células 910a y 910b tienen valores de volumen celular medio que están por debajo del valor umbral inferior, y que las células 910c y 910d tienen valores de volumen celular medio que están por encima del valor umbral superior.

Como se muestra en la FIG. 13B, la interfaz 700 también se puede configurar para incluir un informe 911, por ejemplo, un "sistema de puntuación", que permite al usuario seleccionar valores para diferentes células y constituyentes sanguíneos. Por ejemplo, cada constituyente sanguíneo puede tener varios intervalos o "puntuaciones" asociados al mismo, al menos uno de los cuales es seleccionable por un usuario. Los intervalos pueden ser reales o aproximados. En algunos casos, las puntuaciones asociadas pueden ser configurables por el usuario de modo que diferentes laboratorios e instituciones puedan configurar la representación de las puntuaciones. Por ejemplo, la FIG. 13B muestra las puntuaciones como 0, 1+, 2+ y 3+, respectivamente. Los profesionales expertos apreciarán que los sistemas de puntuación pueden variar de un laboratorio a otro. Por ejemplo, para un laboratorio dado, el número 1+ puede representar un intervalo de 5-10 células por campo de inmersión en aceite, 2+ puede representar un intervalo de 10-15 células por campo de inmersión en aceite y 3+ puede representar un intervalo de 15 o un mayor número de células por campo de inmersión en aceite. Para otro laboratorio o institución, estos números pueden representar otros intervalos. En algunos casos, también se pueden usar otras representaciones. El informe 911 permite a un usuario generar un informe basado en las imágenes disponibles a través de la interfaz 700. El informe 911 también permite a un usuario añadir comentarios al informe.

En general, la interfaz 700 muestra los resultados de diferentes constituyentes sanguíneos por separado. Se puede seleccionar un constituyente sanguíneo deseado, por ejemplo, en base a una pestaña específica, tal como la pestaña 902 mostrada en la FIG. 13B que muestra los resultados para los eritrocitos. En algunos modos de realización, si se detectan células anómalas para un determinado constituyente sanguíneo, la pestaña correspondiente se puede marcar de manera apropiada. Por ejemplo, la FIG. 13B muestra que las pestañas para eritrocitos (RBC) y leucocitos (WBC) están subrayadas en rojo, mientras que la pestaña para plaquetas (marcada como PLT) no está subrayada. Esto significa que el paciente correspondiente tiene eritrocitos y leucocitos anómalos, pero no plaquetas anómalas.

En algunos modos de realización, cuando se selecciona una imagen particular, la interfaz 700 se puede configurar para visualizar uno o más parámetros 990 para el constituyente celular o sanguíneo en la imagen seleccionada. Por ejemplo, los parámetros 990 visualizados pueden incluir el volumen celular y el contenido de hemoglobina de la célula. En algunos modos de realización, cuando se seleccionan múltiples imágenes, los parámetros 990 visualizados pueden incluir el promedio para las múltiples células correspondientes. La interfaz 700 también puede incluir uno o más botones seleccionables para clasificar o desclasificar las imágenes visualizadas (en orden ascendente o descendente) en base a, por ejemplo, el tamaño de las células correspondientes.

Se proporciona información similar en la FIG. 14A, que muestra un histograma 912 asociado a mediciones del volumen plaquetario para la muestra. El umbral superior se indica mediante la línea vertical 914 en el histograma, y también se muestra como separador 916 en el bloque de imágenes. Como resulta fácilmente evidente en la FIG. 14A, una gran fracción de plaquetas en la muestra tiene un volumen plaquetario que excede el umbral superior, lo que indica una posible afección de enfermedad en el paciente.

En algunos modos de realización, cada una de las imágenes de células del bloque de imágenes funciona como un control seleccionable por el usuario. Por ejemplo, volviendo a la FIG. 13A, al seleccionar la célula 920 (por ejemplo, "haciendo clic" en la imagen de la célula), la célula aparece realzada (por ejemplo, se visualiza un recuadro de realce 922 alrededor de la imagen de la célula). Además, cuando se selecciona una célula particular, la información específica de esa célula se puede mostrar al técnico. Como se muestra en el histograma 902, por ejemplo, se puede visualizar un indicador 918 para indicar la posición de la célula 920 dentro de la distribución 902d. Se puede visualizar información adicional acerca de la célula seleccionada, por ejemplo, en el bloque de datos, tales como valores calculados del volumen celular y/o la concentración de hemoglobina celular, y/o un valor de policromismo para la célula que está relacionado con las propiedades de absorción de la célula en la región azul del espectro.

Además, al seleccionar una célula particular, el técnico puede activar una variedad de controles diferentes para permitir una interacción adicional con la célula. Por ejemplo, al activar un control de "asignación", el técnico puede asignar la célula a una clase diferente de aquella a la que la célula fue asignada automáticamente por el sistema.

En referencia a la FIG. 14A, el técnico puede activar controles adicionales para tomar una variedad de acciones con respecto a toda la muestra. Por ejemplo, activando el control 936, el técnico puede enviar la muestra a un supervisor para una revisión adicional. Al activar el control 938, el técnico puede enviar por correo electrónico el registro de la muestra (o imágenes de células) a otra persona para una revisión adicional. En algunos modos de realización, la persona a la que se enviará el registro de muestra se puede seleccionar de un menú desplegable. El menú desplegable se puede completar previamente con, por ejemplo, nombres de personas y/o instituciones autorizadas para acceder y/o recibir los datos del paciente correspondiente. La activación del control 940 permite al técnico finalizar la revisión de la muestra sin guardar el registro de muestra en un sistema de almacenamiento de datos del laboratorio. Por el contrario, activando el control 942, el técnico puede guardar el registro de muestra en el sistema de almacenamiento de datos del laboratorio. En algunos modos de realización, el sistema no permite guardar el registro de muestra a menos que se hayan revisado y clasificado todas las imágenes no clasificadas del registro.

En algunos modos de realización, cuando se selecciona una plaqueta particular, la interfaz 700 facilita una visualización de la posición de la plaqueta seleccionada en un campo de visión correspondiente. Esto se ilustra, por ejemplo, en la FIG. 14B. Como se muestra en este ejemplo, cuando se selecciona una imagen de plaqueta particular 907, la interfaz 700 se puede configurar para visualizar una imagen de campo de visión en un recuadro de visualización 909 donde la posición de la plaqueta correspondiente está marcada, por ejemplo, por un recuadro delimitador 980. La imagen del campo de visión permite la visualización de la plaqueta particular tal como se muestra en el portaobjetos y proporciona información sobre los constituyentes sanguíneos en el espacio circundante de la plaqueta particular. La visualización del campo de visión no se limita solo a las plaquetas y, en general, está disponible para eritrocitos, leucocitos u otros constituyentes sanguíneos. En algunos modos de realización, el recuadro de visualización 909 también se puede configurar para facilitar la reclasificación del constituyente sanguíneo seleccionado. Por ejemplo, si el sistema de clasificación automatizado determina erróneamente un monocito como un linfocito, el recuadro de visualización 909 puede facilitar una reclasificación manual. Dicha reclasificación se puede realizar de una manera sustancialmente similar a la que se describe a continuación con referencia al ejemplo de la FIG. 18A analizado posteriormente.

En algunos modos de realización, la interfaz 700 incluye un bloque de visualización de muestreo en el que se pueden visualizar las células que tienen valores potencialmente anómalos de una o más propiedades para que el técnico las revise. Por ejemplo, la interfaz 700 de la FIG. 13A incluye un bloque de visualización de muestreo 919 en el que se visualiza una serie de células potencialmente anómalas o inusuales. Estas células potencialmente anómalas pueden corresponder a reticulocitos inmaduros, a células con inclusiones, a eritrocitos nucleados o a células con valores de parámetros, tales como el volumen celular y/o la concentración de hemoglobina celular, que exceden los valores umbral superior o inferior. En la FIG. 14A, las plaquetas identificadas con tamaños que

son significativamente mayores que un valor umbral superior se muestran en el bloque de visualización de muestreo 919. En general, el bloque de visualización de muestreo 919 también se puede usar para visualizar imágenes de células (por ejemplo, leucocitos) que no se pueden clasificar automáticamente, lo que permite al técnico asignar dichas células a una clase particular.

Para determinadas aplicaciones, puede ser importante visualizar células inusuales para que las revise un operario del sistema. Las células inusuales pueden, por ejemplo, tener conformaciones que no son redondas, tener inclusiones, tener núcleos con conformación o posición inusual, tener variaciones inesperadas en la densidad óptica y/o corresponder a fragmentos de células en lugar de a células completas. En algunos modos de realización, algunas o todas dichas células se retienen y visualizan. Por ejemplo, las células con conformaciones no circulares (por ejemplo, células en las que una medida de circularidad está por debajo de un valor umbral) se pueden visualizar en el bloque de imágenes 704. Dichas células también se pueden visualizar en el bloque de visualización de muestreo 919 para que el operario las revise especialmente. Si bien dichas células pueden no usarse para medir determinadas propiedades (por ejemplo, las propiedades que se muestran en la tabla 1), pueden ser útiles para que un operario vea imágenes de dichas células con propósitos de diagnóstico (por ejemplo, para detectar la presencia de fragmentos de eritrocitos y/o inclusiones). Por tanto, el conjunto de células visualizadas en el bloque de visualización de muestreo 919 puede no corresponderse, en general, al conjunto de células que se usan para determinar propiedades cuantitativas para una muestra de sangre particular.

En determinados modos de realización, la interfaz 700 también puede incluir un bloque de visualización de mensajes que el sistema puede rellenar automáticamente cuando se produce una o más condiciones anómalas (por ejemplo, tal como una o más células que tienen un valor de una propiedad que excede un valor umbral superior o inferior). La FIG. 15 muestra una interfaz 700 que incluye un bloque de visualización de mensajes 922 (por ejemplo, que se puede visualizar en una pantalla separada del bloque de imágenes). El bloque de visualización de mensajes 922 incluye subbloques individuales 922a, 922b, 922c y 922d, para notificar mensajes relacionados con leucocitos (por ejemplo, si están presentes linfocitos atípicos o variantes), eritrocitos (por ejemplo, si están presentes inclusiones), plaquetas (por ejemplo, si están presentes plaquetas gigantes) y el sistema (por ejemplo, quedan menos de 25 muestras de tinción u otros consumibles del sistema), respectivamente. En general, los mensajes visualizados corresponden a las condiciones de marcado identificadas por el sistema. Por ejemplo, con respecto a los eritrocitos, se puede visualizar un mensaje siempre que el sistema detecte una o más propiedades de los eritrocitos, tales como posibles inclusiones, variación inusual en la conformación de las células y/o variaciones inusuales en el tamaño de las células. Con respecto a los leucocitos, se pueden visualizar mensajes para alertar al técnico cuando una o más de la cifra de leucocitos, cifra de neutrófilos, cifra de linfocitos, cifra de monocitos, cifra de eosinófilos y/o cifra de basófilos exceda un valor umbral superior o inferior.

Volviendo a la FIG. 13A, en algunos modos de realización, la interfaz 700 incluye controles 930 y 932 para seleccionar el número de células que se visualizan en el bloque de imágenes. Cuando el técnico incrementa el número de células que se visualizan activando el control 930, cada una de las imágenes de células del bloque de imágenes se escala a un tamaño más pequeño para acomodar las imágenes de células adicionales en el bloque de imágenes. Cuando el técnico disminuye el número de células que se visualizan activando el control 932, cada una de las imágenes de células se escala a un tamaño más grande para restringir el número de células que se visualizan. De esta manera, el técnico puede controlar el tamaño de las imágenes de células visualizadas y se puede evitar el "desplazamiento a través" del bloque de imágenes (ya que el bloque de imágenes completo se visualiza en una única pantalla). En general, los algoritmos de clasificación aplicados a las imágenes de células se aplican solo al subconjunto de imágenes de células que se visualizan en el bloque de imágenes. Un indicador proporciona al técnico información acerca del número de imágenes de células visualizadas con respecto al número total de imágenes de células almacenadas para una muestra particular.

En referencia a la FIG. 16, en algunos modos de realización, la interfaz 700 incluye un recuadro de visualización 925 para visualizar registros de pacientes que incluyen uno o más atributos 927a, 927b (927, en general) relacionados con los pacientes. El recuadro de visualización 925 se puede configurar para visualizarse en una pestaña particular (por ejemplo, la pestaña "Resultados" mostrada en la FIG. 16) de la interfaz 700. Los atributos de paciente 927 pueden incluir, por ejemplo, nombre del paciente, número de acceso, departamento, fecha, diagnóstico, estado, médico especialista u otros atributos relacionados con el paciente. Los valores numéricos o cadenas de atributos se pueden almacenar como una base de datos de registros de pacientes. Los atributos de paciente también pueden incluir una marca que se puede configurar o restablecer para indicar si se debe visualizar el registro correspondiente. Por ejemplo, se puede restablecer la marca para los registros de pacientes que no muestran ninguna anomalía en las imágenes de sangre correspondientes. De manera similar, se puede establecer la marca para registros de pacientes en los que se detecta al menos una célula potencialmente anómala. En algunos casos, en el recuadro de visualización 925 solo se visualizan los registros para los que se ha establecido la marca.

En algunos modos de realización, la interfaz 700 incluye un control de clasificación configurable 928 que, cuando se selecciona, permite clasificar los registros de pacientes en base a las preferencias del usuario. Por ejemplo, un usuario particular (por ejemplo, un patólogo o un oncólogo) puede estar interesado en visualizar registros de

pacientes con cáncer. De forma similar, otro usuario puede estar más interesado en los registros de pacientes con SIDA. En dichos casos, cada usuario puede personalizar o configurar el control de clasificación 928 para priorizar la visualización de tipos particulares de registros. En algunos modos de realización, se pueden almacenar varios conjuntos de preferencias de usuario y el conjunto de preferencias que se van a usar se puede determinar en base a la detección del usuario, por ejemplo, utilizando la información de inicio de sesión.

En algunos modos de realización, se puede consultar una base de datos que almacena los registros de pacientes (por ejemplo, en un intervalo de valores de uno o más atributos) para visualizar registros de interés. Por ejemplo, un usuario puede consultar la base de datos para visualizar solo los registros de pacientes donde el volumen celular medio está por encima o por debajo de un umbral. De forma similar, otro usuario puede consultar la base de datos para enumerar los registros que tienen células no clasificadas. Los registros recuperados mediante la consulta se pueden visualizar en el recuadro de visualización 925. El control de clasificación 928 se puede usar junto con la consulta para limitar aún más el conjunto de resultados visualizados.

En algunos modos de realización, un registro enumerado en el recuadro de visualización 925 se puede realzar (por ejemplo, colocando un puntero sobre el registro o haciendo clic en el registro una vez) para visualizar información adicional asociada al registro. Dicha información se puede visualizar, por ejemplo, en el recuadro de visualización auxiliar 930 dentro de la interfaz 700. La información adicional en el recuadro de visualización 930 puede incluir, por ejemplo, cifra de leucocitos, cifra de eritrocitos, volumen celular medio y otros resultados y atributos de CBC relacionados con el registro seleccionado. El registro realizado también se puede seleccionar (por ejemplo, haciendo doble clic en el registro) para proporcionar acceso a resultados e imágenes detallados a través de la interfaz 700 como se describe anteriormente con referencia a la FIG. 15. Los resultados se pueden mostrar como una visión general, así como por separado, para los eritrocitos, leucocitos y plaquetas usando, por ejemplo, diferentes pestañas, como se muestra en la FIG. 15.

La FIG. 17 muestra una interfaz gráfica de usuario ejemplar 700 para la visualización de imágenes de constituyentes sanguíneos. La selección de una pestaña particular puede proporcionar acceso a resultados e imágenes adicionales asociados a la pestaña. Por ejemplo, en la FIG. 17, cuando se selecciona la pestaña de leucocitos 935, se proporcionan resultados diferenciales como galerías de imágenes clasificadas por tipos de células con cualquier célula no clasificada mostrada individualmente en la ventana de visualización 940.

En algunos modos de realización, un operario puede revisar las células, plaquetas u otros constituyentes sanguíneos no clasificados y clasificarlos o reclasificarlos manualmente. En algunos casos, la clasificación errónea de los constituyentes sanguíneos se puede corregir mediante una reclasificación manual. Un ejemplo de dicha clasificación o reclasificación manual de constituyentes sanguíneos se muestra en la FIG. 18A. En algunos modos de realización, se selecciona una imagen 945 de una célula no clasificada del recuadro de visualización 940. La selección de la imagen 945 provoca que se visualice una pantalla emergente 946 de la imagen 945. La pantalla emergente 946 de la imagen 945 permite una mejor visualización de la célula no clasificada. En algunos modos de realización, también se visualiza un conjunto de tipos de células predefinidos en un recuadro de menú desplegable 950 que permite la selección de al menos uno de los tipos de células predefinidos. Cuando se selecciona un tipo de célula del recuadro de menú desplegable 950, la célula representada en la imagen 945 se clasifica o reclasifica de acuerdo con el tipo de célula seleccionado. En algunos modos de realización, los elementos del menú desplegable son configurables por el usuario para tener en cuenta, por ejemplo, las diferencias entre laboratorios o entre regiones en las formas en que los tecnólogos o los médicos identifican o clasifican las células. Una vez que se selecciona un tipo de célula, la versión ampliada de la imagen seleccionada muestra el tipo de célula recién seleccionado como se ilustra en la FIG. 18B. Además, las imágenes reclasificadas se pueden visualizar seleccionando un control de pestaña aparte (por ejemplo, el control de pestaña "Reclasificado" en la FIG. 18B) donde, para cada imagen reclasificada, se visualizan el tipo de célula inicial y el reclasificado. Además, se pueden reclasificar dos o más células simultáneamente. Como se muestra en la FIG. 18A, se pueden seleccionar las dos imágenes contiguas a y en la misma fila que la imagen 945 como un grupo, y se puede usar el recuadro de menú desplegable 950 para reclasificar las células dentro del grupo de tres imágenes seleccionadas como un único tipo de célula.

En algunos modos de realización, la imagen 945 se mueve a continuación a un recuadro de visualización apropiado correspondiente al tipo de célula seleccionado. La imagen 945 se puede eliminar del recuadro de visualización 940 o marcarse adecuadamente (por ejemplo, convirtiéndola de una imagen en color a una imagen en escala de grises) para indicar que la imagen se ha clasificado (o reclasificado). En algunos modos de realización, las imágenes clasificadas o reclasificadas se oscurecen ligeramente, así como también se mueven a una región de visualización 955 debajo de una pestaña "Reclasificada" 960 en la FIG. 18C. En algunos modos de realización, un usuario puede introducir una descripción para la imagen 945 en lugar de, o además de, seleccionar un tipo de célula del conjunto predefinido en el recuadro de menú desplegable 950. La función de clasificación manual también puede estar disponible para imágenes clasificadas automáticamente. Si la clasificación automática de cualquier imagen es incorrecta, la imagen se puede clasificar manualmente a continuación. En algunos modos de realización, las imágenes clasificadas o reclasificadas manualmente se pueden usar como datos de aprendizaje adicionales usados para el proceso de clasificación automática.

En determinados modos de realización, se pueden clasificar o reclasificar múltiples imágenes juntas. Por ejemplo, se pueden seleccionar múltiples imágenes del recuadro de visualización 940, y las imágenes seleccionadas se pueden visualizar como un conjunto de imágenes más pequeñas en la pantalla emergente 946. Las imágenes seleccionadas se pueden ver individualmente, por ejemplo, desplazándose o pasando por el conjunto. Cuando se seleccionan múltiples imágenes, el conjunto completo se puede clasificar o reclasificar seleccionando un tipo de célula del recuadro de menú desplegable 950 solo una vez.

Sistemas y procedimientos automatizados para la formación de imágenes de muestras

La FIG. 1 muestra un diagrama esquemático de un sistema automatizado 1000 para preparar y examinar muestras de sangre, incluida la realización de un análisis CBC. 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 de microscopio, 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 líquido que exponen el sustrato a soluciones de diversos tipos, incluidas soluciones de lavado, una o más tinciones que se unen a la muestra, soluciones fijadoras y soluciones de enjuague. El subsistema 1020 también puede presentar componentes de retirada de fluido (por ejemplo, un subsistema de vacío) y un aparato de secado para garantizar 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 acerca de 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 capturar 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 marcar sustratos individuales, por ejemplo, con información relacionada con la fuente de la muestra aplicada al sustrato, el momento 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. 1, 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 manera automatizada, con una intervención relativamente pequeña (o nula) de un operario del sistema. Los resultados del análisis de muestras se pueden visualizar en la interfaz de visualización 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 visualización 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 automatizados de procesamiento de muestras 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 el sistema 1000 analiza automáticamente múltiples muestras de sangre, 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 es superior o inferior a 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 excede o está 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 está 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, incluidas hemoglobina celular media, volumen celular medio y hematocrito. Si los valores de una cualquiera o más de estas propiedades de muestra medidas exceden o están por debajo de un valor umbral particular, la muestra se puede marcar. Los procedimientos y sistemas para medir la hemoglobina celular media, el volumen celular medio y el volumen plaquetario medio se divulgan, 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, incluidos 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. 2 muestra un diagrama de flujo 200 que incluye una serie de etapas realizadas por el sistema 1000 para obtener y visualizar 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. Al detectar la luz transmitida a través de diversas regiones de una muestra (algunas de las cuales corresponden a eritrocitos teñidos y otras no), los eritrocitos se pueden identificar fácilmente.

El subsistema de inspección 1030 del sistema 1000 se configura para obtener las imágenes de los eritrocitos de la muestra. La FIG. 3 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 están separados 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 de microscopio) se coloca 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 es detectada por el detector 106. La luz transmitida 118 forma una imagen de la muestra 104 sobre la superficie activa del detector 106; el detector captura la imagen y, a continuación, transmite la información de 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 proceso 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 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. De este modo, 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 fuentes iguales o diferentes. 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 la 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 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 uno o ambos del lado de iluminación (por ejemplo, en la fuente 102) y el lado de detección (por ejemplo, en el detector 106) para garantizar 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.

En algunos modos de realización, el procesador electrónico 108 se puede configurar para convertir los valores de intensidad de píxel de la imagen o imágenes de muestra medidas en valores de densidad óptica. En la imagen o 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 de trayectoria $\epsilon(x,y)$ de la luz incidente a través de la porción de la muestra correspondiente a ese píxel:

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

Para cada píxel de una imagen, la proporción entre la intensidad de píxel y la intensidad de píxel máxima 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:

$$OD(x,y) = -\log(T) = \alpha \epsilon(x,y)$$

Este proceso se puede repetir para cada píxel de 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. 2, la siguiente etapa 204 en el diagrama de flujo 200 incluye la localización de eritrocitos representativos en la imagen o imágenes de muestra obtenida(s) en la etapa 202. El proceso de localización de eritrocitos representativos se lleva a cabo típicamente de acuerdo con una serie de etapas. La FIG. 4 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. 4, 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 utilizar una imagen de la muestra obtenida 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 garantizar 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 capturadas con una resolución de 8 bits). Se pueden usar otros umbrales de valor de intensidad que van de 100 a 180 para identificar los eritrocitos de la imagen, mientras que se excluyen los leucocitos de un análisis adicional.

A continuación, en la etapa 404, el sistema 1000 identifica un conjunto de píxeles para cada eritrocito de 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 proceso de etiquetado de componentes conectados. Este proceso correlaciona píxeles individuales de la imagen de muestra con un objeto de la imagen. Por ejemplo, dos píxeles cualesquiera de 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 visualización 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 forma 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 proceso de etiquetado de componentes conectados, el sistema 1000 puede aplicar una máscara de erosión de píxel a las células identificadas para eliminar las n capas de píxeles más externas (por ejemplo, el píxel o píxeles que corresponden a la región limítrofe donde la refracción es máxima). En general, la máscara de erosión de píxeles se puede seleccionar para eliminar 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 píxeles 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 de 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 proceso de identificación de un conjunto de eritrocitos representativos a partir de la imagen o imágenes de muestra evaluando el tamaño y la conformación de los eritrocitos. En general, la etapa 406 se realiza para descartar células parciales, células superpuestas, grupos 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 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 de células superpuestas, que pueden ser poco fiables cuando se usan para calcular métricas tales como volúmenes celulares o contenido de constituyentes. Por estas razones, las conformaciones de cada una de las células identificadas se verifican en la etapa 406, y las células deformadas y/o superpuestas se excluyen del análisis adicional.

Se puede usar una variedad de procedimientos diferentes para verificar la conformación de las células identificadas. Por ejemplo, en algunos modos de realización, la conformación de cada célula se puede verificar comparando el perímetro y el área de la célula. La FIG. 5 muestra un diagrama esquemático de dicha comparación. En la FIG. 5 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. 5 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 del perímetro para crear un polígono en la imagen y midiendo el perímetro del polígono. La proporción entre el cuadrado del valor del perímetro celular y el valor del área celular (es decir, el área del polígono) se determina para verificar la conformación de la célula. El valor de esta proporción es 4π para una célula ideal, perfectamente circular. El valor de la proporción aumenta a medida que la conformación de la célula se aparta de un contorno circular. Usando este criterio, las células con una proporción entre el cuadrado del perímetro y el área que excede 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 incrementado espesor del material a través del cual 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. De este modo, cuando se realiza la comparación del perímetro y el área celulares, la proporción cae mucho más allá del umbral de varianza admisible con respecto al valor ideal, y se excluyen las células superpuestas.

Otro procedimiento para verificar 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 de célula determinada a partir de los píxeles de imagen. Se puede usar una alta proporción entre el área de envolvente convexa y el área celular para identificar las células de conformación irregular y excluir dichas células de un análisis posterior. La FIG. 6 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. 6. 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. 6, 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 células sanguíneas representativas. Por ejemplo, para las mediciones del volumen de eritrocitos solo se pueden considerar las células con un área que varía entre 35 micrómetros cuadrados y 65 micrómetros cuadrados. Los objetos de las imágenes con un área de menos de 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, 20 micrómetros cuadrados a 80 micrómetros cuadrados), y el intervalo se puede escalar 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 eliminar 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 medio de densidad óptica 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 de la muestra (por ejemplo, es probable que una célula con una densidad óptica media menor que 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 exceda un determinado umbral (por ejemplo, densidad óptica media mayor que 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 mayor que o igual a 0,66 esté superponiéndose a otro eritrocito). El proceso mostrado en la FIG. 4 finaliza en la etapa 408 con la determinación final de un conjunto de células representativas para un análisis adicional.

Volviendo a la FIG. 2, después de localizar los eritrocitos representativos en la etapa 204, las células representativas se muestran a un técnico en la pantalla 110 en la etapa 206. En algunos modos de realización, se visualizan todas de dichas células. En determinados modos de realización, solo se visualiza un subconjunto de las células localizadas en la etapa 204. El subconjunto de células que se visualizan se puede seleccionar al azar, y el usuario puede seleccionar el número de células del subconjunto. Por ejemplo, el subconjunto de células representativas que se visualiza 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). Tras la visualización de las imágenes de eritrocitos representativos en la etapa 206, el procedimiento mostrado en el diagrama de flujo 200 finaliza en la etapa 208.

Como se analiza anteriormente, en algunos modos de realización, el subconjunto de células representativas que se visualizan 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 que el técnico visualice 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. De este modo, aunque las células que no son adecuadas 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 visualizan en la etapa 206 incluye algunas o todas de estas células "inadecuadas".

Como se analiza previamente, las imágenes de células del bloque de imágenes 704 se pueden clasificar de acuerdo con una variedad de criterios, incluidos la presencia o ausencia de inclusiones en la célula y propiedades de la inclusión, 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. 4).

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 manera relativamente sencilla, ya que se ha observado experimentalmente que estos píxeles tienen un intervalo estrecho de densidades ópticas. En consecuencia, al establecer umbrales superior e inferior para los píxeles de eritrocitos normales, estos píxeles se pueden identificar en la imagen de célula. Dichos umbrales se pueden determinar, por ejemplo, a partir de un conjunto de datos de entrenamiento que contiene imágenes de eritrocitos normales.

Los píxeles restantes de la imagen corresponden a la palidez central o 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, los píxeles individuales se pueden identificar fácilmente como correspondientes a posibles inclusiones en base a su densidad óptica. Se pueden establecer umbrales de densidad óptica para diferenciar entre píxeles asociados a palidez central, posibles inclusiones y eritrocitos normales a partir de datos de entrenamiento que comprenden valores de densidad óptica conocidos para píxeles de imágenes de eritrocitos identificados como palidez, inclusión o eritrocito normal.

Un segundo procedimiento para diferenciar posibles inclusiones de la palidez central y porciones de eritrocitos normales en píxeles de imágenes de eritrocitos implica dos etapas distintas. En una primera etapa, los píxeles que corresponden a la palidez central se identifican examinando una imagen de la célula correspondiente a la iluminación con luz azul (por ejemplo, 415 nm). Los píxeles de la imagen azul se examinan individualmente y los píxeles para los que la densidad óptica: (a) cae por debajo de un valor umbral basado en la densidad óptica promedio en la imagen azul; y (b) están más lejos de la densidad óptica máxima en la imagen azul que de la densidad óptica promedio en la imagen azul, o que difieren de la densidad óptica mínima en la imagen azul en menos de dos desviaciones estándar, se asignan a la palidez central.

A continuación, en una segunda etapa se determinan los píxeles correspondientes a posibles inclusiones. Por tanto, los píxeles que corresponden a áreas de gran densidad óptica (de acuerdo con un valor umbral seleccionable por el usuario o un umbral determinado a partir de datos de entrenamiento que comprenden imágenes de eritrocitos con inclusiones) en la imagen azul se eliminan de una consideración adicional, ya que mientras que los artefactos relacionados con la refracción aparecen oscuros en las imágenes azules, las inclusiones genuinas no aparecen, en general, tan oscuras como los artefactos de refracción en las imágenes azules. A continuación, para cada uno de los píxeles restantes, 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 un 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 basada en los valores de la cantidad P y se ejecuta un algoritmo de detección de bordes en la imagen. Para cada píxel de 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 en fragmentos de inclusión en base a la presencia o ausencia de píxeles de otros tipos entre los mismos. El número de fragmentos de inclusión se puede determinar y usar para refinar adicionalmente 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 predeterminado o seleccionado por el usuario), las posibles inclusiones se pueden identificar como debidas a anomalías en la formación de la imagen 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 siguen siendo probables posibles inclusiones, los rasgos característicos de las inclusiones tales como el perímetro, el área y la conformación se pueden determinar usando los procedimientos basados en píxeles divulgados previamente. Las células que presentan inclusiones se pueden clasificar a continuación en el bloque de imágenes 704 de acuerdo con cualquiera de los diversos rasgos característicos determinados para las inclusiones.

Implementación de hardware y software

Las etapas de procedimiento y los procedimientos descritos en el presente documento se pueden implementar en hardware o en software, o en una combinación de ambos. En particular, el procesador electrónico 114 puede incluir instrucciones de software y/o hardware 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, tal como una impresora, un dispositivo de visualización o una página web en un monitor de un 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, los programas se pueden implementar 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 esta divulgación, "activar" un control seleccionable por el usuario que se visualiza 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, realizar el control mediante el uso de 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 visualizar 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 al usuario interactuar directamente con los elementos visualizados. De forma alternativa, o adicional, componentes de sistema adicionales (por ejemplo, teclados, dispositivos de puntero) pueden permitir a un usuario manipular los elementos visualizados en la interfaz.

La FIG. 19 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 están interconectados mediante 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 visualizar 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. 1 y 3.

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 visualización para visualizar 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. 1 y 3.

Los rasgos característicos descritos se pueden implementar en circuitos electrónicos digitales, o en hardware informático, firmware o en combinaciones de los mismos. 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 mediante un procesador programable; y los rasgos característicos pueden ser realizados 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, incluidos lenguajes compilados o interpretados, y se puede implantar de cualquier forma, incluido 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 software para implementar los procedimientos y sistemas descritos en esta 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 hardware y software que se comunican solo a través 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 hardware, un módulo de cámara y un módulo de enfoque. El módulo de hardware puede enviar comandos al hardware de formación de imágenes que implementa el enfoque automático rápido, que a su vez activa una cámara para adquirir imágenes. En algunos modos de realización, el módulo de hardware puede incluir el sistema de control 108 descrito anteriormente con referencia a la FIG. 3.

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 ser procesadas por el módulo de la cámara. Al realizar la búsqueda inicial de la inclinación del portaobjetos, el módulo de la cámara también puede enviar un mensaje que interrumpe el módulo de hardware cuando ha visto suficientes imágenes para determinar el tiempo de obturación o el enfoque adecuados. En algunos modos de realización, el módulo de cámara incluye el detector 106 descrito anteriormente con referencia a la FIG. 3.

El sistema también puede incluir un módulo de enfoque que se puede implementar como software, hardware o una combinación de software y hardware. 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 operativa 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, incluidos, 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 visualización tal como un monitor CRT (tubo de rayos catódicos) o LCD (pantalla de cristal líquido) para mostrar 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 acoplado y puede ser controlado 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 los mismos. 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.
- 5 El sistema informático puede incluir clientes y servidores. En general, un cliente y un servidor están alejados el uno del otro 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.
- 10 El procesador 1910 ejecuta instrucciones relacionadas con un programa informático. El procesador 1910 puede incluir hardware tal como puertas lógicas, sumadores, multiplicadores y contadores. El procesador 1910 puede incluir además una unidad lógica aritmética (ALU) aparte que realiza operaciones lógicas y aritméticas.

Otros modos de realización

- 20 Se han descrito varios 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
- 25 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 procedimiento para visualizar imágenes de células en una muestra, comprendiendo el procedimiento:
 - 5 obtener una pluralidad de imágenes de células de la muestra, en el que cada imagen corresponde a una de las células de la muestra;
determinar valores de al menos una propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes;
 - 10 disponer la pluralidad de imágenes para formar una primera matriz de imágenes, en la que las imágenes se ordenan en la primera matriz de imágenes en base a los valores de la al menos una propiedad;
visualizar la primera matriz de imágenes; y
 - 15 determinar valores de una segunda propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes;
clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes en base a los valores de la segunda propiedad; y
 - 20 visualizar la segunda matriz de imágenes;
para cada una de la pluralidad de imágenes, identificar un conjunto de píxeles asociados a la célula correspondiente a la imagen;
 - 25 determinar una localización de referencia para cada una de las células en base al conjunto de píxeles; y
disponer la pluralidad de imágenes de la primera matriz de imágenes de modo que la localización de referencia para cada célula en la primera matriz de imágenes esté igualmente espaciada de las localizaciones de referencia para las células contiguas en la primera matriz de imágenes;
 - 30 en el que la muestra comprende sangre y las células comprenden eritrocitos.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que cada imagen de la primera matriz de imágenes se visualiza como un control seleccionable por el usuario.
- 35 3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que cada control seleccionable por el usuario se configura de modo que, cuando se activa, se visualiza información acerca de la célula correspondiente de la muestra.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que los valores de la al menos una propiedad comprenden al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células, un volumen celular de cada una de las células, un tamaño celular de cada una de las células, una densidad óptica de cada una de las células y una conformación de cada una de las células.
- 40 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que los valores de la segunda propiedad comprenden al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células, un volumen celular de cada una de las células, un tamaño celular de cada una de las células, una densidad óptica de cada una de las células y una conformación de cada una de las células.
- 45 6. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende además analizar la pluralidad de imágenes para identificar inclusiones en las células, en el que la segunda propiedad es una propiedad relacionada con las inclusiones.
- 50 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la propiedad relacionada con las inclusiones comprende al menos uno de un tamaño de las inclusiones, una conformación de las inclusiones y un número de inclusiones.
- 55 8. El procedimiento de la reivindicación 6, que comprende además activar un control en un dispositivo de visualización en el que se visualiza la segunda matriz de imágenes para proporcionar una evaluación de la muestra en base a la segunda matriz de imágenes.
- 60 9. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:
para cada una de la pluralidad de imágenes, identificar un conjunto de píxeles de fondo en la imagen que no corresponde a la célula asociada a la imagen,
- 65 en el que la visualización de la primera matriz de imágenes comprende, para cada una de la pluralidad de imágenes,

asignar un color a cada miembro del conjunto de píxeles de fondo; y

en el que el color se asigna en base al valor de la al menos una propiedad para la célula asociada a la imagen.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además:

visualizar la primera matriz de imágenes y una pluralidad de controles seleccionables por el usuario en un dispositivo de visualización, en el que cada uno de los controles seleccionables por el usuario corresponde a una propiedad diferente de las células; y

clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes cuando se activa uno de la pluralidad de controles seleccionables por el usuario, en el que la segunda propiedad es la propiedad que corresponde al control activado.

11. Un sistema para la inspección visual de eritrocitos, comprendiendo el sistema:

una fuente de luz configurada para iluminar los eritrocitos de una muestra;

un detector configurado para obtener una pluralidad de imágenes de los eritrocitos, en el que

cada imagen corresponde a uno diferente de los eritrocitos de la muestra;

un dispositivo de visualización configurado para visualizar imágenes de los eritrocitos; y

un procesador electrónico configurado para:

determinar valores de al menos una propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes;

disponer la pluralidad de imágenes para formar una primera matriz de imágenes, en la que las imágenes se ordenan en la primera matriz de imágenes en base a los valores de la al menos una propiedad;

visualizar la primera matriz de imágenes en el dispositivo de visualización;

determinar valores de una segunda propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes;

clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes en base a los valores de la segunda propiedad; y

visualizar la segunda matriz de imágenes en el dispositivo de visualización;

para cada una de la pluralidad de imágenes, identificar un conjunto de píxeles asociados a la célula correspondiente a la imagen;

determinar una localización de referencia para cada una de las células en base al conjunto de píxeles; y

disponer la pluralidad de imágenes de la primera matriz de imágenes en el dispositivo de visualización de modo que la localización de referencia para cada célula en la primera matriz de imágenes esté igualmente espaciada de las localizaciones de referencia para las células contiguas en la primera matriz de imágenes.

12. El sistema de la reivindicación 11, en el que el dispositivo de visualización se configura para visualizar cada imagen de la primera matriz de imágenes como un control seleccionable por el usuario.

13. El sistema de la reivindicación 12, en el que el procesador electrónico se configura de modo que, cuando se activa uno de los controles seleccionables por el usuario, el procesador electrónico muestra información acerca de la célula correspondiente al control activado en el dispositivo de visualización.

14. El sistema de la reivindicación 11, en el que los valores de la al menos una propiedad comprenden al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células, un volumen celular de cada una de las células, un tamaño celular de cada una de las células, una densidad óptica de cada una de las células y una conformación de cada una de las células.

15. El sistema de la reivindicación 11, en el que el procesador electrónico se configura además para:

determinar valores de una segunda propiedad para cada una de las células en base a la pluralidad de imágenes; y

- clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes en base a los valores de la segunda propiedad, en el que los valores de la segunda propiedad comprenden al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un contenido de hemoglobina celular de cada una de las células, un volumen celular de cada una de las células, un tamaño celular de cada una de las células, una densidad óptica de cada una de las células y una conformación de cada una de las células.
- 5
16. El sistema de la reivindicación 15, en el que el procesador electrónico se configura además para:
- 10 visualizar una pluralidad de controles seleccionables por el usuario en el dispositivo de visualización, en el que cada uno de los controles seleccionables por el usuario corresponde a una propiedad diferente de las células; y
- clasificar la pluralidad de imágenes para formar la segunda matriz de imágenes cuando se activa uno de la pluralidad de controles seleccionables por el usuario, en el que la segunda propiedad es la propiedad que
- 15 corresponde al control activado.
17. El sistema de la reivindicación 15, en el que el procesador electrónico se configura además para analizar la pluralidad de imágenes para identificar inclusiones en las células, en el que la segunda propiedad es una propiedad relacionada con las inclusiones y comprende al menos una de un tamaño de las inclusiones, una conformación de las inclusiones y un número de inclusiones.
- 20
18. El sistema de la reivindicación 11, en el que para cada una de la pluralidad de imágenes, el procesador electrónico se configura además para:
- 25 identificar un conjunto de píxeles de fondo en la imagen que no corresponde a la célula asociada a la imagen; y
- visualizar la imagen de la primera matriz de imágenes asignando un color a cada miembro del conjunto de píxeles de fondo,
- 30 en el que el color se asigna en base al valor de la al menos una propiedad para la célula asociada a la imagen.

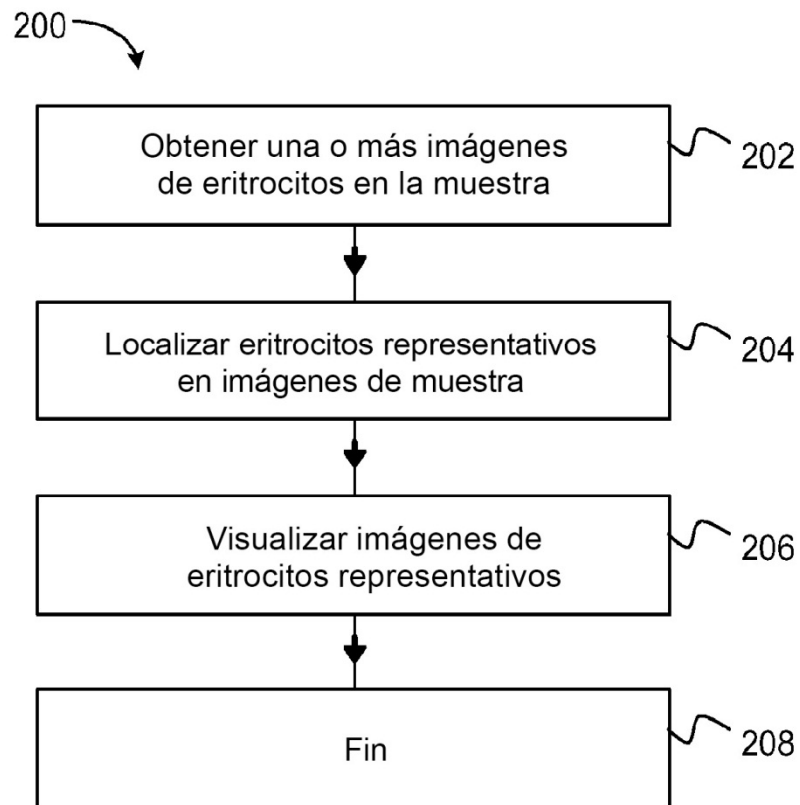
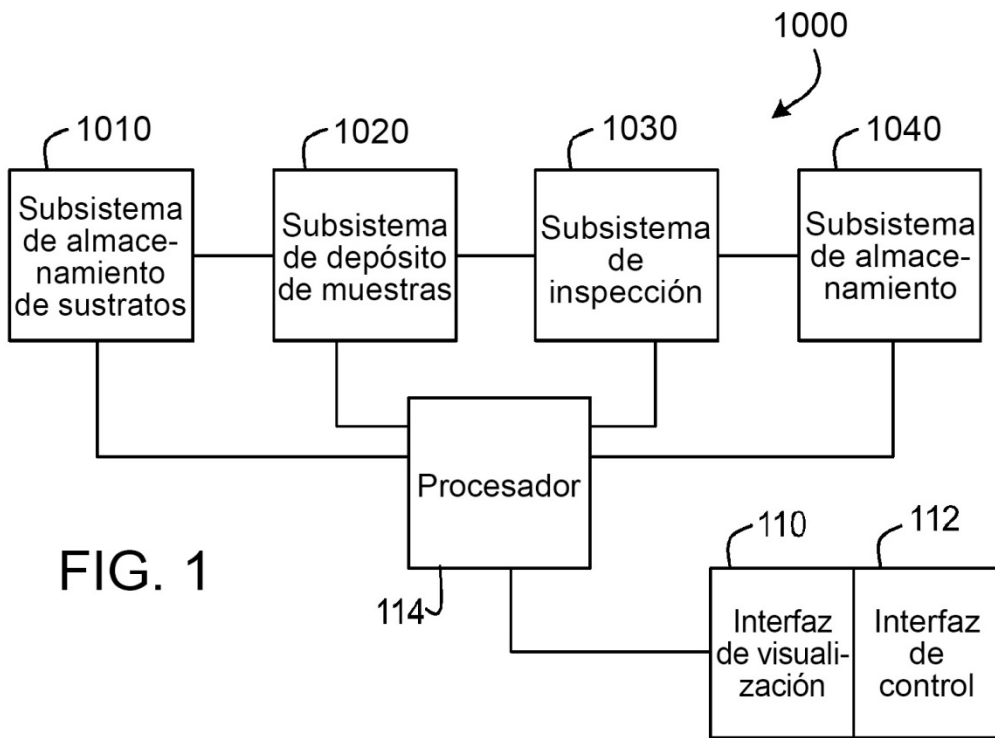
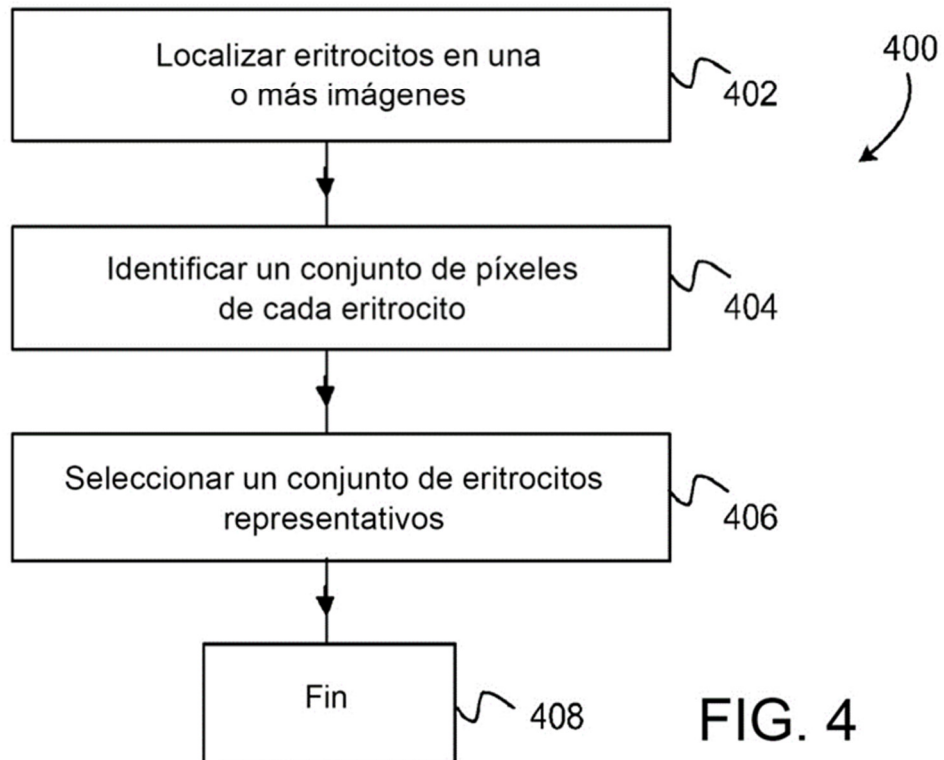
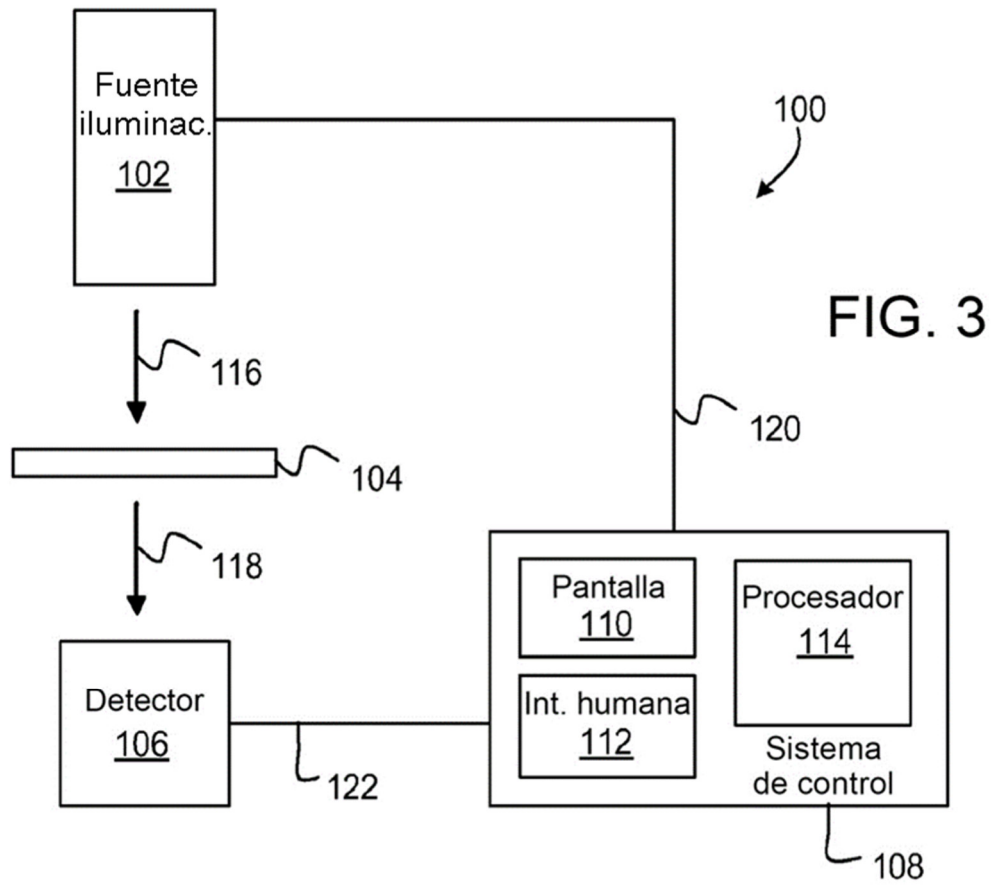


FIG. 2



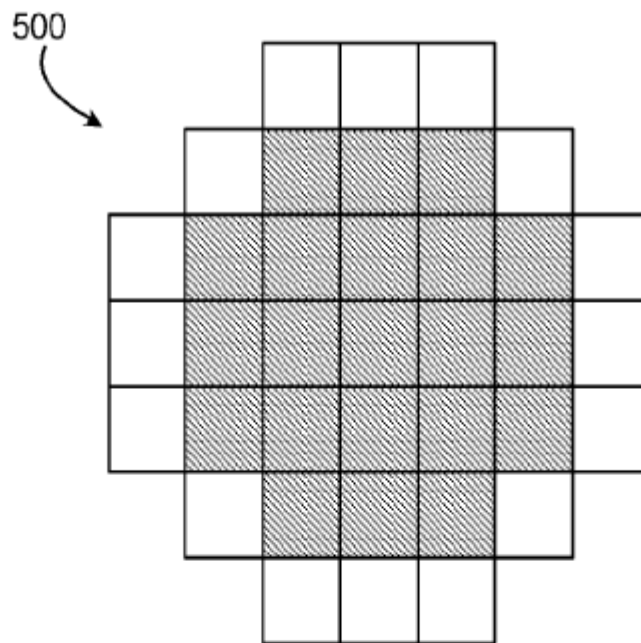


FIG. 5

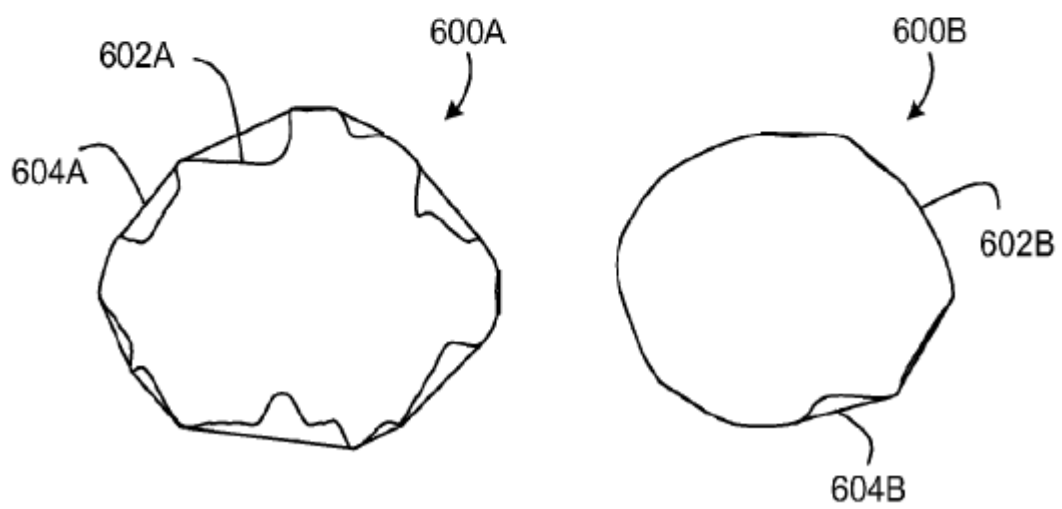


FIG. 6

700

Bloodhound
INTEGRATED HEMATOLOGY SYSTEM

CERRAR SESIÓN
REMITIR AL PATÓLOGO
VERIFICAR

702

ESTADO REVISIÓN CONFIG. CC MANTENIMIENTO

HISTORIAL MEDICO MUESTRA

EDAD: SEXO: HORA DE EXTRACCIÓN:
ETNICIDAD: DEPARTAMENTO: MEDICO:

RESULTADOS	RBC	5.27x10 ¹² /l	(L)
*HGB	12.80g/dl	(L)	
*HCT	36.40%		
MCV	84.00 fl		
MCH	27.50 pg		
MCHC	36.00 g/dl		
RDW	11.50 fl		
RET%	0.7%		
HISTORIAL	*RET#	6.7x10 ⁹ /l	(L)
	IRF	0.00%	

706a

706b

706c

706d

706e

706f

706g

706h

MÁS GRANDE
MÁS PEQUEÑO
MÁS OSCURO
MÁS CLARO
MÁS REDONDO
MENOS REDONDO
MÁS UNIFORME
MENOS UNIFORME
ALEATORIZAR

704

708

706

FIG. 7



Bloodhound
INTEGRATED HEMATOLOGY SYSTEM

802

700

ESTADO

REVISIÓN

CONFIG.

CC

MANTENIMIENTO

HISTORIAL MÉDICO

EDAD:

SEXO:

ETNICIDAD:

DIAGNÓSTICO:

MÉDICO:

DEPARTAMENTO:

HORA DE EXTRACCIÓN:

VERIFICAR

REMITIR AL PATÓLOGO

RESULTADOS	RBC	* HGB	* HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	RET%	* RET#	IRF
	5.27x10 ⁶ /µl	12.80 g/dl	36.4%	84.00 fl	27.50 pg	36.00 g/dl	11.50 fl	0.7%	5.7x10 ³ /µl	0.00%



MÁS GRANDE



MÁS PEQUEÑO



MÁS OSCURO



MÁS CLARO



MÁS REDONDO



MENOS REDONDO

MÁS UNIFORME MENOS UNIFORME

ALEATORIZAR

CERRAR SESIÓN

804

FIG. 8

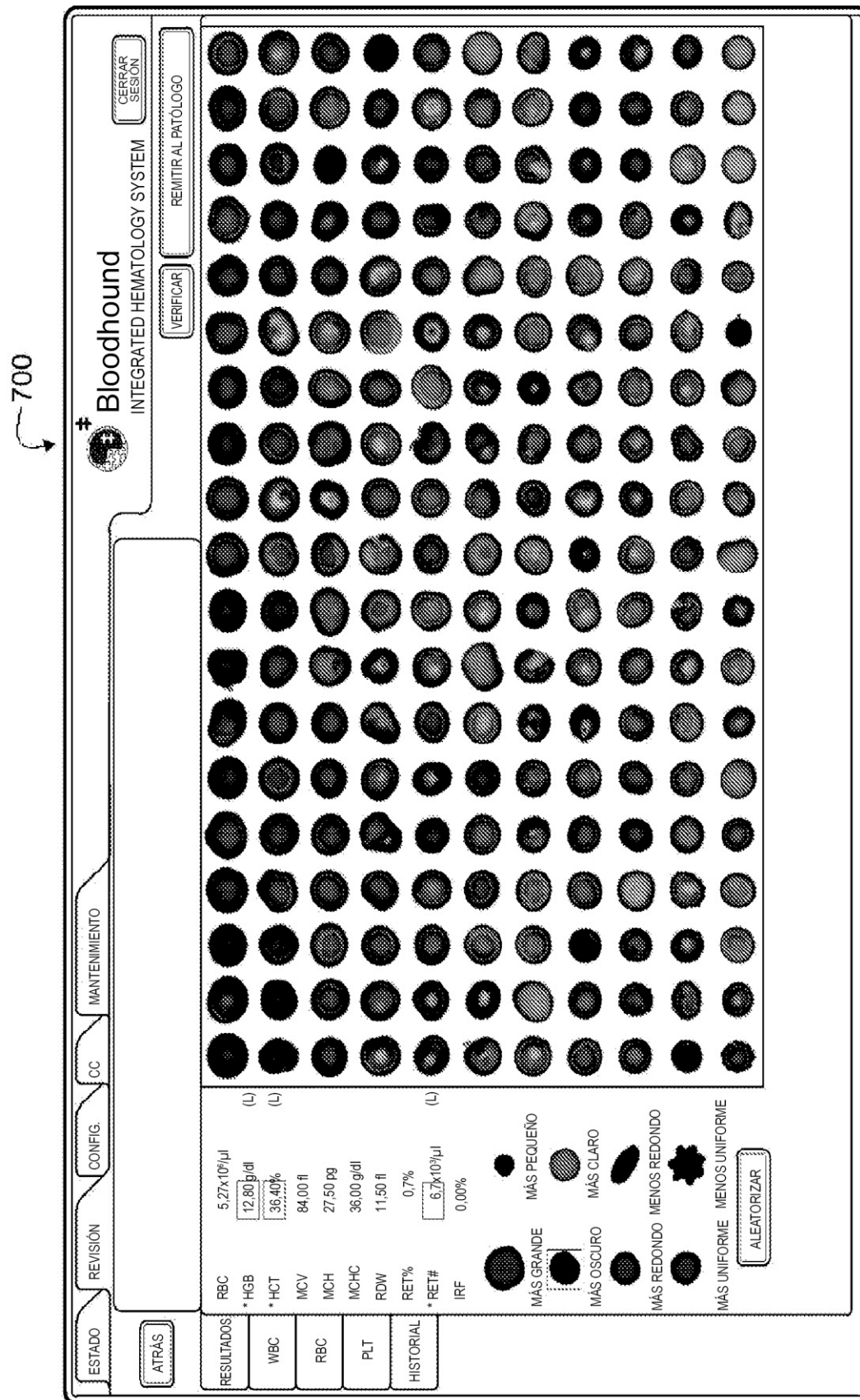


FIG. 9

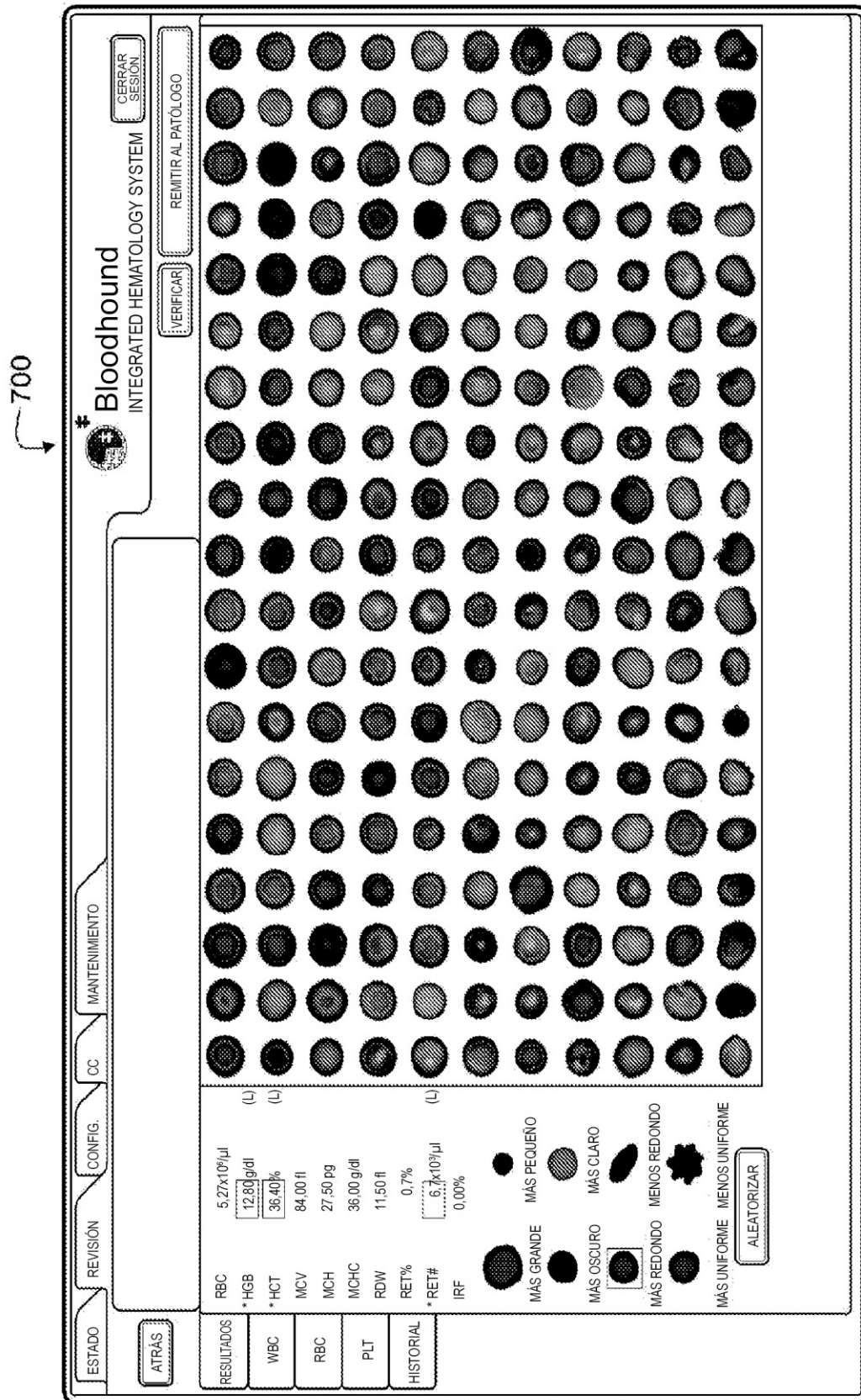


FIG. 10

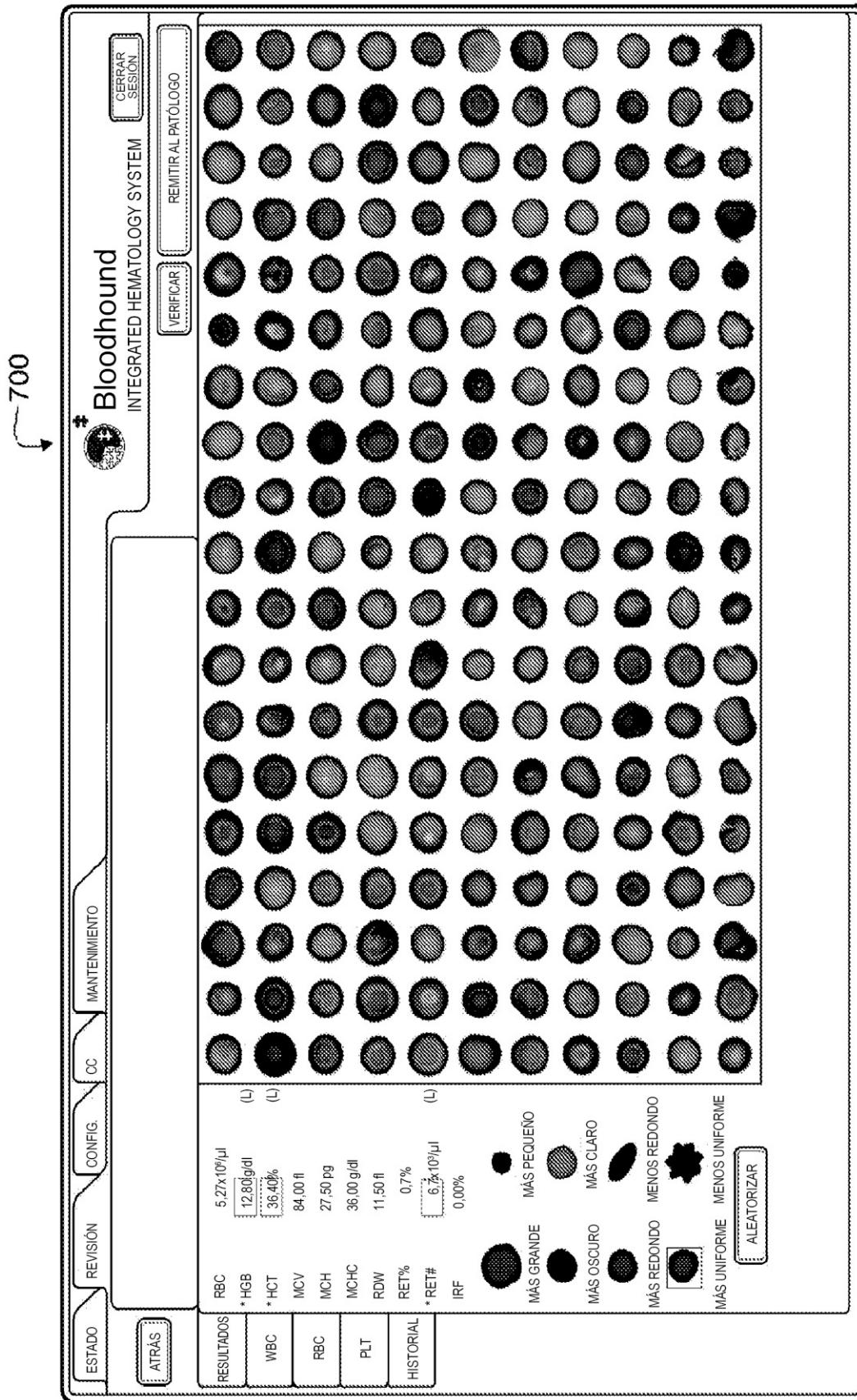


FIG. 11

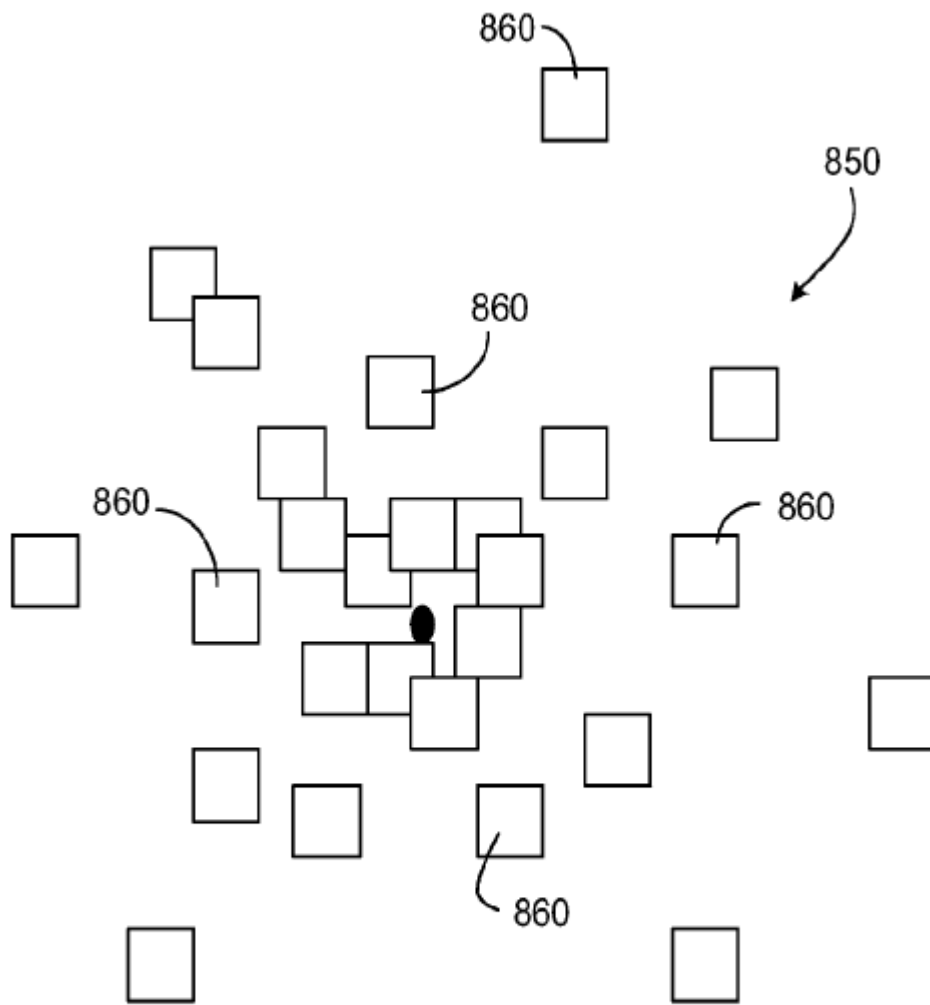


FIG. 12

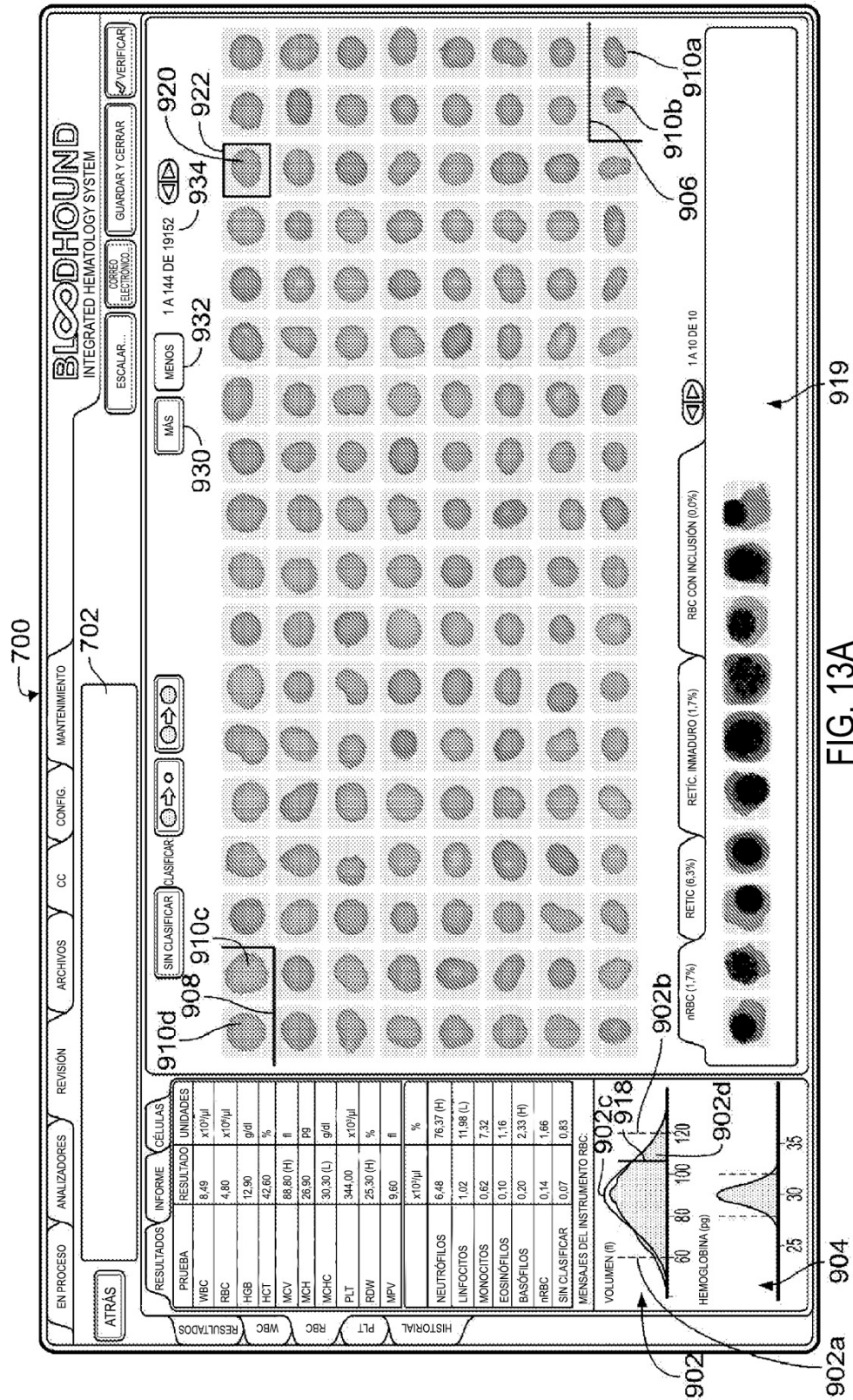


FIG. 13A

700

EN PROCESO

ANALIZADORES

RESULTADOS

ARCHIVOS

CC

CONFIG.

MANTENIMIENTO

1 2

BIENVENIDO, USUARIO

08 JUL 2011 | 12:55 PM

CERRAR SESIÓN

ATRAS

HISTORIAL MEDICO # 96908339

ID DE MUESTRA: 31742

COMENTARIOS:

HORA DE EXTRACCIÓN:

HORA DE PEDIDO: 12:08 PM 8 JUL 2011

DEPARTAMENTO:

INSTRUMENTO: BLOODHOUND 1

ENVÍAR PARA REVISIÓN...

GUARDAR Y CERRAR

VERIFICAR

RESULTADOS

INFORME

RECLASIFICADO

911 0 1+ 2+ 3+

POLICROMÍA

HIPOCROMASIA

ANISOCITOSIS

MICROCITOS

MACROCITOS

POQUILOCITOS

POQUILOCITOS

CELULAS DIANA

ESQUISTOCITOS

CELULAS DE CASCO

CELULAS FALCIFORMES

ESFEROCITOS

ELIPTOCITOS

CELULAS EN LÁGRIMAS

ESTOMATOCITOS

ACANTOCITOS

ESQUINOCITOS

INCLUSIONES

HOWELL-JOLLY

PAPPENHEIMER

PUNTEADO BASÓFILO

PARASITOS

COMENTARIOS: (NOTIFICABLE)

(HAGA CLIC PARA INTRODUCIR UN COMENTARIO)

WBC

RBC

PLT

HISTORIAL

RETIC (1.7%)

RETIC (6.3%)

RETIC INMADURO (1.7%)

RBC CON INCLUSIÓN (0.0%)

1 A 10 DE 10

SELECCIONADO: 72.9 f (16% ILE), 26.1 pg (19% ILE)

MAS

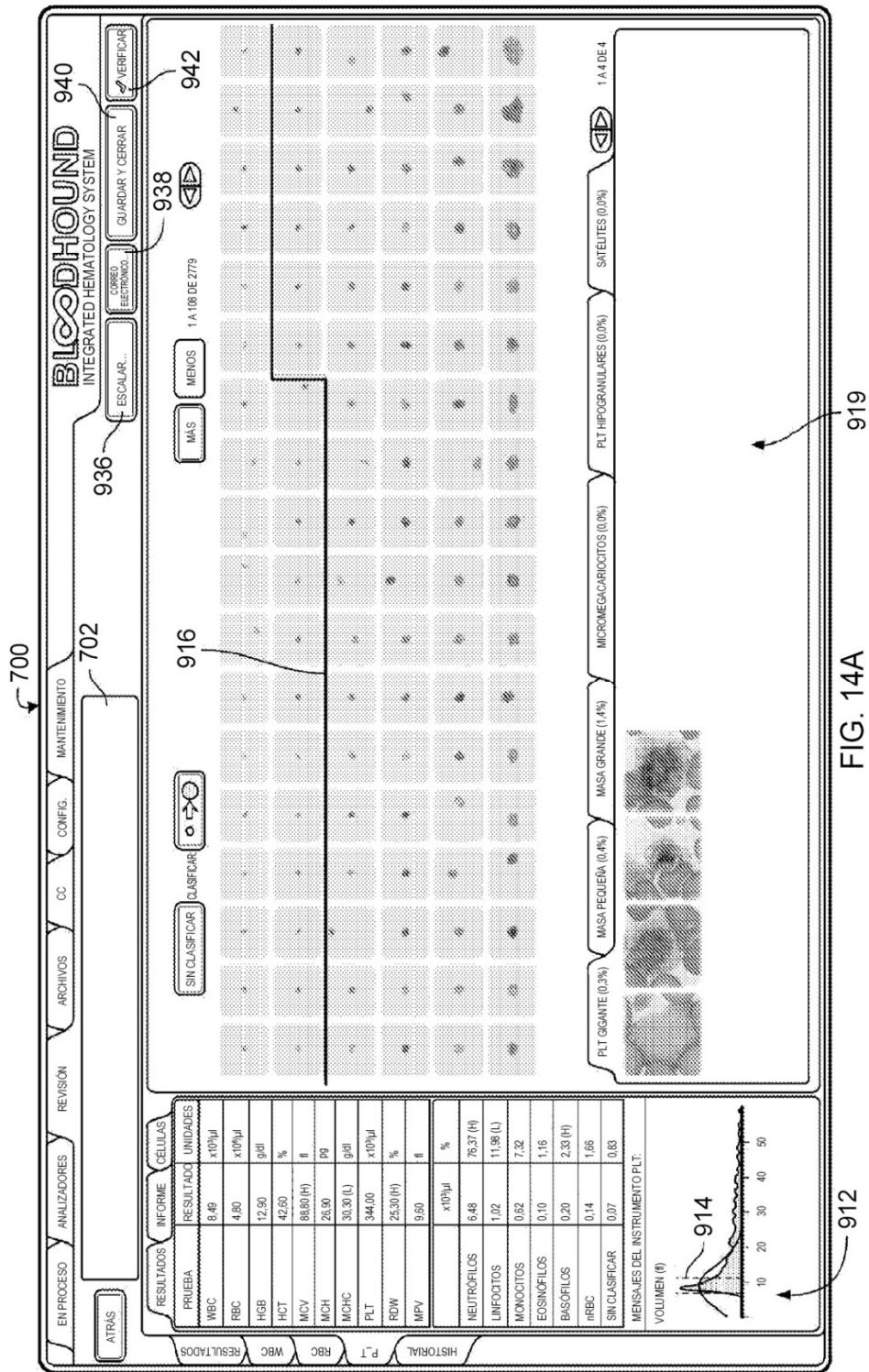
MENOS

1 A 136 DE 19152

990

992

FIG. 13B



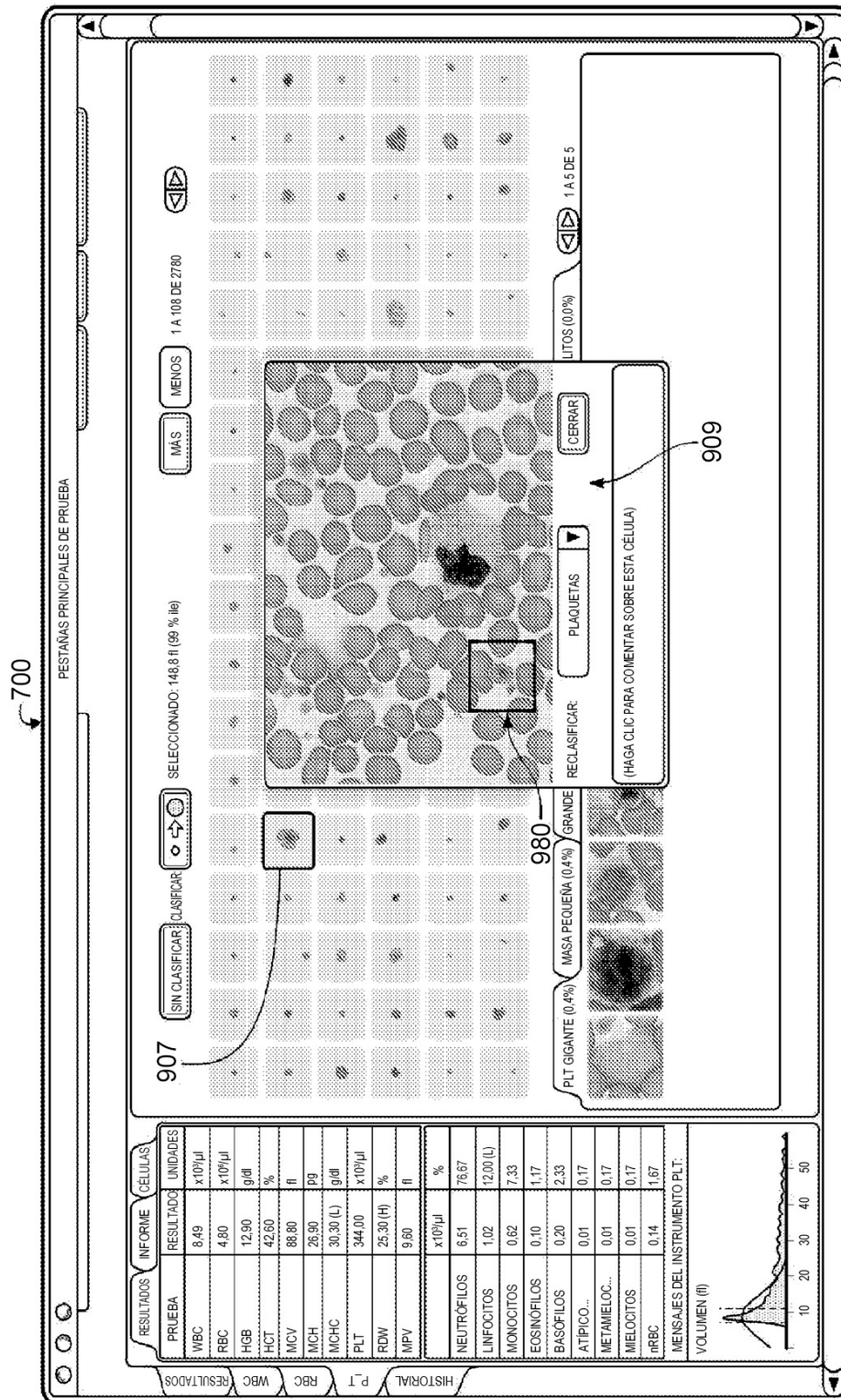


FIG. 14B

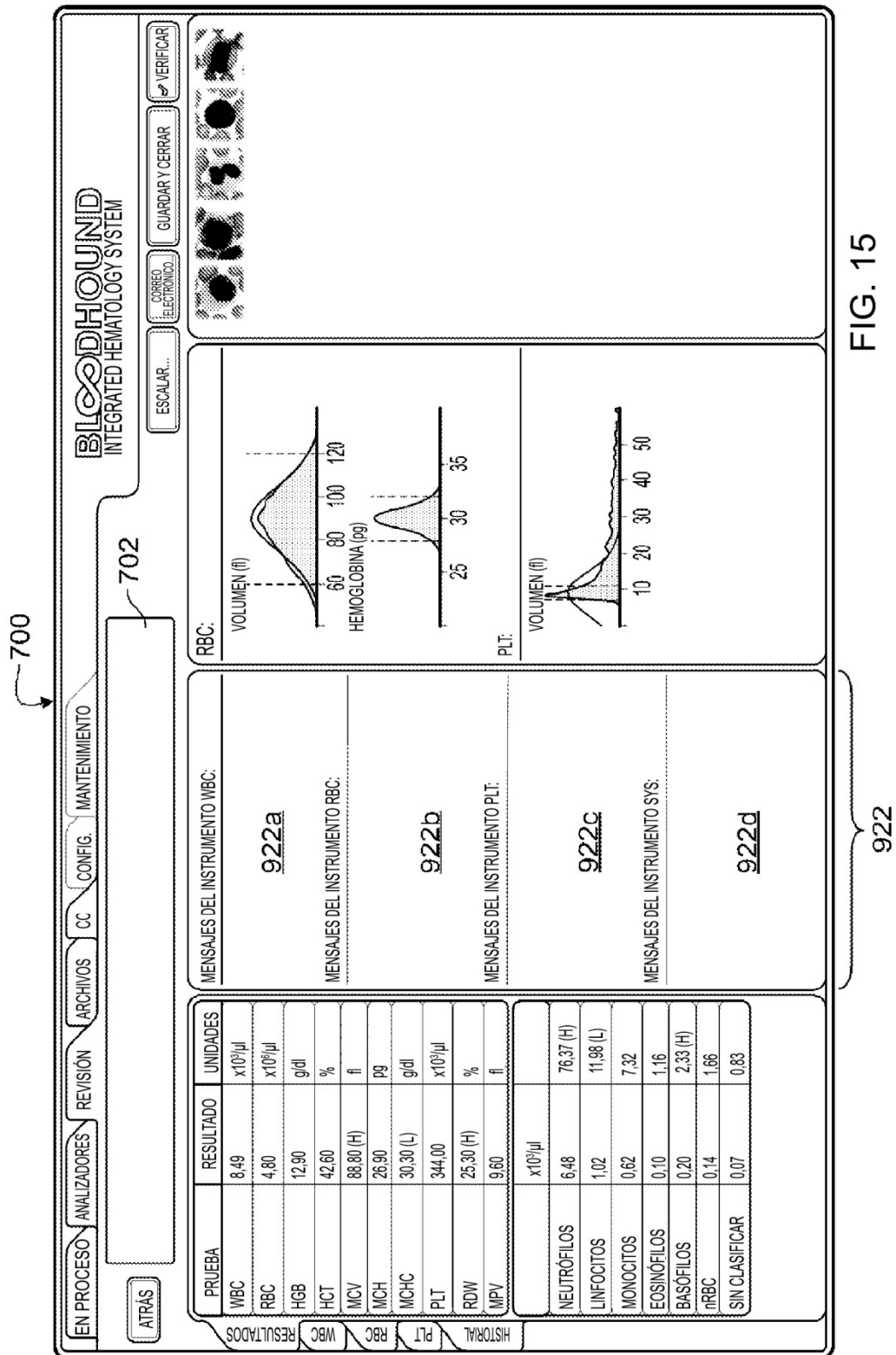


FIG. 15

700

EN PROCESO

ANALIZADORES

RESULTADOS

ARCHIVOS

CC

CONFIG.

MANTENIMIENTO

BIENVENIDO, USUARIO!

05 JUL 2011 | 3:38 PM

CERRAR SESIÓN

928

CLASIF. INTELIGENTE

MARCA	NOMBRE	CUENTA#	MED	DEPT.	FECHA	TIPO	ESTADO
✓	DOE, JOHN	31407	522484023			NORMAL	PENDIENTE RE...
✓	DOE, JANE	31742	519504688			NORMAL	PENDIENTE RE...

927a 927b

927

DOE, JANE

ACCESO #: 31742

HISTORIAL MEDICO #: 519504688

FECHA NAC.: 03/30/06

EDAD: 53 AÑOS

SEXO: MUJER

MEDICO:

MUESTRA PEDIDA: 07/05/2011

MUESTRA COMPLETADA: 07/05/2011 03:37 PM

930

MEDICIÓN	VALOR	LIMITES	UNIDADES
RBC	4.80	3.8 - 5.4	x10 ¹² /µl
HCT	42.6	18.0 - 46.0	%
HGB	12.9	6.0 - 14.0	g/dl
MCV	88.8(H)	72.0 - 86.6	fl
MCH	26.9	26.0 - 34.0	pg
MCHC	30.3(L)	32.0 - 36.0	g/dl
nRBC#	0.14		x10 ¹² /µl
nRBC%	1.7		/100WBC
RDW	25.3(H)	11.5 - 15.5	%
WBC	8.49	4.5 - 30.0	x10 ⁹ /µl
NEUT#	6.48	0.5 - 8.5	x10 ⁹ /µl
NEUT%	76.4(H)	30.0 - 65.0	%
LYMPH#	1.02	1.0 - 7.8	x10 ⁹ /µl
LYMPH%	12.0(L)	20.0 - 60.0	%
MONO#	0.62	0 - 1.6	x10 ⁹ /µl
MONO%	7.3	0 - 12.0	%
EO#	0.10	0 - 0.9	x10 ⁹ /µl
EO%	1.2	0 - 8.0	%
BASO#	0.20	0 - 0.4	x10 ⁹ /µl
BASO%	2.3(H)	0 - 3.0	%
IG#	0.00		x10 ⁹ /µl
IG%	0.0		%
PLT	344	25.0 - 440.0	x10 ⁹ /µl
MPV	9.6	6.5 - 12.4	fl
RET#	0.29(L)	20.0 - 100.0	x10 ⁹ /µl
RET%	6.0(H)	0.5 - 2.0	%

FIG. 16

700

EN PROCESO

ANALIZADORES

RESULTADOS

ARCHIVOS

CC

CONFIG.

MANTENIMIENTO

① ②

∞

BIENVENIDO, USUARIO!

05 JUL 2011 | 3:38 PM

CERRAR SESIÓN

EDAD: 53 AÑOS

COMENTARIOS:

HORA DE EXTRACCIÓN:

5 JUL 2011

SEXO: F

MÉDICO:

INSTRUMENTO: BLOODHOUND 1

ETNICIDAD:

DEPARTAMENTO:

GUARDAR Y CERRAR

VERIFICAR

ENVIAR PARA REVISIÓN...

CONTRASEÑA ELECTRÓNICA

RESULTADOS

WBC

RBC

PLT

HISTORIAL

INFORME

RECLASIFICADO

PRUEBA	RESULTADOS	UNIDADES
WBC	8.49	$\times 10^9/\mu\text{l}$
RBC	4.80	$\times 10^6/\mu\text{l}$
HGB	12.9	g/dl
HCT	42.6	%
MCV	88.8 [H]	fL
MCH	26.9	pg
MCHC	30.3 [L]	g/dl
PLT	344	$\times 10^3/\mu\text{l}$
RDW	25.3 [H]	%
MPV	9.6	fL
	%	$\times 10^9/\mu\text{l}$

MAX. DE 24 CÉLULAS POR GRUPO

940

935

☐ DIFERENCIAL

SIN CLASIFICAR (0.8%)

NEUTRÓFILOS (76.4%)

LINFOCITOS (12.0%)

MONOCITOS (7.3%)

1A 5 DE 5

1A 24 DE 459

1A 24 DE 72

1A 24 DE 44

76.4 [H]

12.0 [L]

7.3

1.2

2.3 [H]

1.7

0.8

0.07

0.14

0.07

NEUTRÓFILOS

LINFOCITOS

MONOCITOS

EOSINÓFILOS

BASÓFILOS

nRBC

SIN CLASIFICAR

MESSAJES DEL INSTRUMENTO WBC:

DIST ANOMALA WBC

FIG. 17

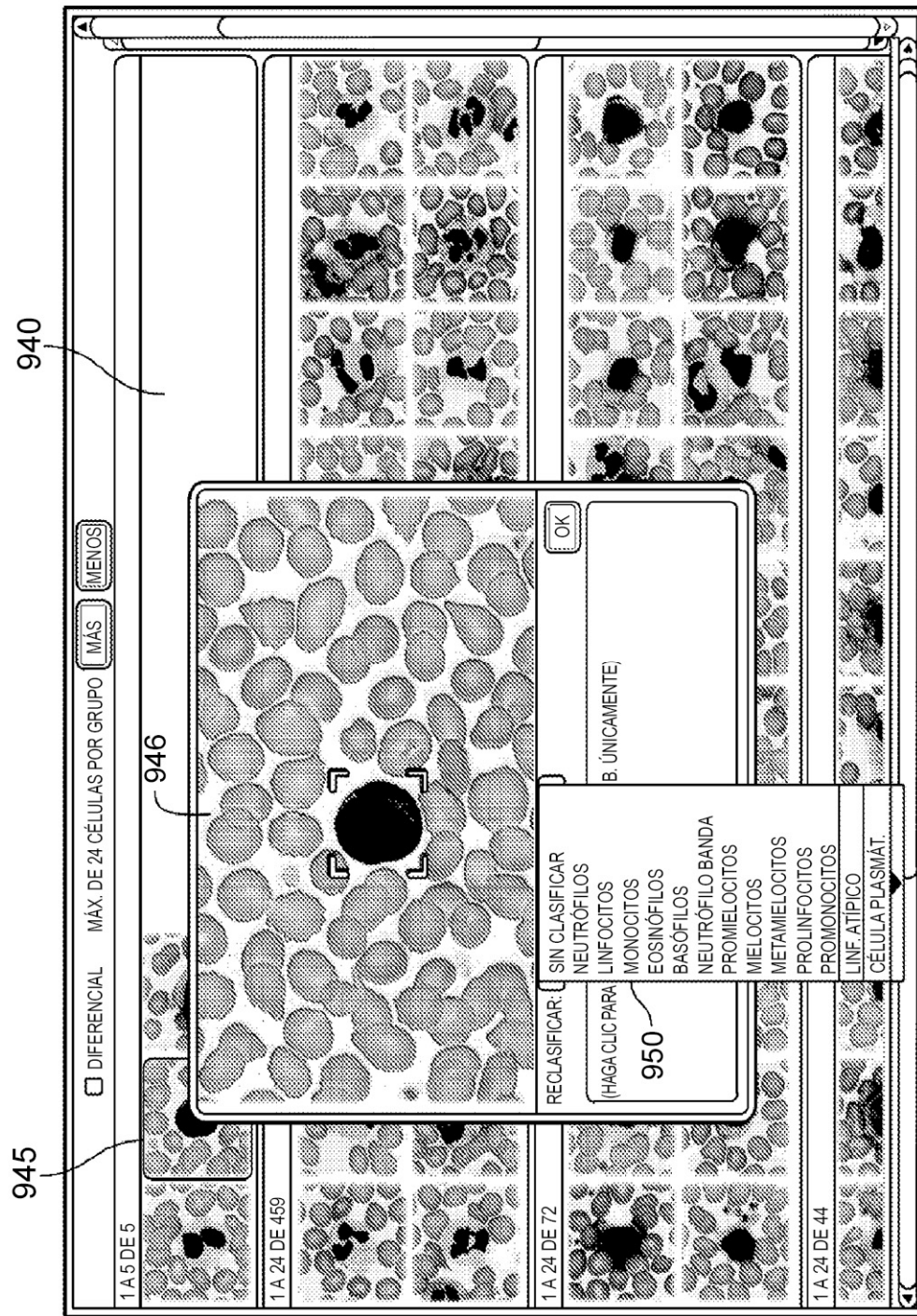


FIG. 18A

EN PROCESO	ANALIZADORES	RESULTADOS	ARCHIVOS	CC	CONFIG.	MANTENIMIENTO	① ②	BIENVENIDO, USUARIO! 05 JUL 2011 3:39 PM	CERRAR SESIÓN
JANE DOE HISTORIAL MÉDICO #: 519504888 ID DE MUESTRA: 31742			EDAD: 5.3 AÑOS SEXO: F		COMENTARIOS: MÉDICO:		HORA DE EXTRACCIÓN: HORA DE PEDIDO: 3:12 PM 5 JUL 2011		
			ETNICIDAD:		DEPARTAMENTO:		INSTRUMENTO: BLOOD-BOUND.1		
			☐ DIFERENCIAL		☐ MÁX. DE 24 CÉLULAS POR GRUPO		MÁS MENOS		

RESULTADOS	INFORME	RECLASIFICADO
PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES
WBC	8.49	x10 ⁹ /l
RBC	4.80	x10 ¹² /l
HGB	129	g/dl
HCT	42.6	%
MCV	88.8 (H)	fL
MCH	26.9	pg
MCHC	30.3 (L)	g/dl
PLT	344	x10 ⁹ /l
RDW	25.3 (H)	%
MPV	9.6	fL
%		
NEÚTRÓFILOS	76.4 (H)	6.48
LINFOCITOS	12.8 (L)	1.02
MONOCITOS	7.3	0.62
EOSINÓFILOS	1.2	0.10
BASÓFILOS	2.3 (H)	0.20
HbC	1.7	0.14
SIN CLASIFICAR	0.8	0.07
MENSAJES DEL INSTRUMENTO WBC:		
DIST ANÓMALA WBC		

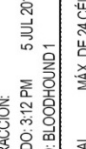
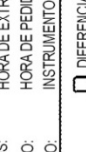
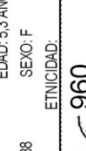
RESULTADOS	WBC	RBC	PLT	HISTORIAL
OK RECLASIFICAR: SIN CLASIFICAR (HAGÁ CLIC PARA COMENTAR SOBRE ESTA CÉLULA PARA USO DEL LAB. ÚNICAMENTE)				
SIN CLASIFICAR (0.6%) << 1 A 5 DE 5 NEÚTRÓFILOS (76.4%) << 1 A 24 DE 459 LINFOCITOS (12.0%) << 1 A 24 DE 72 MONOCITOS (7.3%) << 1 A 24 DE 44				

FIG. 18B

EN PROCESO	ANALIZADORES	RESULTADOS	ARCHIVOS	CC	CONFIG.	MANTENIMIENTO	① ②	BIENVENIDO USUARIO!	CERRAR SESIÓN
								06 JUL 2011 3:40 PM	

ATRAS 	JANE DOE HISTORIAL MÉDICO #: 519504888 ID DE MUESTRA: 31742	EDAD: 53 AÑOS SEXO: F ETNICIDAD:	COMENTARIOS: HORA DE PEDIDO: 3:12 PM INSTRUMENTO: BLOODHOUND 1	HORA DE EXTRACCIÓN: 5 JUL 2011	VERIFICAR GUARDAR Y CERRAR CERRAR ELECTRONICAMENTE... ENVIAR PARA REVISIÓN...
---------------------------------	---	--	--	-----------------------------------	--

RESULTADOS INFORME 	RECUSIFICADO 960	☐ DIFERENCIAL MÁX. DE 24 CÉLULAS POR GRUPO	MÁS MENOS
---	---------------------	--	--

SIN CLASIFICAR (0.7%)	NEUTRÓFILOS (76.4%)	LINFOCITOS (12.0%)	MONOCITOS (7.3%)
			

SIN CLASIFICAR (0.7%) <> 1 A 5 DE 5	NEUTRÓFILOS (76.4%) <> 1 A 24 DE 459	LINFOCITOS (12.0%) <> 1 A 24 DE 72	MONOCITOS (7.3%) <> 1 A 24 DE 44
--	---	---------------------------------------	-------------------------------------

RESULTADOS WBC RBC PLT HISTORIAL	MIELOCITOS (ESTABAN SIN CLASIFICAR)
---	-------------------------------------

FIG. 18C

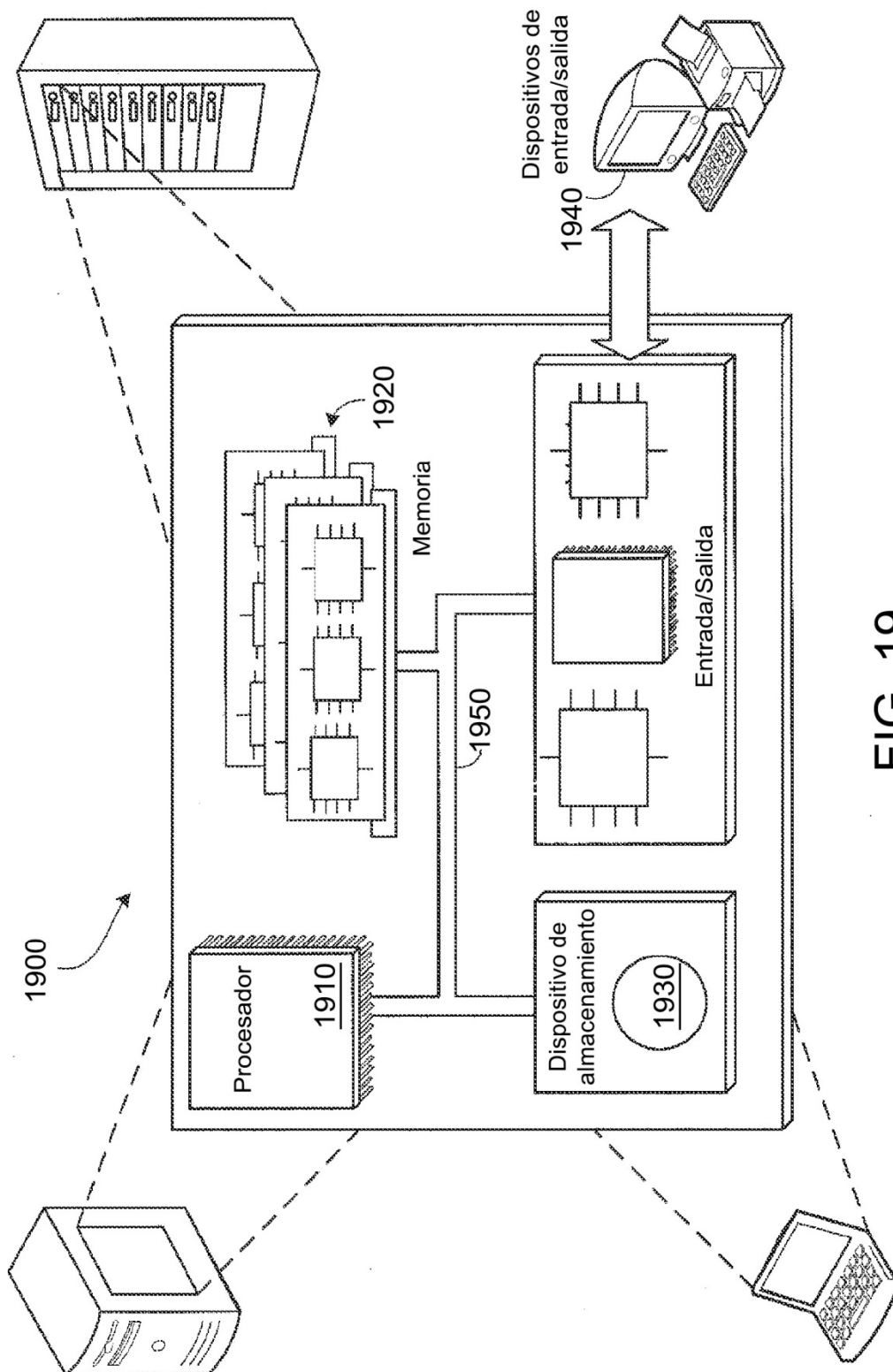


FIG. 19