



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y
TECNOLÓGICAS
VALENCIA
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**



**ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE CÉLULAS MALIGNAS Y BENIGNAS EN
EXTENDIDOS CITOLÓGICOS DE LAVADO BRONQUIOALVEOLAR EN
PACIENTES CON CARCINOMA DE PULMON DE CÉLULAS NO
PEQUEÑAS DEL HOSPITAL DR. RAFAEL GONZALEZ PLAZA, PERIODO
2010 – 2011**

**AUTORES:
NARANJO DIANA
RODRIGUEZ NAIRY
SIMONS MARIA ISABEL
ROQUE CRISTHOFHER**

**TUTOR CLÍNICO:
MARIA ELENA OSTOS**

**TUTOR METODOLÓGICO:
ENDRINA CERRÓ**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y
TECNOLÓGICAS
DIRECCIÓN DE ESCUELA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ
INTELLECTUAL**



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Quienes suscribimos, Prof. Lisbeth Loaiza, Directora de Escuela, y Prof, Maira Carrizales, Coordinadora del Comité de Investigación y Comité Intelectual de Escuela, hacemos constar que una vez obtenidas las evaluaciones del tutor, jurado evaluador del trabajo de presentación escrita y jurado de presentación oral del trabajo especial de grado titulado **ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE CÉLULAS MALIGNAS Y BENIGNAS EN EXTENDIDOS CITOLÓGICOS DE LAVADO BRONQUIOALVEOLAR EN PACIENTES CON CARCINOMA DE PULMON DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS DEL HOSPITAL DR. RAFAEL GONZALEZ PLAZA, PERIODO 2010 – 2011**. Cuyos autores son los bachilleres **Naranjo Diana, Rodríguez nairy, Roque Cristhopher, Simons María**, presentado como requisito para obtener el título de Técnico Superior Universitario en Citotecnología, el mismo se considera APROBADO.

En Valencia a los Veintiséis días del mes de Octubre del año dos mil once

Prof. Lisbeth Loaiza

Directora de Escuela.

Prof. Maira Carrizales

Coordinadora del Comité de

Investigación y Comité Intelectual de Escuela



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y
TECNOLÓGICAS
VALENCIA
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**



**ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE CÉLULAS MALIGNAS Y BENIGNAS EN
EXTENDIDOS CITOLOGICOS DE LAVADO BRONQUIOALVEOLAR EN
PACIENTES CON CARCINOMA DE PULMON DE CÉLULAS NO
PEQUEÑAS DEL HOSPITAL DR. RAFAEL GONZALEZ PLAZA, PERIODO
2010 – 2011**

**Naranjo, Diana
Rodríguez, Nairy
Simons, María Isabel
Roque, Cristhoffer**

RESUMEN

El carcinoma de pulmón es una entidad clínica con incidencia y mortalidad crecientes mundialmente. En Venezuela este tipo de carcinoma ocupa el segundo lugar de mortalidad, siendo el más grave el Carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Objetivo: Comparar y establecer los cambios celulares benignos y malignos, en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, a través de la morfometría mediante una técnica de análisis de imagen. Materiales y Métodos: Se midieron de manera cuantitativa las diferencias celulares no neoplásicas y neoplásicas observadas en el estudio citológico del carcinoma de pulmón. Se determinó área nuclear, factor de forma y elipticidad nuclear de 10 citologías de lavado bronquioalveolar: 05 benignos y 05 positivos para carcinoma de células no pequeñas. Los estudios morfométricos se llevaron a cabo mediante un sistema de análisis de imagen con el software Axion visión y el procesamiento estadístico se realizó con el programa Past. Resultados: En los hallazgos obtenidos se precisó que entre las muestras benignas y malignas, el incremento nuclear en las variables sometidas a estudio oscila en rangos entre 113% a 432%, todas con un margen de error menor al 5%, lo que certifica una especificidad diagnóstica igual o mayor al 95%. Conclusión. Los cambios nucleares entre las citologías benignas y malignas de lavado bronquioalveolar de pulmón, con la aplicación de la morfometría, son claros y discriminantes en un 100% entre un caso negativo y uno positivo, por el cual, cada parámetro estudiado deja ver diferencias en las variaciones nucleares de dichas citologías.

Palabras Clave: Carcinoma de Pulmón, Lavado bronquioalveolar, Morfometría celular.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y
TECNOLÓGICAS
VALENCIA
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**



**MALIGNANT AND BENIGN CELLS MORPHOMETRIC ANALYSIS ON
CYTOLOGICAL EXTENDED OF BRONQUIOALVEOLAR WASHING IN
PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA AT DR.
RAFAEL GONZALEZ PLAZA HOSPITAL, PERIOD 2010– 2011**

**Naranjo, Diana
Rodríguez, Nairy
Simons, María Isabel
Roque, Cristhoffer**

ABSTRACT

Lung carcinoma is a clinical entity with increasing worldwide incidence and mortality. In Venezuela, this type of carcinoma ranks second of mortality, being the most serious non-small cell lung Carcinoma. Objective: To compare and establish the benign and malignant cellular changes, in non-small cell lung carcinoma, through morphometrics through image analysis technique. Materials and methods: measured in a quantitative way the non-neoplastic and neoplastic cell differences observed in cytological study of lung carcinoma. Identified nuclear area, form factor and nuclear ellipticity of 10 bronquioalveolar wash cytologies: benign 05 and 05 positive for non-small cell carcinoma. Morphometric studies were carried out through a system of analysis of image with the Axion software vision and statistical processing was carried out with the Past software. Results: The findings obtained it was pointed out that between benign and malignant samples, variables subject to study nuclear increased ranges in ranges from 113% to 432%, all with a error margin less than 5%, which certifies a diagnostic specificity equal to or greater than 95%. Conclusion: Nuclear changes between benign and malignant cytologies of lung bronquioalveolar wash, with the morphometrics application, are 100% discriminatory and clear between a case negative and one positive, in which each studied parameter let see differences on nuclear variations in the cytologies.

Keywords: Lung Carcinoma, bronquioalveolar washing, cell Morphometry.

INTRODUCCION

El carcinoma (CA) de pulmón es una entidad clínica con incidencia y mortalidad creciente mundialmente en los últimos 100 años (1). Las neoplasias pulmonares son cada día más frecuentes, caracterizadas por su pronóstico sombrío, anualmente se diagnostican alrededor de 6.000.000 de casos nuevos en los países desarrollados, siendo fundamentales la prevención primaria y el diagnóstico precoz para lograr que en el futuro, aproximadamente la tercera parte de los cánceres puedan prevenirse (2).

En Estados Unidos se reportaron 213.000 nuevos casos y más de 160.000 muertes por CA de pulmón en 2007, siendo esta la principal causa de muerte en este país. La mayoría de los casos se diagnostican en personas en edades entre los 45 a 75 años y el tabaquismo sigue siendo el factor de riesgo más poderoso en la etiología de esta neoplasia (3); solo en España se estima que se diagnostican 18.500 casos nuevos al año (4). En Venezuela, al igual que en el resto del mundo, el CA de pulmón es la primera causa de mortalidad por CA para ambos sexos. Para el año 2006 se registraron 2.738 muertes por CA de bronquios y pulmón, en el cual, el 90% de estas muertes corresponden a CA tabáquico (5).

Desde el punto de vista práctico los CA de pulmón pueden dividirse en: carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); aunque esta clasificación es muy amplia, resulta muy útil, ya que marca una diferencia fundamental en las características biológicas de estos tumores y en la actitud terapéutica hacia ellos (6). El CPCNP representa la variedad histológica más frecuente; el 45% de los casos debutan con enfermedad avanzada, y el resto, el 35%, recae especialmente durante los dos primeros años del seguimiento (7).

En el despistaje de CA de pulmón, la diferenciación entre lesiones benignas y malignas es fundamental (8); tras la sospecha clínica y radiológica de CA pulmonar, el diagnóstico se establece mediante el estudio histológico o citológico de muestras obtenidas mediante cirugía o fibrobroncoscopia, siendo de elección este último

procedimiento, debido a su alto rendimiento, menor invasividad y por lo tanto de menos complicaciones y menor costo (9).

El lavado bronquialveolar (LBA) por vía broncoscópica flexible, fue introducido como herramienta diagnóstica en 1974 por Reynolds y Newball., siendo una técnica por la cual se recuperan componentes celulares y no celulares, de la superficie epitelial del tracto respiratorio bajo, de uno o diferentes bronquios con aspiración de secreciones o de cantidades de solución instilada en estas vías (10). Existen 03 tipos de poblaciones celulares las cuales se pueden recuperar: a) células dentro del alvéolo que están directamente en contacto con el líquido del lavado presentes en la muestra obtenida, b) células alveolares que no están en contacto con el líquido instilado del lavado y que pueden o no estar presentes en la muestra. c) células de la vía aérea que pueden ser lavadas y aspiradas dentro del broncoscopio, en el proceso de lavado y deben estar en concentraciones menores (10).

Estas células se pueden estudiar a través de la morfometría, la cual constituye un método que permite la cuantificación de las variaciones que pueden ocurrir en los diferentes tejidos, sus componentes y organización, tales como el pleomorfismo nuclear y el tamaño nuclear, entre otros (11). Estas variaciones se evalúan a través de elementos cuantitativos, los cuales ofrecen resultados objetivos y reproducibles en el análisis histológico; por ello, el uso de la morfometría se aplica con éxito al estudio de diferentes neoplasias (11). Una de las principales aplicaciones es ayudar a la discriminación de células reactivas, benignidad y malignidad en diversos tejidos (12); así a cada cambio celular, se le podrá asignar un valor o código para crear especificaciones o estándares que serán utilizadas como valores de cuantificación, los cuales servirán de referencia o parámetros numéricos, que diferenciarán las células benignas de las células malignas obtenidas de LBA, además de establecer parámetros entre cada caso establecido.

Los parámetros morfométricos son una herramienta que permite la mejor comprensión de los procesos patológicos como son la inflamación-reparación, las

atrofias, las hipertrofias y las hiperplasias, entre otros; evidenciando las relaciones entre los procesos de desarrollo-forma y estructura-función, motivos de estudio en el diagnóstico diario del anatomopatólogo (13). Es por esto, que la morfometría nuclear es un procedimiento objetivo, reproducible y relativamente fácil de realizar (14); aunque su potencial en la citología no se ha ejecutado plenamente (15).

Estudios anteriores han demostrado la eficacia de este método y su aplicación en el campo de la citología; en la Universidad de Colorado, se determinaron las variaciones morfométricas en los cambios nucleares del CPCNP, instrumento de gran importancia para el diagnóstico y detección precoz de este CA (16). En Caracas, Venezuela se dieron a conocer las nociones preliminares de las ventajas y la aplicación de la morfometría, como herramienta que apoya los diagnósticos en las distintas patologías oncológicas, creando así una base de datos donde detalladamente se describe cada uno de sus aspectos (17). Asimismo, en los departamentos de patología Houston, Texas, y la Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, evaluaron la utilidad de la morfometría nuclear, como un indicador pronostico de CA de pulmón, demostrando así que el análisis morfométrico de la forma y el tamaño nuclear, es útil para predecir diversos canceres, y ha sugerido su utilidad en el CPCNP (18). Por otra parte, Kitamura, Hitoshi M.D, establecen que a través del análisis morfométrico y la evaluación inmunohistiquímica, se puede demostrar el aumento tanto de la lesión, como del área nuclear de la hiperplasia adenomatosa atípica del pulmón, la cual es un precursor del carcinoma. El análisis permitió discriminar parámetros morfométricos, que categorizan las lesiones pulmonares arrojando valores efectivos (19). Siguiendo este orden de ideas, en la universidad de California se evaluaron morfometricamente 200 núcleos de lesiones pulmonares neuroendocrinas, demostrando así, la diferenciación entre los grados de malignidad, evidenciando un considerable aumento nuclear en neoplasias de alto grado, (20).

Sin embargo, la escasez de investigaciones realizadas en el estudio morfométrico del CPCNP, conllevan a indagar las diferentes características morfológicas nucleares

encontradas en los extendidos citológicos obtenidos por LBA, a través de un método de análisis computarizado que permita establecer las diferencias encontradas en el área nuclear de cada uno de ellos y las variaciones cuantitativas para poder crear valores que sean de utilidad para futuros estudios.

MATERIALES Y METODOS:

El diseño de investigación fue de campo, de tipo exploratorio descriptivo; para la realización del estudio se incluyeron 10 extendidos de LBA: 05 casos positivos con diagnóstico de CPCNP y 05 casos negativos para malignidad. Los casos se seleccionaron de manera retrospectiva con la confirmación citológica respectiva de CPCNP y negativo para lesión intraepitelial maligna, la edad de los pacientes oscilaba entre 45 a 95 años; no se discriminó entre raza y sexo para la selección del material. Estos LBA se evaluaron en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital González Plaza de Naguanagua, Edo. Carabobo, entre los años 2010 y 2011. Dichas muestras fueron tomadas a través de un fibrobroncoscopio marca Olympus BF-P20D, donde se recolectó el material celular compuesto por células glandulares cilíndricas ciliadas, escaso epitelio pavimentoso (células epiteliales planas), elementos inflamatorios y concomitantes. Posteriormente se procedió a extender el contenido del LBA en el portaobjeto, fijación y tinción Pap-mart, para finalmente evaluar los especímenes microscópicamente para su diagnóstico. Para el análisis morfométrico se realizó en primer lugar, la evaluación microscópica de cada una de las láminas con un aumento de 100X, de tal manera de encontrar los campos más representativos, los cuales fueron evaluados posteriormente con un aumento de 400X, para así seleccionar de manera aleatoria 100 células por cada caso; es decir, 100 células correspondientes a los casos negativos y 100 células correspondientes a los casos positivos para CPCNP. Esta evaluación fue realizada en el Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC), a través de un microscopio óptico marca Zeiss Axiostar Plus, el cual consta de una cámara adaptada modelo Canon Power Shot G9, la cual fue utilizada para la captura de las imágenes conjuntamente con la aplicación Axio Visión 4.7.1. Seguidamente las imágenes

fueron ingresadas a una computadora y se analizaron a través del software MDIAPP.EXE; en éste se examinaron las características nucleares de cada uno de los campos, específicamente: área= A, factor de forma $FF= 4\pi(A/P^2)$ y elipticidad nuclear $EN= 1000D_{max}/D_{min}$ (D_{max} es distancia mayor y D_{min} es distancia menor medida desde el centro). Una vez obtenidos los datos nucleares de cada uno de los campos de las distintas muestras, tanto positivas como negativas, se procedió a la comparación de los cambios nucleares manifiestos entre ambas.

RESULTADOS:

Para realizar la medición del área nuclear en los tipos celulares estudiados provenientes de LBA, se tomaron de manera aleatoria 100 células correspondientes a los 05 casos negativos y 100 células correspondientes a los 05 casos positivos para CPCNP, donde los resultados morfométricos obtenidos de la medición de los núcleos de las mismas, mostraron que el área nuclear en las células malignas fue mayor que el valor en las células benignas, arrojando un incremento de 432%, con una mediana de medición central para las células malignas de 245,5 (168,8-337,9; P 25-75) y para las células benignas de 56,8 (41,1-79,1; P 25-75); y mann whitney $U= 42,5$; $Z= -12,1$ y $P= 9,1 \times 10^{-34}$ (Ver tabla N° 1).

Tabla N° 1.
Área nuclear en los tipos celulares estudiados en LBA

Tipo Celular	Células (n)	Mediana (μm^2)	P25	P75	$\Delta\%$
Benigno	100	56,8	41,1	79,1	-
Maligno	100	245,5(*)	168,8	337,9	432%.(*)

*Mann Whitney $U= 42,5$; $Z= -12,1$ y $P= 9,1 \times 10^{-34}$.

Figura 1

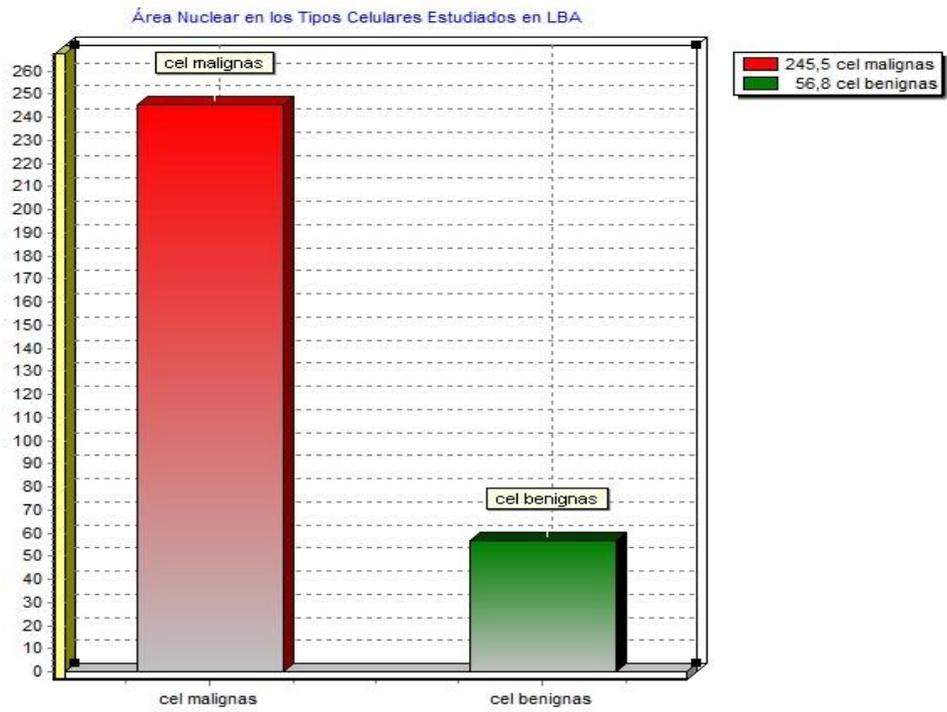


Figura 2

Células cilíndricas benignas provenientes de LBA.

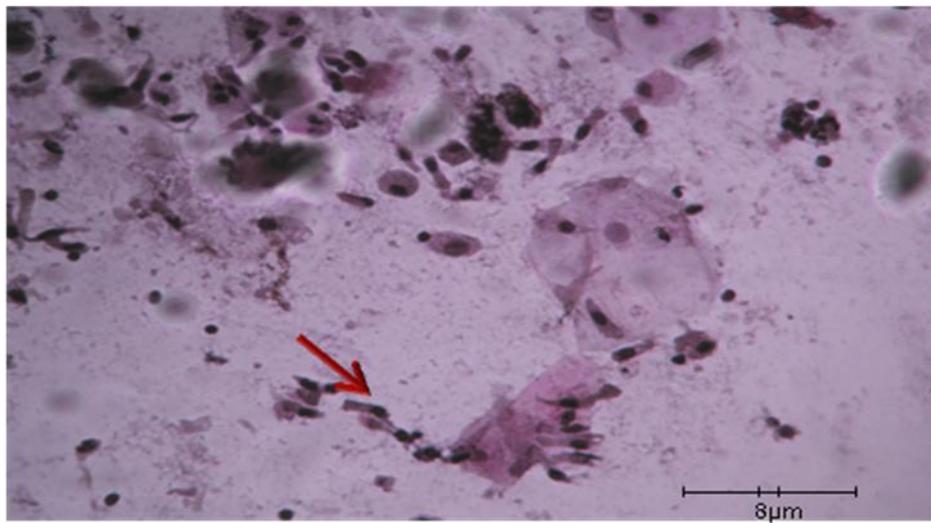
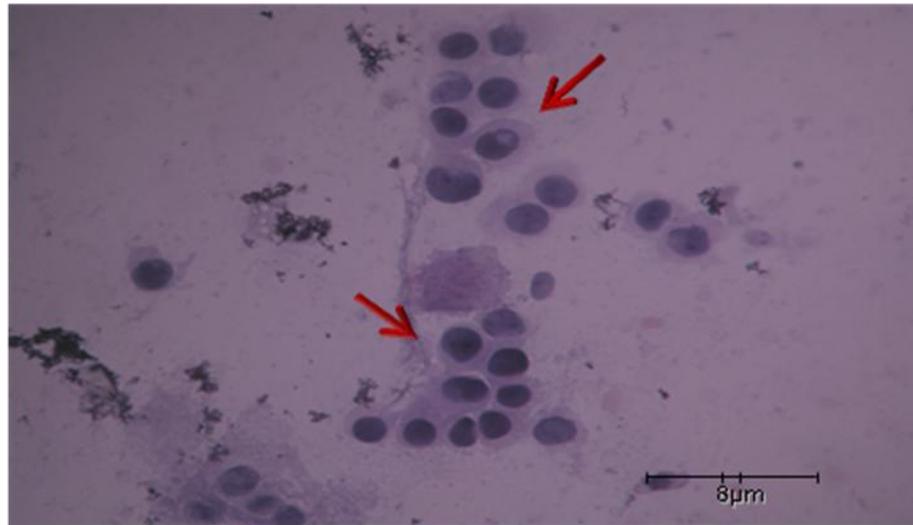


Figura 3

Células cilíndricas malignas provenientes de LBA.



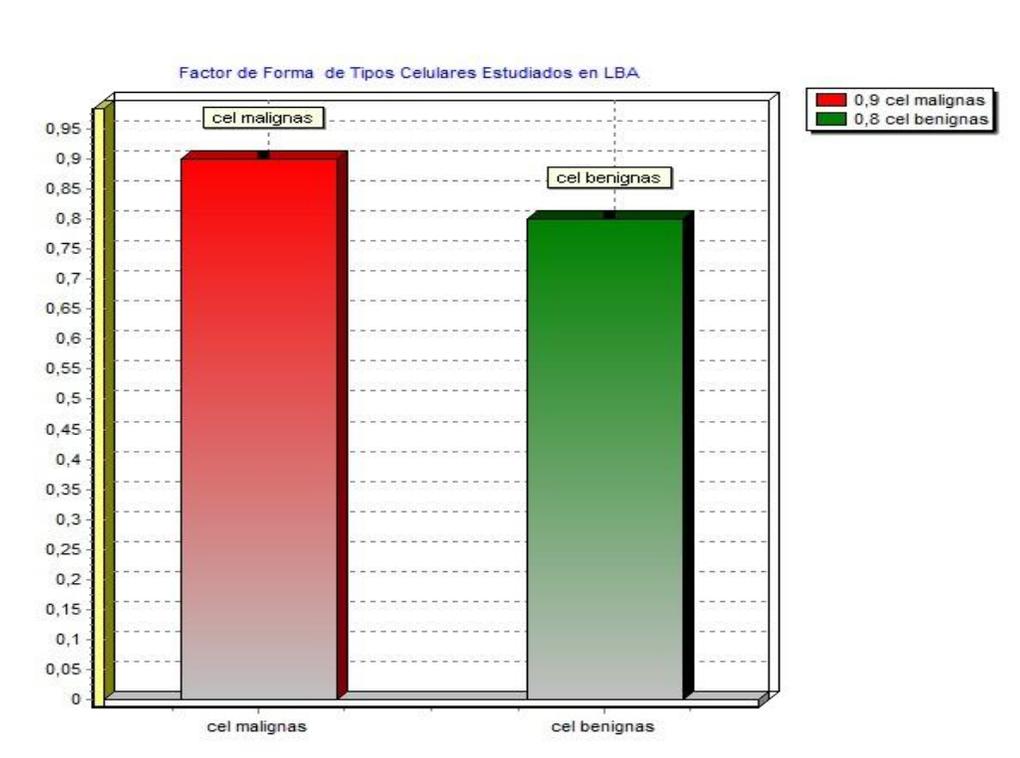
Con respecto al factor de forma fue aplicado el mismo procedimiento que para el área nuclear, donde los resultados morfométricos obtenidos de la medición de los núcleos de las células malignas, mostraron un incremento de 113% en comparación con los valores obtenidos de la medición nuclear de las células benignas, con una mediana de medición central para las células malignas de 0,9 (0,8-0,9; P 25-75) y para las células benignas de 0,8 (0,7-0,8; P 25-75) con mann whitney U= 1000; Z= -9,8 y P= $1,4 \times 10^{-22}$ (Ver tabla N° 2).

Tabla N° 2.
Factor de forma nuclear en los tipos celulares estudiados en LBA

Tipo Celular	Células (n)	Mediana (μm^2)	P25	P75	$\Delta\%$
Benigno	100	0,8	0,7	0,8	-
Maligno	100	0,9 (*)	0,8	0,9	113%.(*)

*Mann whitney U= 1000; Z= -9,8 y P= $1,4 \times 10^{-22}$.

Figura 4



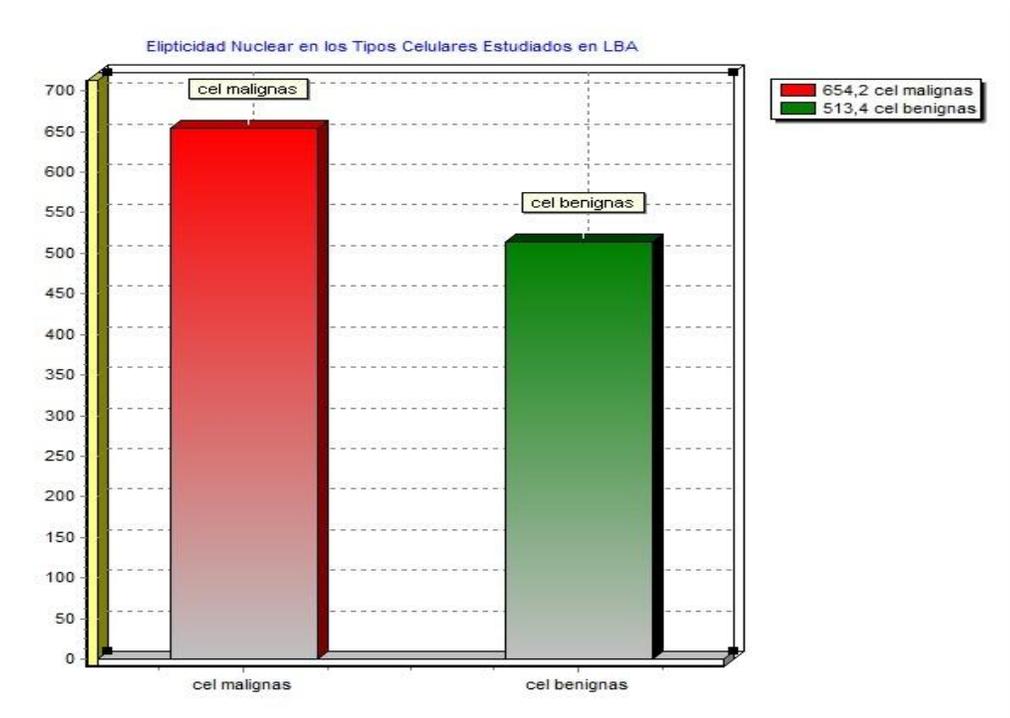
Finalmente fue aplicada la medición morfométrica de la elipticidad nuclear de las células malignas y benignas seleccionadas para el estudio, la cual arrojó un incremento de 127% en las células malignas en relación a los valores obtenidos en las células benignas, con mediana de medición central para las células malignas de 654,2 (579,5-710,7; P 25-75) y para las células benignas de 513,4 (386,1-585; P 25-75) con mann whitney U= 1612; Z= -8,3 y P= $1,3 \times 10^{-16}$ (Ver tabla N° 3).

Tabla N°3.
Elipticidad nuclear en los tipos celulares estudiados en LBA.

Tipo Celular	Células (n)	Mediana (μm^2)	P25	P75	$\Delta\%$
Benigno	100	513,4	386,1	585	-
Maligno	100	654,2 (*)	579,5	710,7	127%.(*)

*Mann whitney U= 1612; Z= -8,3 y P= $1,3 \times 10^{-16}$.

Figura 5



Todos estos valores y resultados obtenidos luego de aplicar la medición morfométrica a cada una de las 200 células seleccionadas para el estudio, demuestran de manera específica y cuantitativa el aumento en lo que a área, factor de forma y elipticidad nuclear se refiere, corroborando que el incremento nuclear en las variables sometidas a investigación, oscilan entre rangos de 113% a 432% de la anisocariosis celular en CPCNP, todas con un margen de error mucho menor al 5%, lo que lleva a una especificidad diagnóstica igual o mayor al 95%.

DISCUSION:

En el presente estudio se evaluaron digitalmente los parámetros citomorfométricos de células malignas provenientes de LBA de pacientes portadores de CPCNP, comparándose dichos valores con células normales.

Al igual que en el trabajo de investigación de Juan Alberto Cruz Díaz, en cada uno de los campos a someterse a estudio se midieron todas las células existentes siempre y cuando no estuvieran superpuestas; obteniéndose como resultado visible al estudiar por métodos morfométricos el cambio nuclear de las células en los grupos negativo y positivo, demostrando que en los casos del grupo negativo no presentaron valores extremos en sus variables nucleares mientras que en los positivos sí (24).

Martínez Girón, deduce del examen morfométrico, que el área es un valor a tener en cuenta, mientras que los factores de forma no aportan datos adicionales, siendo estos resultados similares a los obtenidos en este trabajo (21). En la investigación de Potashkina, el área se establece como la variable morfométrica más intuitiva, y es la que más se toma en cuenta para diagnosticar (22). Como se demostró en este trabajo, el incremento del área de las células malignas de CPCNP es mucho más significativo, en relación al área de las células benignas.

Sin embargo en el trabajo de Nyirenda, se propone un método de análisis de imagen para la evaluación de márgenes tumorales por su morfología nuclear y demostrar su sensibilidad / especificidad en cáncer de mama. El método se basa en la medicina nuclear y la extracción de parámetros morfométricos nucleares; los resultados obtenidos en esta investigación precisa una alta sensibilidad y especificidad de la morfometría, pero también arroja que existe cierta oposición a la utilidad del tamaño del núcleo como un criterio fiable para el diagnóstico de la evaluación del margen del tumor (26). En esta investigación a diferencia de los resultados presentados por Nyirenda, el tamaño nuclear nos representa la diferencia entre un caso positivo y negativo, que luego puesto a estudio bajo observación morfométrica, nos revela que el aumento nuclear sí puede ser utilizado como criterio diagnóstico entre un caso positivo y negativo; a pesar de que el programa morfométrico no revela el estadio de la lesión, los valores recopilados bajo morfometría sí aportan conocimiento acerca de la gravedad de la misma.

En este orden de ideas se puede afirmar, al igual que en el trabajo de Ibacache, que la morfometría, gracias a sus características relativas a la naturaleza de los datos primarios y a la aplicación de estadística multivariada, es una poderosa herramienta para la evaluación objetiva de las variaciones de forma y que, debido a sus continuos avances, presenta una amplia aplicabilidad en los estudios de las ciencias morfológicas, por lo que su conocimiento no sólo es importante para introducir una nueva técnica de análisis, sino que también lo es como parte del conocimiento general fundamental en la formación y actualización de un investigador (25).

Otros autores han aplicado la morfometría nuclear en diversas estructuras anatómicas, como en mama, nevos y lesiones melanocíticas, para establecer parámetros de lesiones benignas y malignas, obteniendo resultados significativos donde se demuestra la importancia de la aplicación de esta técnica, cuyo objetivo es la búsqueda de diferencias morfométricas o citométricas entre lesiones benignas y malignas.(13)(15)(23), tal como se pudo evidenciar con los parámetros estudiados y aplicados en este estudio, apoyándose el uso eficaz de la morfometría, expresando así el valor diagnóstico y comparativo, ya que permite determinar una serie de parámetros, tanto en las estructuras sanas como en las patológicas.

En este sentido, la morfometría es una herramienta que independientemente de aplicarse en células provenientes de diferentes zonas anatómicas como mama, boca, estrato vaginal, entre otros, arroja un valor representativo de las variaciones nucleares sometidas a estudio, siendo en su mayoría resultados muy similares los de un trabajo a otro.

CONCLUSION Y RECOMENDACIONES:

Ya analizadas las células seleccionadas en casos positivos y negativos de LBA, bajo observación citomorfométrica por medio del programa MDIAPP.EXE, se determinó que cuantitativamente existe un margen diferencial en lo que a variaciones nucleares (AN, FF, EN,) respecta. Dentro de este margen diferencial cuantificable se precisó

que entre las muestras benignas y malignas provenientes de LBA, el incremento nuclear en las variables sometidas a estudio oscila en rangos muy representativos entre 113% a 432%, todas con un margen de error mucho menor al 5%, lo que certifica una especificidad diagnóstica por medio del estudio morfométrico igual o mayor al 95%.

Tomando en cuenta los valores establecidos a través del estudio morfométrico, se afirma que éstos pueden ser aplicados con total certeza y confianza al diagnóstico de CA de pulmón, ampliando la posibilidad de estandarizar y mejorar los criterios de evaluación diagnóstica, tratamiento, y evolución de las diversas neoplasias que se pueden encontrar a nivel del estrato pulmonar.

Basados en los resultados se verifica que el estudio morfométrico no solo aporta valores precisos de las variaciones nucleares sometidas a estudio sino que, siendo utilizado con más amplitud dentro del campo de la salud y sus afines, aporta mayor información sobre las diversas afecciones y patologías del ser humano, por tanto, se sugiere profundizar o desarrollar los estudios morfométricos en el campo diagnóstico del CA de pulmón, ampliando los parámetros de estudio de las poblaciones celulares existentes en el mismo y así facilitar mayor información al investigador. De Igual forma se plantea la posibilidad de realizar una evaluación de los trabajos existentes en el área, crear divisiones por tipo de investigación, enfoque y parámetros sometidos a estudio, con la finalidad de crear una base de datos más organizada que agilice la búsqueda de información en las fases iniciales de una investigación; así también, se sugiere la difusión y publicación de trabajos y evaluaciones científicas en el área, a fin de contribuir en la ampliación de temas de interés en el campo científico nacional y fortalecer los aportes para el desarrollo de futuras investigaciones, que en Venezuela se desarrollen.

Por otra parte comprendiéndose la relevancia de la morfometría tanto para el diagnóstico del CA de pulmón y para otros órganos tales como mama, cérvix uterino y vejiga entre otros, se recomienda la inclusión de programas para medición y

evaluación morfométrica, tales como el Mdiapp.exe, en los programas de formación profesional en el área de la salud, a fin de promover su uso y expandir el campo de conocimiento de la morfometría celular, ya que de esta forma se propagaría su uso y se expandiría el conocimiento en una nueva área como la morfometría celular dentro de los nuevos profesionales en formación.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Gurrola Díaz C, González Santiago A, Troyo Sanromán R, Mendoza Topetec L. Tipos histológicos y métodos diagnósticos en cáncer pulmonar en un centro hospitalario de tercer nivel .Rev Medigraphic. 2009; Vol 97 (1) 97 – 101. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2009/gm092d.pdf> [Consultada el 02 de Mayo de 2011].

2. Sosa Jiménez M, , Reyes Soriano M, Delgado Moya R. Fine needle cytology as a diagnostic tool in lung cancer. Rev. Mediciego. 2011; Vol 17 (Supl. 1) Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol17_supl1_%202011/pdf/T6.pdf [Consultada el 17 de Agosto de 2011].

3. Bastidas A, Garcia P, Saavedra A, Sánchez E. Noninvasive diagnostic methods in primary lung cancer Part one: sputum cytology and chest radiography Rev. Colomb. Neumol. 2008; 20(2): 68-74. Disponible en: http://www.asoneumocito.org/upload/vol-20-2-7_g.pdf. [Consultada el 17 de Agosto de 2011].

4. Parente Lamelas I, Abal Arca J, García García M, García Pazos M, Acuña Fernández A, Marcos Velázquez P. Lung Cancer in Women: a Comparison with Men and an Analysis of Cases Diagnosed in Ourense (Spain) 1999–2006. 2011 Vol 47 : 61-5. Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/bronco/ctl_servlet? f=40&ident=90000392 [Consultada el 17 de Agosto de 2011]

5. Herrera N, Dmytrejchuk A, Rada D, Mosquera B, Melkon R, Adrianza M. Comparación de los niveles de contaminación por humo de tabaco ambiental en lugares de trabajo en 4 ciudades de Venezuela Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. 2010. Vol. 41 nº 2. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S079804772010000200002&script=sci_arttext [Consultada el 18 de Agosto de 2011].
6. Guillén Ortega F, García Ramírez R, Guillén Navarro F, Galíndez G. Carcinoma bronquioloalveolar: patrones radiológicos y crecimiento histológico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev. Medigraphic. 2009 Vol. 68(3):106-109, Disponible en: www.medigraphic.org.mx [Consultada el 18 de Agosto de 2011].
7. Castro C, Cardona A, Reveiz L, Serrano S, Carranza H, Vargas C, et al. Cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico. Tratamiento actual basado en la evidencia (ONCOLGroup). Redalyc Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. 2010. Vol. 35, núm. 2 abril-junio. 53-81. Disponible en: <http://www.redalyc.org/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=163117430004> [Consultada el 18 de Agosto de 2011].
8. Ramón J, Olavarrieta L, Coronel P, Orellana Y. Lesiones Benignas en Nódulos Pulmaneres Indeterminados Resecados por Sospecha de Neoplasias Malignas. Rev medula. 2007; Vol. 16 (1) 44-50. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/21871/2/articulo7.pdf> [Consultada el 05 de Mayo de 2011].
9. Soler T, Isamitt D, Carrasco O. Yield of biopsy, brushing and bronchial washing through fiberbronchoscopy in the diagnosis of lung cancer with visible. Rev medica Chilena. [Internet]. 2004; Vol. 132 (10) 1198-1203. Disponible: en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S079804772004001000006&script=sci_arttext [Consultada el 05 de Mayo de 2011]

10. Morales A, Guerrero Mariles E, Lazcano Hernández L, Reynoso Robles R, Escobedo Sánchez M. Factores que modifican celularidad del lavado broncoalveolar en enfermedad intersticial pulmonar. Rev Medigraphic. [Internet]. 2009 Vol. 68 (1) 23-30. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2009/nt091f.pdf>. [Consultada el 06 de Mayo de 2011].

11. Parada D, Farías R, García J. Análisis morfométrico de variables en núcleos de células ductales normales y neoplásicas de la glándula mamaria. Informe preliminar. Rev Inv Científicas. 1999 Vol. 40 (4) 233-244. Disponible en: <http://www.revistas.luz.edu.ve/index.php/ic/article/viewFile/2034/1965>. [Consultada el 22 de Mayo de 2011].

12. Filippin C, Chirstofoletti L, Chirstofoletti T, Vituri C. Morfometria e quantificação de estruturas nucleares por meio de análise computadorizada de imagens para diagnóstico de malignidade. RBAC, 2009 Vol. 41(1): 3-8, Disponible en: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_41_01/rbac_41_01_01.pdf. [Consultada el 22 de Mayo de 2011].

13. Sanz Pupo N, Ríos Hidalgo N, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas P, Fernández Sarabia P. The image digitalization applied to pathological anatomy. Experiences in the province of Holguin, Cuba. Rev Cubana Invest Bioméd v.25 n.4 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2006. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S086403002006000400001&script=sci_arttext. [Consultada el 19 de Agosto de 2011].

14. Ikeguchi M, Oka S, Saito H, Kondo A, Tsujitani S, Maeta M et al. Computerized Nuclear Morphometry A New Morphologic Assessment for Advanced Gastric Adenocarcinoma. 1999. Vol. 229, No. 1, 55-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1191608/>. [Consultada el 19 de Agosto de 2011].

15. Kalhan S, Dubey S, Sharma S, Dudani S, Preeti , Dixit M. Significance of nuclear morphometry in cytological aspirates of breast masses. Pubmed. J Cytol. 2010 January; 27(1): 16–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21042529>[Consultada el 19 de Agosto de 2011].

16. Wolfe P, Murphy J, McGinley J, Zhu Z, Jiang W, Gottschall B, Thompson H. Using Nuclear Morphometry to Discriminate the Tumorigenic Potential of Cells: A Comparison of Statistical Methods. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004, 13: 976- 988. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/13/6/976.full.pdf+html>. [Consultada el 20 de Agosto de 2011].

17. Reigosa Yániz A. Morfometria Microscópica – Telepatología – Biología Molecular. Gac Méd Caracas v.112 n.3 Caracas jul. 2004. Disponible en http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0367-47622004000300010&script=sci_arttext. [Consultada el 15 de Mayo de 2011].

18. Cagle P, Langston C, Fraire A, Roggli V, Greenberg D, Absence of Correlation Between Nuclear Morphometry and Survival in Stage I Non-Small Cell Lung Carcinoma. August 15, 1991. 2454 5457. , Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19920515\)69:10%3C2454::AID-CNCR2820691012%3E3.0.CO;2-K/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19920515)69:10%3C2454::AID-CNCR2820691012%3E3.0.CO;2-K/pdf). [Consultada el 15 de Agosto de 2011].

19. Hitoshi K, Yoichi K, Nobuo N, Yoshiaki I, Yukio N, Tokuhiko S, et al. Atypical Adenomatous Hyperplasia and Bronchoalveolar Lung Carcinoma: Analysis by Morphometry and the Expression of p53 and Carcinoembryonic Antigen. American Journal of Surgical Pathology: May 1996 - Volume 20 - Issue 5 - pp 553-562. Disponible en:

http://journals.lww.com/ajsp/Abstract/1996/05000/Atypical_Adenomatous_Hyperplasia_and.2.aspx [Consultada el 10 de Agosto de 2011].

20. Marchevsky A, Gal A, Shah S, Koss M. Morphometry Confirms the Presence of Considerable Nuclear Size Overlap Between “Small Cells” and “Large Cells” in High-Grade Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms. American Society of Clinical Pathologists. Am J Clin Pathol 2001;116:466-472. Disponible en: <http://ajcp.ascpjournals.org/content/116/4/466.full.pdf+html> [Consultada el 10 de Agosto de 2011].

21. Martínez Girón R, García Millares M, Sampedro Nuño A. Grado nuclear en carcinoma de mama: características ópticas y análisis de imágenes. 2000. Rev. Esp de Patología. Vol. 33, núm. 2, 139-145. Disponible en: <http://www.conganat.org/seap/revista/v33-n2/5.pdf>. [Consultada el 11 de Agosto de 2011].

22. Antunez Potashkina I, Coro Antich R, Rodríguez Ceballos S. Morfometría Computarizada en Aspirados Celulares del Carcinoma Ductal Infiltrante de Mama. Modelo de Estadísticas Multivariada. 1997. Rev. Esp de Patología. Vol. 30, núm. 3, 193-199. Disponible en: <http://www.conganat.org/seap/revista/v30-n3/2.pdf> [Consultada el 22 de Agosto de 2011].

23. Llombart B; Ruiz-Saurí, A; Monteagudo C; Soriano, P; López-Guerrero J; Montesinos, E; Jordá E et al. Análisis morfométrico y contenido de ADN en el nevo displásico. Estudio comparativo frente a otras lesiones melanocíticas benignas. Published in Actas Dermosifiliogr.2004. vol.95 núm 02. 95:97-103. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/103/103v95n03a13058575pdf001.pdf> [Consultada el 22 de Agosto de 2011].

24. Cruz Rivas J, Sanz Pupo N, Díaz Rojas P y Fernández Sarabia P. Caracterización morfológica de la biopsia por aspiración con aguja fina. Hospital Provincial Docente V.I.Lenin. 1995. Rev Cubana Oncol 1997;13(2):84-89. Ciudad de la Habana. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S086403002006000400001&script=sci_arttext. [consultada el 20 de agosto de 2011].
25. Toro Ibacache M, Manriquez Soto G, Suazo Galdames I. Geometric Morphometry and the Biologic Shapes Study: From the Descriptive Morphology to the Quantitative Morphology. Int. J. Morphol.,2010. Vol 28(4):977-990. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022010000400001&script=sci_arttext&tlng=pt [consultada el 10 de agosto de 2011].
26. Ndeke N, Farkas Daniel L, Krishnan R. Preclinical evaluation of nuclear morphometry and tissue topology for breast carcinoma detection and margin assessment. Breast Cancer Research and Treatment. Volume 126, Number 2, 345-354, DOI: 10.1007/s10549-010-0914-z Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/p57564r213036757/> [consultada el 02 de Septiembre de 2011].