



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



APORTES DE LA PATOLOGÍA DIGITAL COMO HERRAMIENTA DE APOYO
PARA EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

AUTORES:
DÍAZ, YEGLYS
MUJICA, LUÍS
TUTOR:
NUÑEZ, JOSÉ

NAGUANAGUA, OCTUBRE DE 2021



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



CONSTANCIA DE APROBACION

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el informe monográfico titulado:

**APORTES DE LA PATOLOGÍA DIGITAL COMO HERRAMIENTA DE APOYO
PARA EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO**

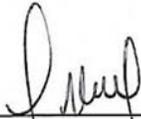
Presentado por los bachilleres:

Díaz, Yeglys C.I.: 25.955.764

Mujica, Luís C.I.: 26.307.588

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado la misma, y que aunque no nos hacemos responsable de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha 01-11-21



Profesor
Alcira Argüello



Profesor
Asdrubal Ferrn



Profesor
Legna Rojas

ÍNDICE

Constancia de aprobación.....	II
Resumen.....	IV
Abstract.....	V
Introducción.....	6
Desarrollo.....	9
Conceptos y equipos asociados a la patología digital.....	11
Uso de los algoritmos en la patología digital.....	13
Fases analíticas de la herramienta y su control de calidad.....	15
Conclusiones.....	17
Recomendaciones.....	18
Referencias.....	19
Anexos.....	22



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



**APORTES DE LA PATOLOGÍA DIGITAL COMO HERRAMIENTA DE APOYO
PARA EL DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO**

Autores: Díaz, Yeglys
Mujica, Luís
Tutor:
Núñez, José

Año: 2021

RESUMEN

La tecnología siempre ha estado presente en el procesamiento de biopsias, buscando garantizar el avance de las técnicas de diagnóstico, para tal efecto surgió la patología digital, una herramienta de análisis de imágenes, estas de alta resolución ya que se digitalizan (escanear) los preparados histológicos, con la finalidad de ser compartidas, analizadas e interpretadas por patólogos, desde la pantalla de un computador hasta cualquier dispositivo móvil sin importar el lugar donde se encuentre, ayudando a mejorar tanto a nivel educativo como profesional el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades, la presente investigación tiene como objetivo general desarrollar los aportes de la patología digital como herramienta de apoyo para el diagnóstico anatomopatológico. Se describirán los conceptos y equipos a utilizar en la patología digital, al igual que los algoritmos que implementa, sus fases y control de calidad, con el propósito de destacar y reconocer sus aportes como herramienta de apoyo para el diagnóstico anatomopatológico. Se indica además, que esta investigación se ejecuta bajo un diseño tipo documental analítico con modalidad monográfico. Concluyendo que, la patología digital no solo es una herramienta de apoyo, sino también una solución ante diversas situaciones como pandemias, por ejemplo la del COVID-19.

Palabras clave: escáner de portaobjetos, imágenes de diapositivas, patología digital.



**UNIVERSITY OF CARABOBO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF BIOMEDICAL SCIENCES
HIGHER TECHNICIAN IN HISTOTECHNOLOGY
A CASE REPORT**



**CONTRIBUTIONS OF DIGITAL PATHOLOGY AS A SUPPORT TOOL FOR THE
ANATOMOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS**

Authors: Díaz, Yeglys
Mujica, Luis
Tutor:
Núñez, José

Year: 2021

ABSTRACT

The technology has always been present in the procedure of biopsies looking for to guarantee the advance of the technical of diagnostic, for this purpose it showed up the digital pathology, a tool of analysis of pictures, these are of high resolution because they can digitize the prepared histological; with the goal for to be shared, analyzed interpreted for the pathologist, for the screen of a computer until same dispositive mobile no matter the place where they were for to help improving so much in the level educational as professional the diagnostic and prediction of diverse illnesses, the present investigation has the general objective to develop the contribution of the digital pathology how the tool for to support the pathological diagnostic. Written will be describing the concepts and teams to use in the digital pathology, equally as the algorithm that do the bases and phases for the quality control with the intention to emphasize and recognize its contributions as tools of support for the anatomopathological. It will indicate that this investigation is executed about design type documentary analytical with modality written. Reaching the conclusion, the digital pathology as the tool for to lean and to give a solution for many illnesses as it has been the Covid-19, in the pandemic.

Key words: Slide scanner, Slide image, Digital pathology.

INTRODUCCIÓN

El uso de la tecnología durante el procesamiento de biopsias ha garantizado el avance de las técnicas de diagnóstico patológico o histopatológico, por ende desde los años 90 surgió la patología digital como una herramienta de análisis de imágenes porque consiste en digitalizar (escanear) los preparados histológicos, obteniendo una serie de imágenes de alta resolución que se pueden analizar, interpretar y compartir por los patólogos, a través de un dispositivo móvil o computador¹.

Adicionalmente, cuando el diagnóstico se realiza a distancia, bien sea en tiempo real o asincrónico, se denomina telepatología². Esta última se basa en la información proveniente de la patología digital, porque las imágenes se envían a un lugar distante de la estación de trabajo o laboratorio de anatomía patológica, en el que se realizó el procedimiento de las muestras. Diversos autores han planteado las ventajas del uso de la patología digital, por ejemplo, dentro de estas se mencionan las mejoras a nivel educativo, diagnóstico, pronóstico y predicción del cáncer y otras enfermedades, así como el aporte al conocimiento con base en la investigación científica^{3,4}.

No obstante, por tratarse de una herramienta distinta al uso tradicional del microscopio óptico, genera una cierta desconfianza e incertidumbre por parte de diversos patólogos, así también se toma en consideración que incluso la adquisición de los equipos (computadores, escáner digital y software), requiere de una inversión económica sustentable, y su posterior implementación puede ralentizar los procesos habituales, porque requiere de un entrenamiento del personal que puede tardar meses, hasta lograr que se haga una rutina de trabajo la digitalización de los preparados histológicos, consiguiendo que sea eficaz, dando como resultado un diagnóstico certero⁶. Sin embargo se evidencia que son más los beneficios que se obtienen que las complicaciones o contratiempos ocasionados.

En Venezuela, son pocas las instituciones que utilizan este tipo de herramientas, a pesar que las imágenes fotografiadas (captura de imágenes individualizadas) son utilizadas para interconsultas con otros patólogos⁷. Aun cuando se evidencia una de sus utilidades, la patología digital va más allá, porque requiere de una infraestructura para digitalizar las

imágenes y su posterior almacenamiento, la incorporación de la inteligencia artificial plantea ciertas inferencias que orienta el diagnóstico y pueden conducir a nuevos descubrimientos en el campo de la anatomía patológica⁴.

Por otro lado, el uso de la patología digital ha tomado mayor auge con la pandemia por COVID-19, en la cual diversos centros de salud no cuentan con los profesionales de la patología debido a su ubicación geográfica y la disposición de trasladarse a los centros de salud. Esto ha planteado la necesidad de equipar los laboratorios con la tecnología necesaria y entrenar al personal para que sean estos quienes procesen el material y digitalicen los preparados para su envío a los patólogos y estos puedan hacer sus diagnósticos desde casa sin la interrupción del servicio en los centros de salud⁸.

Así mismo, esto a la larga será rentable porque se maximiza el trabajo realizado, facilitando una variedad de aplicaciones complementarias tanto a nivel clínico, investigativo y educativo, por ejemplo, al establecer una base de datos de imágenes que pueda ser compartida. También se plantea la importancia de la patología cuantitativa como parte de la inteligencia artificial, con un alto valor de pronóstico por su descripción de los caracteres morfométricos, planimétricos y estereológicos de las características morfológicas de los tejidos⁹.

Con base en lo anterior, la presente investigación tiene como objetivo general desarrollar los aportes de la patología digital como herramienta de apoyo para el diagnóstico anatomopatológico. Para tales fines, se proponen los siguientes objetivos específicos, el primero consiste en identificar los conceptos y equipos asociados a la patología digital, en segundo lugar describir el uso de los algoritmos en la patología digital y en tercer lugar ilustrar las fases analíticas de herramienta y su control de calidad, para garantizar el cuidado de los servicios prestados por el laboratorio.

Se plantea la importancia del uso de la patología digital en la práctica de rutina de una manera racional y con estándares que garanticen la calidad del proceso. Principalmente durante las nuevas coyunturas que se presentan en la sociedad, como ha ocurrido con la

pandemia por COVID-19 y la suspensión de diversas actividades laborales. Pudiéndose utilizar estos preparados histológicos digitalizados, como instrumentos de diagnóstico desde casa para minimizar la exposición del personal, partiendo de la implementación de las tecnologías.

Además la presente investigación aportará una visión sobre el uso de la tecnología para la formación de profesionales dedicados al diagnóstico patológico, así como la correlación con los estudios clínicos e investigativos que se llevan a cabo en los distintos centros de salud públicos y privados, incluyendo las instituciones de educación superior. Por último, no se descartan los usos emergentes que pudieran tener la tecnología en el área de la patología digital en Venezuela.

DESARROLLO

El flujo de trabajo de la patología digital comienza con la digitalización de los preparados histológicos (obtención de imágenes de portaobjetos completos, WSI), y su posterior almacenamiento en un banco de imágenes, las cuales pueden ser consultadas por los patólogos para sus diagnósticos y otros estudios⁹ (Guo 2016). A continuación se presentan algunos trabajos que han respaldado el uso de la patología digital, los cuales se relacionan con la presente investigación, al revelar las ventajas de su implementación en los laboratorios, así como sus limitaciones.

En un primer trabajo publicado durante el año 2020 en Austria por Stephan Jahn, Markus Plass y Farid Moinfar⁷ tras un meta-análisis de 25 trabajos científicos, los cuales agruparon un total de 10.410 muestras, concluyó que la tasa de concordancia entre la patología digital y el diagnóstico directo al microscopio óptico oscila entre 97,4-98,95 de los casos. Las discordancias estuvieron relacionadas con la evaluación de atipias nucleares, clasificación de las displasias y malignidad, seguida de diagnósticos desafiantes e identificación de estructuras pequeñas como *Helicobacter pylori* y procesos mitóticos. Esto ocurre por el uso de un solo plano de enfoque (imágenes 2D), el cual aporta nitidez a unas estructuras y otras no, de allí la importancia del uso de escáneres que permitan adquirir varios planos (apilamiento z).

Un segundo trabajo publicado durante el año 2016 en Estados Unidos por Anant Madabhushi y George Lee¹⁰, se expone el uso de los algoritmos para la detección, segmentación, extracción de características y clasificación de los tejidos, como parte del pronóstico que aporta la patología cuantitativa y comparativa. Además, plantean la importancia de la tele patología para el trabajo remoto y las interconsultas a otros patólogos, así como la formación de estudiantes y recurso humano con herramientas dinámicas, cuando el número de estudiantes o la disponibilidad de microscopios sea un factor limitante.

Un tercer trabajo publicado durante el año 2017 en Estados Unidos¹¹, se enfoca en la importancia del control de calidad durante el uso de la patología digital. Al respecto, Laura

Barisoni y Jeffrey Hodgins¹¹, proponen la necesidad de estandarizar el proceso de implementación para ayudar a maximizar la compatibilidad, repetibilidad y calidad de los resultados tanto internos como durante la interconexión con otros laboratorios de la región. También plantean la importancia de la capacitación del personal y la reevaluación de los procesos para proponer cambios y mejoras que sean compatibles con esta nueva herramienta.

En tal sentido, los trabajos anteriores introducen al desarrollo de los objetivos específicos y proponen una serie de ideas que plantean un cambio de paradigma de la praxis de los profesionales de la patología e histotecnología. Wang et al.¹², refieren que la patología digital representa un cambio radical en la forma de trabajar, porque incorpora la tecnología para la gestión e interpretación de imágenes junto con sus datos asociados, mejorando la investigación y la práctica clínica.

CONCEPTOS Y EQUIPOS ASOCIADOS A LA PATOLOGÍA DIGITAL

Como se ha comentado en párrafos anteriores se trabaja con imágenes microscópicas las cuales son digitalizadas (WSI), este proceso se puede realizar por dos vías, la primera plantea el uso de una cámara fotográfica adosada al microscopio, mientras que la segunda alternativa de adquisición de imagen consiste en el escáner de láminas portaobjetos. Esta última requiere de un escáner especial para explorar un preparado histológico con un lector óptico de la luz reflejada, la cual se traduce en señales eléctricas para convertir en formato digital la imagen¹³.

Este equipo puede escanear diversos preparados histológicos con un aumento de 40x, tiene la capacidad de auto calibrarse al incorporar un enfoque automático continuo, con una resolución de 0,25 μm por píxel, no obstante esto puede variar según el fabricante. Los escáneres de portaobjetos completos son capaces de producir automáticamente imágenes de alta resolución que replican los portaobjetos de vidrio, así mismo se debe considerar al momento de su compra los altos costos, pero también se debe adquirir equipos con alto rendimiento (capacidad total diaria de portaobjetos escaneados), así como su capacidad de enfoque y la calidad de la imagen obtenida¹⁴.

El segundo equipo necesario es el computador porque permite almacenar las imágenes y visualizarlas (unidad central de procesamiento y monitor), con el uso del software se integran las imágenes. Paralelamente los patólogos poseen una estación de trabajo con monitores para visualizar las imágenes, también se puede contar con una red de telecomunicaciones para transmitir las imágenes de forma remota^{2, 15}. Todos estos equipos presentan ciertos requisitos técnicos los cuales no son objeto de estudio, porque existen diversos equipos disponibles a nivel comercial.

En relación con el funcionamiento, Melo et al.¹⁶ explican que al acoplar el escáner con el computador se producen las imágenes digitalizadas, la mayoría de los equipos utilizan un sistema de mosaico (rectángulos llenos de píxeles), en el que el portaobjetos original se adquiere como mosaicos, mientras que otros emplean un sistema de escaneo de líneas (tiras largas y estrechas) que crea escaneos lineales de áreas del tejido. Ambos métodos requieren

que los mosaicos o los escaneos de líneas se unan y suavicen con un software especializado para crear una única imagen digital de la sección histológica, además permite su compresión y posterior visualización.

El tamaño y formato de los archivos es grande, expresado en gigabytes. Por esa razón, se comprimen las imágenes utilizando algoritmos de Joint Photographic Experts Group (JPEG)¹⁷. Adicionalmente se menciona que algunos escáneres capturan varias imágenes las cuales se ensamblan (apilamiento z) para mejorar el enfoque, especialmente en estudios citológicos o para identificar microorganismos¹⁸. Con base en lo anterior, en el anexo 1 se presenta un resumen de los equipos necesarios para la implementación de la patología digital en los laboratorios de anatomía patológica y se relacionan algunos conceptos. (Ver anexo 1).

USO DE LOS ALGORITMOS EN LA PATOLOGÍA DIGITAL

En primer lugar es importante aclarar que la adquisición de un escáner, un computador y un software no solo se utilizan para el diagnóstico de rutina. Actualmente los algoritmos disponibles en patología permiten realizar diversas operaciones con un conjunto de datos aportados por las imágenes, como ocurre con la predicción de resultados para dirigir el tratamiento. En tal sentido, la inteligencia artificial imita las funciones cognitivas del patólogo, pero no lo reemplaza. Estas solo ahorran el trabajo y aportan nuevas aristas a la investigación dentro de este campo¹.

Es decir, la inteligencia artificial orienta su trabajo al proponer un modelo de solución para un problema de interés, pero es el patólogo quien establece los resultados finales porque posee los conocimientos y los correlaciona con los hallazgos clínicos y patológicos, además es quien determina la calidad de estos algoritmos¹⁹. A través de los algoritmos disponibles, se pueden analizar diversas características morfológicas y su métrica, esto determina las formas, tamaño y número de células presentes en un preparado histológico.

Los algoritmos también pueden identificar patrones de colores asociados con estructuras determinadas, por ejemplo morado para la hematoxilina, marrón para un antígeno a través de un anticuerpo marcado (biomarcadores inmunohistoquímico)^{4,20}. Los resultados se pueden analizar en tres niveles organizados según la jerarquía de la información, en el primer nivel se encuentra el análisis de píxeles o punto más pequeño que componen una imagen, en este caso puede estar asociado a un color, el cual permite realizar un histograma de color y analizar la textura y patrones especiales de una imagen⁸.

Siguiendo el mismo orden de ideas, el segundo nivel relacionado con el objeto o microestructura de las células o tejidos, tales como núcleo, nucléolo, criptas, conductos, vasos sanguíneos, entre otros. Y el tercer nivel se asocia con características semánticas o del significado del tejido presente, como ocurre con el tejido epitelial presente en la mucosa de un preparado histológico, la presencia o ausencia de linfocitos, displasia, necrosis, entre otros. Indistintamente del nivel de análisis se debe garantizar la calidad del preparado histológico.

Además, se debe lograr una representación cuantitativa de los preparados histológicos, para respaldar el diagnóstico y la predicción. Siendo necesario utilizar un algoritmo sensible para identificar estructuras celulares débilmente teñidas y rechazar los artefactos⁴. Su utilidad se fundamenta en el análisis de imágenes para el diagnóstico y pronóstico, porque los algoritmos reconocen patrones y su posterior cuantificación^{15, 21}. Así mismo, estos algoritmos son utilizados para casos puntuales y estudios investigativos^{3, 10}.

FASES ANALÍTICAS DE LA HERRAMIENTA Y SU CONTROL DE CALIDAD

Es importante aclarar que el proceso de transformación del preparado histológico disponible en el portaobjeto requiere de una serie de pasos previos para obtener las imágenes. En el anexo 2 se plantea un resumen de estos pasos y su clasificación con base en la fase de análisis, en la cual diversos autores la han clasificado para determinar los errores asociados durante el uso de esta herramienta y sus mejoras para garantizar la calidad de las imágenes (ver anexo 2).

La figura anterior surge del arqueo sistemático realizado a la literatura científica en los últimos cinco años. Inicialmente Barisoni et al.⁸ habían propuesto un esquema donde se clasificaba en cuatro fases, la primera o pre analítica se describe el proceso de obtención y fijación del órgano, así como su posterior procesamiento tisular (deshidratación, aclaramiento e impregnación) y corte. La segunda fase o analítica se relacionaba con la selección y validación de la coloración. La tercera fase o digital, relacionada con el escaneo y consideración de la imagen (calidad) y la cuarta fase o post analítica que es de análisis e interpretación de los resultados.

No obstante, la calidad de la imagen se basa en su linealidad, uniformidad y reproducibilidad y esto depende de la actuación del histotecnólogo, por tal razón se redistribuyeron las fases. Porque durante la fase analítica se pueden presentar diversos artefactos asociados al procesamiento tisular, corte, tinción y montaje, como ocurre cuando un corte presenta pliegues o es muy grueso, durante el montaje la suciedad o burbujas que dificultan y ralentizan el escaneo. También existen, errores inherentes al uso de los equipos durante esta fase.

Al respecto, Retamero, JA; Aneiros-Fernández, J y del Moral, RG²² refieren que el cambio de hábito de los histotecnólogos minimizaría los errores durante la digitalización y esos cambios se refieren al cuidado del procesamiento tisular y sobre todo durante el proceso de montaje para evitar artefactos y suciedad. Incluso, el uso de algoritmos su rendimiento dependerá de los resultados del preparados histológicos, entonces el control de calidad debe

ser más estricto. A la larga, esto permitirá la acreditación del laboratorio de anatomía patológica para la prestación de servicios.

Autores como Fraggetta et al.²³ explican que durante su experiencia en la implementación de la herramienta, dependían de la optimización de las variables de las tres primeras fases (propuestas por Barisoni et al.⁸), más que la propia infraestructura tecnológica y la aceptación del patólogo. Por ende, plantean la necesidad de estandarizar los protocolos de trabajo y su respectivo control de la calidad. De manera similar Pell et al.²⁴ plantean que la variabilidad de técnicas y reactivos utilizados, así como la experiencia de los histotecnólogos condicionan los resultados en estas fases, principalmente cuando se requiere demostrar la reproducibilidad de los resultados.

Durante la fase post-analítica la estandarización depende de los patólogos (conocimiento y vocabulario durante el diagnóstico). Es decir, depende de su capacidad para diferenciar las estructuras celulares y su correlación anatomopatológicas y clínicas, con el manejo del léxico al utilizar las clasificaciones establecidas para el diagnóstico de las lesiones y estructuras patológicas⁸. Por tal razón, en el anexo 2 se consideró un error de la herramienta del 5%, esta cifra se respalda con los estudios publicados durante el último año por la pandemia, donde ha incrementado el uso de la telepatología^{25,26}.

Turnquist et al.¹ explican que el Colegio de Patólogos Americanos recomienda que el patólogo y su equipo de trabajo evalúen 60 preparados histológicos con la tinción de rutina Hematoxilina-Eosina y al menos 20 portaobjetos para cada técnica auxiliar (Ej. Inmunohistoquímica, tinciones especiales), con un tiempo entre la comparación del portaobjeto digital y el portaobjeto de vidrio con al menos dos semanas de diferencia para garantizar una evaluación imparcial y determinar el nivel de concordancia. Además, se sugiere una auditoria para garantizar la validez de la herramienta y los protocolos estandarizados en el laboratorio²⁷.

CONCLUSIONES

Una vez realizado el estudio documental y cubiertos los objetivos planteados en el cual se buscó resaltar los aportes de la patología digital como herramienta de apoyo para el diagnóstico anatomopatológico, señalando asimismo, puntos relevantes como conceptos y equipos asociados a la patología digital, también el uso de los algoritmos en la misma y por último las fases analíticas de la herramienta y su control de calidad, que posteriormente han provocado una transformación extraordinaria de lo que un principio fue el diagnóstico anatomopatológico.

Cada día el mundo sigue creciendo y los avances tecnológicos van de su mano, haciendo posible lo inimaginable, al mismo tiempo proporcionando y facilitando las actividades del ser humano y es ahí donde radica la importancia y el gran aporte que trae consigo la patología digital al área de la salud, esta ofrece la oportunidad de hacer más efectivo y agilizado el trabajo del patólogo, sin dejar a un lado que estos equipos de trabajos continúan perfeccionándose, por lo cual representa un desafío técnico y de comportamiento para los profesionales del área.

RECOMENDACIONES

Uso de las bases de datos para la creación de atlas virtuales y la formación de estudiantes en el área, es decir; se recomienda a los estudiantes a investigar y profundizar más sobre todo el funcionamiento y lo que le corresponde en su campo de trabajo, a fin de fomentar la creación de nuevas y mejores técnicas, que vayan desde la obtención de la muestra, fijación, inclusión, corte, coloraciones de rutina y especiales, y diversas técnicas especializadas como inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y por supuesto la patología digital. Para concluir se recomienda al personal encargado, la incorporación de talleres, jornadas o charlas de actualizaciones de avances de estudios para ampliar y reforzar los conocimientos ya adquiridos e igual para obtener conocimientos nuevos, debido a que siempre aparecen tanto nuevos implementos a utilizar como nuevas técnicas.

En Venezuela con base en la situación actual, muchas técnicas han sido modificadas disminuyendo el número de pasos y de reactivos utilizados para economizar, por tal razón la estandarización de los protocolos sería un primer paso para unificar criterios que permitan hacer uso de diversas bases de datos con fines investigativos principalmente. Si bien es cierto que los profesionales de la patología se orientan con la morfológica celular y sus variaciones, también el uso de colorantes facilita el diagnóstico y los algoritmos se apoyan de esos cambios de colores para crear similitudes o diferencias durante los análisis.

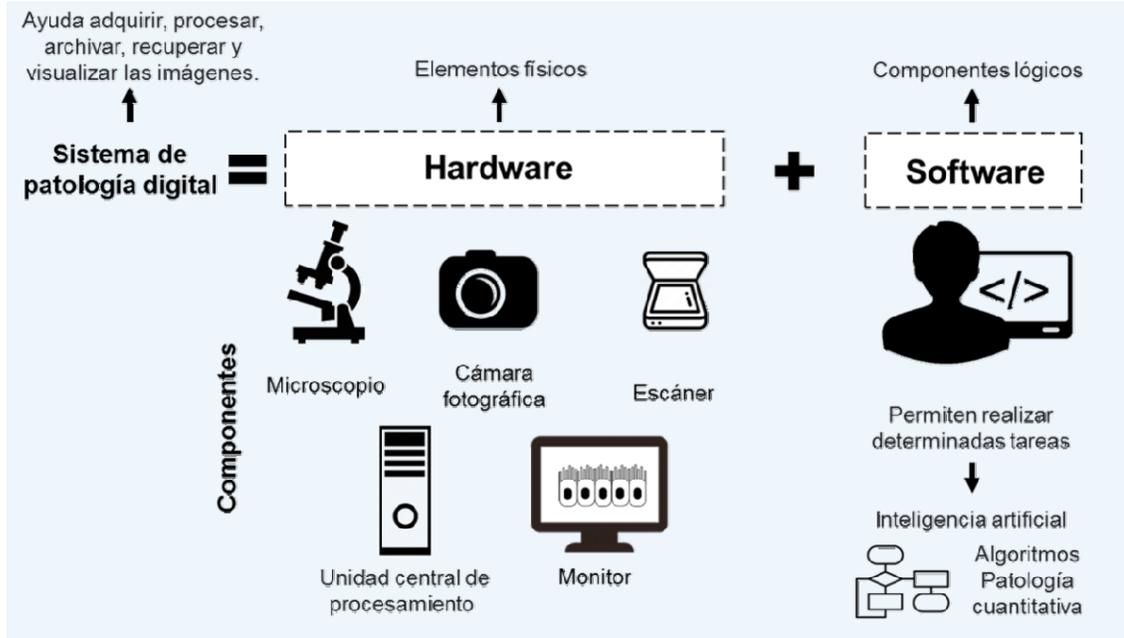
REFERENCIAS

1. Turnquist C, Roberts S, Hemsworth H, White K, Browning L, Rees G, et al. On the edge of a digital pathology transformation: Views from a cellular pathology laboratory focus group. *Journal of Pathology Informatics*. 2019; 10:37. Doi: 10.4103/jpi.jpi_38_19
2. Stathonikos N, Nguyen T, Spoto C, Verdaasdonk M, van Diest P. Being fully digital: perspective of a Dutch academic pathology laboratory. *Histopathology*. 2019; 75(5):621-635. Doi: 10.1111/his.13953
3. Tizhoosh H, Pantanowitz L. Artificial intelligence and digital pathology: Challenges and opportunities. 2018; 9:38. Doi: 10.4103/jpi.jpi_53_18
4. Aeffner F, Zarella M, Buchbinde N, Bui M, Goodman M, Hartman D, et al. Introduction to digital image analysis in whole-slide imaging: A white paper from the digital pathology association. *Journal of Pathology Informatics*. 2019; 10:9. Doi: 10.4103/jpi.jpi_82_18
5. Pantanowitz L, Sharman A, Carter A, Kurc T, Sussman A, Saltz J. Twenty years of digital pathology: An overview of the road travelled, whats is on the horizon, and the emergence of vendor natural archives. *Journal of Pathology Informatics*. 2018; 9:40. Doi: 10.4103/jpi.jpi_69_18
6. Velasco F, Berenguel M. Valor añadido del patólogo: las interconsultas. *Revista Española de Patología*. 2016; 50(1):29-33. Doi: 10.1016/j.patol.2016.07.004
7. Jahn S, Plass M, Moinfar F. Digital pathology: advantages, limitations and emerging perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(11):3697. Doi: 10.3390/jcm9113697
8. Barisoni L, Lafata K, Hewitt S, Madabhushi A, Balis U. Digital pathology and computational image analysis in nephropathology. *Nature Public Health Emergency Collection*. 2020; 26:1-17. Doi: 10.1038/s41581-020-0321-6
9. Guo H, Birsa J, Farahani N, Hartman D, Piccoli A, O'Leary M, et al. Digital pathology and anatomic pathology laboratory information system integration to support digital pathology sing-out. *Journal of Pathology Informatics*. 2016; 7:23. Doi: 10.4103/2153-3539.181767
10. Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. *Medical Image Analysis*. 2016; 33:170-175. Doi: 10.1016/j.media.2016.06.037

11. Barisoni L, Hodgin L. Digital pathology in nephrology clinical trials, research, and pathology practice. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2018; 26(6):450-459. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000360
12. Wang Y, Williamson K, Kelly P, James J, Hamilton P. Surfaceslide: A multitouch digital pathology platform. *PLoS ONE*. 2012; 7(1):e30783. Doi: 10.1371/journal.pone.0030783
13. García M, Morillo A, Gonçalves L. Cost action “EuroTelepath”: digital pathology integration in electronic health record, including primary care centers. *Diagnostic Pathology*. 2011; 6(1):s6. Doi: 10.1186/1746-1696-6-S1-S6
14. Hartman D, Pantanowitz L, McHugh J, Piccoli A, O’Leary M, Lauro G. Enterprise implementation of digital pathology: Feasibility, challenges, and opportunities. *Journal of Digital Imaging*. 2017; 30(5):555-560. Doi: 10.1007/s10278-017-9946-9
15. Pantanowitz, L. Digital images and the future of digital pathology. *Journal of Pathology Informatics*. 2010; 1:15. Doi: 10.4103/2153-3539.68332
16. Melo R, Raas M, Palazzi C, Neves V, Malta K, Silva T. Whole slide imaging and its applications to histopathological studies of livers disorders. *Frontiers in Medicine*. 2019; 6:130. Doi: 10.3389/fmed.2019.00310
17. Indu M, Rathy R, Binu M. Slide les pathology: Fairy tales or reality? *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2016;20(2):284-288. Doi: 10.4103/0973-029x.185921
18. Aeffner F, Adissu H, Boyle M, Cardiff R, Hagendorn E, Hoenerhoff M, et al. Digital microscopy, image analysis, and virtual slide repository. *ILAR Journal*. 2018; 59(1):66-79. Doi: 10.1093/ilar/ily007
19. Madabhushi A. Digital pathology image analysis: Opportunities and challenges. *Imaging in Medicine*. 2009; 1(1):7-10. Doi: 10.2217/IIM.09.9
20. Fassler D, Abousamra S, Gupta R, Chen C, Zhao M, Paredes D, et al. Deep learning-based image analysis method for brightfield-acquired multiplex immunohistochemistry images. *Diagnostic Pathology*. 2020; 15:100. Doi: 10.1186/s13000-020-01003-0
21. Rosenberg A, Palmer M, Merlino L, Troost J, Gasim A, Bagnasco S, et al. The application of digital pathology to improve accuracy in glomerular enumeration in renal biopsies. *PLoS ONE*. 2016; 11(6):e0156441. Doi: 10.1371/journal.pone.0156441

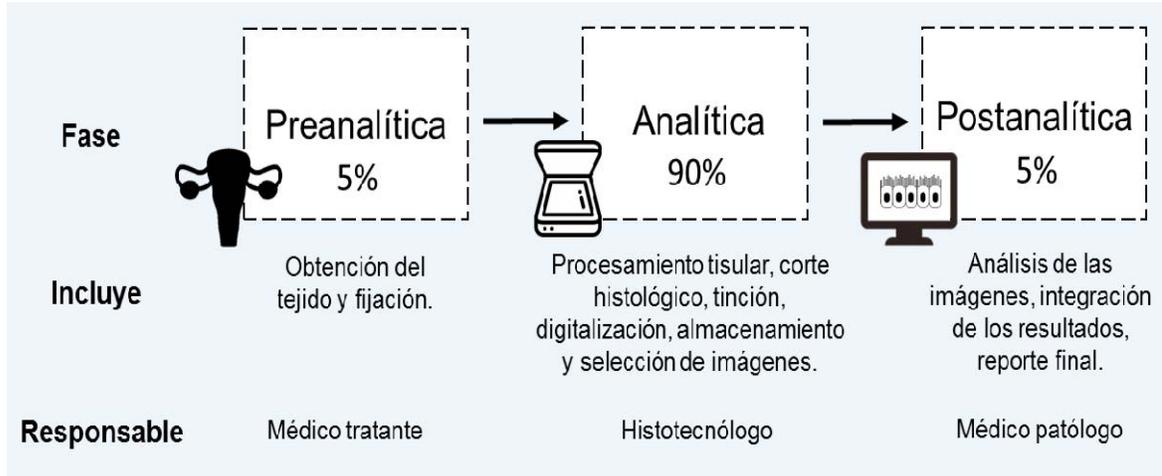
22. Retamero J, Aneiros J, del Moral Raimundo. Complete digital pathology for routine histopathology diagnosis in a multicenter hospital network. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2019; 144(2):221-228. Doi: 10.5858/arpa.2018-0541-OA
23. Fraggetta F, Garozzo S, Zannoni G, Pantanowitz L, Rossi E. routine digital pathology workflow: The Catania experience. *Journal of Pathology Informatics*. 2017; 8:51. Doi: 10.4103/jpi.jpi_58_17
24. Pell R, Oien K, Robinson M, Pitman H, Rajpoot N, Ritscher J, et al. the use of digital pathology and image analysis in clinical trials. *The Journal of Pathology*. 2019; 5(2):81-90. Doi: 10.1002/cjp2.127
25. Hanna M, Reuter V, Ardon O, Kim D, Sirintrapun S, Busam K, et al. Validation of a digital pathology system including remote review during the COVID-19 pandemic. *Modern Pathology: an Official Journal of The United States and Canadian Academy of Pathology*. 2020; 33(11):2115-2127. Doi: 10.1038/s41379-020-0601-5.
26. Damaceno A, do Amaral G, Pérez M, Domínguez K, Bardalez C, Oliveira A. Fully digital pathology laboratory routine and remote reporting of oral and maxillofacial diagnosis during the COVID-19 pandemic: a validation study. *VirchowsArchiv*. 2021; 13:1-13. Doi: 10.1007/s00428-021-03075-9
27. Chlipala E, DeGeer T, Dwyer K, Ganske S, Krull D, Lara H. et al. National Society for Histotechnology and Digital Pathology Association online self-paced digital pathology certificate of completion program. *Journal of Pathology Informatics*. 2019; 10:14. Doi: 10.4103/jpi.jpi_5_19

ANEXOS



Anexo 1: Sistema de patología digital.

Fuente: Elaboración propia.



Anexo 2: Fases analítica de la patología digital y porcentaje de error de la herramienta.

Fuente: Elaboración propia.