

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**TELEMICROSCOPIA EN ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD: DISEÑO Y
VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE TELEPATOLOGÍA DE BAJO COSTO**

TESIS DOCTORAL, REALIZADA POR

Bernardo Francisco Andrés Meléndez Álvarez

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:

D. Vicente Francisco Gil Guillen

D. María Concepción Carratalá Munuera

2017

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad
Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
“**TELEMICROSCOPIA EN ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD: DISEÑO Y
VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE TELEPATOLOGÍA DE BAJO COSTO**”
presentado por D. Bernardo Francisco Andrés Meléndez Álvarez bajo
la dirección de la Dra. Dña. María Concepción Carratalá Munuera
y del Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillen.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 25 de mayo
de 2017.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



Dña. María Concepción Carratalá Munuera y
D. Vicente Francisco Gil Guillen, como Directores de Tesis
Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo **“TELEMICROSCOPIA EN ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD:
DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN SISTEMA DE TELEPATOLOGÍA DE BAJO COSTO”**
realizado por D. Bernardo Francisco Andrés Meléndez Álvarez ha sido llevado a
cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y
defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a
25 de mayo de 2017.

Fdo. Dra. Dña. M^a Concepción Carratalá Munuera
Directora
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Vicente F^o Gil Guillen
Director
Tesis Doctoral



Agradecimientos

A mis directores de tesis por el apoyo e interés en el desarrollo del presente trabajo.

A Omar Robayo, porque lo que era una estrategia mía para ayudarlo a distraerse y a soportar las duras realidades de su regreso al nuevo mundo, se convirtió en invaluable ayuda en la elaboración de este proyecto.

Al grupo de Historia de la Medicina y la Salud en Boyacá de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. A Patricia, Edwar y Abel por su apoyo, colaboración y amistad.

A mis panchonchitos: tata, tatica y amor, por ser junto a toda de mi familia el motor de mi vida.

A mi madre por enseñarme el valor de la curiosidad.

Abreviaturas y Siglas

JCR: (Journal Citation Report) Índice de citaciones elaborado por Thomson Reuters.

Nema: (National Electrical Manufacturers Association) Asociación Nacional de Fabricantes eléctricos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OpenCV: (Open Source Computer Vision Library) Librería abierta de visión por computador.

ORB: (Oriented FAST and Rotated BRIEF) Rápido y robusto algoritmo de detección de características locales. Se basa en el detector de puntos FAST y el descriptor BRIEF (Binary Robust Independent Elementary Features).

PLA: Ácido poli-láctico.

Reprap: (Replicating Rapid-prototyper) Prototipo de replicado rápida.

TIC : Tecnologías de información y comunicación.

V4L: Interfaz de programación de aplicaciones de captura de video para Linux.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Telemedicina y Telepatología.....	11
1.2 Tecnologías de hardware y software libres y abiertos en salud.....	16
1.3 Reseña del hardware y el software usados en la construcción del prototipo.	22
1.4 Justificación del artículo en el que se basa la presente Tesis Doctoral.....	25
2. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.....	29
2.1 Materiales y Métodos.....	31
2.2 Resultados.....	36
2.3 Discusión y conclusiones.....	42
3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
4. ANEXO.....	55





1. INTRODUCCIÓN.





1.1 Telemedicina y Telepatología

La telemedicina, un concepto que surge en la década de los años 70¹, aparece como una forma de obviar las barreras geográficas aumentando la accesibilidad a los cuidados de salud de poblaciones en zonas lejanas, donde la medicina especializada y la tecnología médica no se encuentran disponibles. La organización Mundial de la Salud (OMS)² define telemedicina: *“como la provisión de servicios de atención sanitaria, en los que la distancia constituye un factor crítico, por profesionales que utilizan tecnologías de la información con el objetivo de intercambiar datos para hacer diagnósticos, realizar tratamientos y prevenir enfermedades y lesiones, así como la formación permanente de los profesionales de la salud en actividades de investigación y evaluación, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades donde viven”*.

El gran desarrollo de las tecnologías de la comunicación, en las últimas décadas, ha permitido el crecimiento de la telemedicina quedando demostrada su utilidad en áreas como la teledermatología, el control de constantes vitales en pacientes crónicos, el consejo dietético, la teleradiología y la telepatología²⁻⁶. Las aplicaciones de la telemedicina son múltiples, en los procesos asistenciales, en brindar información a los pacientes, en el apoyo a la continuidad de la asistencia y en la formación de los profesionales en salud.

En medicina de familia y en atención primaria en salud, el campo de acción de la telemedicina es enorme e incompletamente explorado. La telemedicina aplicada en la atención primaria adquiere el principal sentido para el que fue

creada: favorecer la equidad promoviendo la accesibilidad de todos a los servicios de salud, sea cual sea su lugar de residencia o condición social⁶.

La telepatología, una subárea de la telemedicina, consiste en crear y transmitir imágenes de muestras macroscópicas y/o microscópicas con diversos propósitos tales como el telediagnóstico, las consultas de segundas opiniones y con fines educativos. Ha sido aplicada en todas las sub-especializaciones de la patología; incluyendo la patología quirúrgica, la citopatología, la anatomía patológica y la patología clínica. Se ha usado además, como instrumento para el control de la calidad de laboratorios y en actividades de investigación⁷.

El primer registro de telepatología ocurrió en 1968, cuando un servicio de microscopía por televisión en tiempo real, fue establecido entre el Massachusetts General Hospital y la estación médica del Aeropuerto Internacional Logan en Boston. Desde entonces los servicios han ido creciendo y extendiéndose por todo el mundo, contando con gran variedad de sistemas y aplicaciones que continúan en desarrollo. Actualmente han sido descritos doce diferentes sistemas de telepatología, que pueden ser agrupados en tres categorías principales: sistemas de imagen estática, sistemas de imagen dinámica y sistemas de placas virtuales⁸.

Los sistemas de imagen estática, capturan como imágenes digitales, campos de observación microscópicos que posteriormente son enviadas al médico consultado por medios como el correo electrónico. Previamente, un citotecnólogo o patólogo toma las imágenes que considere importantes para ser transmitidas. En consecuencia, estos sistemas requieren de personas capacitadas que seleccionen de forma adecuada los campos de observación,

con la limitante adicional de no ofrecer una visión general de la placa histopatológica. Sin embargo, ofrecen ventajas como el bajo costo consecuencia de la sencillez de la tecnología requerida, su fácil implementación y su escasa necesidad de mantenimiento. Adicionalmente, al no requerir equipos complejos se favorece la independencia frente a los proveedores comerciales⁸.

Respecto a los sistemas de telepatología dinámica, el primero fue creado por Weinstein en 1987, acoplado un microscopio robotizado a una cámara análoga con conexión a una red satelital de banda ancha. Funcionan permitiendo que el patólogo pueda explorar la placa a distancia operando el microscopio teleasistido. Estos sistemas ofrecen como gran ventaja la exploración dinámica de toda la placa histopatológica, incluso, sus diferentes planos de enfoque. Una revisión de publicaciones comprendidas entre 1997 y 2007, reportó una precisión diagnóstica de este método, en un rango entre el 89% y el 100%. Aún así, dentro de sus limitantes se encuentran la necesidad de un gran ancho de banda, requerir equipos más costosos que tienen que ser operados por personal especializado y que interactúe de manera sincrónica⁹⁻¹¹.

Finalmente, los sistemas de placas virtuales permiten observar una preparación histopatológica completamente digitalizada. Ensamblan una imagen de gran resolución de toda la placa a partir de imágenes más pequeñas. Ferreira et al, en 1997 crearon el primer microscopio virtual, que escaneaba una porción de la placa mediante su mecanismo robotizado¹². Los componentes típicos de un escáner son: un lector a diferentes objetivos de aumento; un sistema de digitalización de imágenes; un mecanismo robotizado y software especializado tanto para la fusión como la visualización de las imágenes. Estos sistemas, reconstruyen toda la preparación histológica permitiendo su estudio a

diferentes aumentos. Como ventajas adicionales se tienen la conservación sin deterioro de estas placas, su fácil disponibilidad y copia, junto a la posibilidad de poder marcar regiones de interés, cualidades que los hacen efectivos en programas de Educación Virtual¹³. Entre sus limitantes destacan la necesidad de altos recursos de almacenamiento, procesamiento e inconvenientes de interoperabilidad que surgen como consecuencia del uso de software propietario y formatos de imagen restrictivos^{8,14}.

Estudios que evalúan la eficacia de los tres grupos de métodos descritos, han mostrado cifras de precisión diagnóstica y reproducibilidad inter e intra observador, cercanas a la metodología tradicional mediante el microscopio óptico¹⁵⁻¹⁹.

El desarrollo de la Telepatología ha estado ligado de manera estrecha al desarrollo tecnológico. No obstante, su alto costo generado en parte por la tecnología necesaria, restringe su disponibilidad en países de bajos ingresos donde paradójicamente es más necesaria. Los costos de sistemas de telepatología comerciales, diseñados bajo modelos de software y hardware propietario, se encuentran por encima de los US\$10000, condicionando su uso a centros que cuenten con capacidad económica^{7,17}.

Frente a este problema han surgido opciones como el sistema de interconsulta descrito por Sirintrapun et al¹⁹, usando el software skype®, que logra un 89% de concordancia diagnóstica. Pero que tiene el inconveniente de necesitar la interacción sincrónica de personal capacitado. Otros autores como Bellina y Missoni en el año 2009¹⁶, plantearon el uso de imágenes tomadas con teléfonos celulares directamente del microscopio, como un método de

telemicroscopía estática, que puede usarse en caso de requerirse confirmación diagnóstica desde zonas apartadas. Alfaro y Roca en 2008¹⁵, utilizan el término de telepatología portátil al implementar un sistema de telepatología dinámica, usando software libre para la transmisión de vídeo e imágenes, restringiendo los requerimientos de hardware a una cámara y adaptadores para unir esta al microscopio. Quintana en 2012¹⁸, desarrolla un sistema de telemicroscopía de bajo costo, basado en software libre, que puede considerarse como un sistema de telepatología dinámica no robotizado. Dudas et al en 2014⁷, usan una tarjeta raspberry® para construir un sistema de telecitología de bajo costo. Sin embargo, ninguna de las soluciones mencionadas permite el control robotizado del microscopio.

Guo et al en 2015²⁰, presentan un sistema de placas virtuales de bajo costo pero con el inconveniente de depender del software Image Composite Editor® para crear las imágenes fusionadas, que aunque de distribución gratuita, no es multiplataforma y necesita que la gran cantidad de imágenes sean incorporadas manualmente. Además, reportan un tiempo de 40 minutos para crear una imagen fusionada²⁰.

A pesar de los intentos mencionados, no existe actualmente una solución equiparable a las comerciales, ya que los ejemplos anteriores abordan el problema de manera parcial, requieren un operario capacitado que interactúe a distancia y son inviables como sistemas de placas virtuales.

1.2 Tecnologías de hardware y software libres y abiertos en salud.

Consecuencia de los altos costos de los instrumentos médicos creados bajo el modelo de patentes, los sistemas de asistencia sanitaria tienen un acceso limitado a las mejores herramientas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades curables. Esto resulta en un obstáculo para lograr el acceso de la mayoría de la población a la tecnología médica y un serio problema para la salud pública, especialmente en los países en desarrollo²¹.

La Cobertura Universal en Salud es un tema relevante a nivel global, la Organización Mundial de la Salud (OMS)²², lo define como el acceso universal a los servicios de salud integrales a un costo razonable. Sin duda, una de las piedras angulares de la iniciativa de Cobertura Universal de Salud es el acceso a las tecnologías en salud. Los dispositivos médicos, los dispositivos de asistencia y las soluciones de salud electrónica son componentes importantes en la asistencia sanitaria, que tienen el potencial de evitar muertes, salvar vidas y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, demasiadas personas en todo el mundo no tienen acceso a tecnología sanitaria de alta calidad y asequible, siendo el problema más complejo en los países de ingresos bajos y medianos.

Ejemplo de los esfuerzos de la OMS²³ por poder garantizar un acceso a la mayoría de la población a la tecnología en salud, es su publicación titulada: *“Compendium of innovative health technologies for low-resource settings”*²³, cuyo objetivo es proporcionar una plataforma neutral de tecnologías que puedan ser adecuadas para su uso en entornos de recursos limitados. Esta

publicación presenta varias tecnologías de salud que tienen el potencial de mejorar los resultados de salud y la calidad de vida, o de ofrecer una solución a una necesidad de tecnología médica no satisfecha. Esta iniciativa, busca también fomentar una mayor interacción entre los ministerios de salud, los funcionarios de adquisiciones, los donantes, los desarrolladores de tecnología, los fabricantes, los médicos, los académicos y el público en general para asegurar una mayor inversión en tecnología sanitaria y avanzar hacia el acceso universal a las tecnologías sanitarias esenciales.

El mayor acceso a estas tecnologías sanitarias garantizará la prevención de enfermedades, el diagnóstico precoz, el tratamiento efectivo y la adecuada asistencia, acercando a los países que más lo necesitan a las metas de la estrategia de Cobertura Universal en Salud y fortaleciendo la equidad de los sistemas sanitarios^{23,24}.

La innovación tecnológica tiene el potencial de ampliar y mejorar la equidad en la atención sanitaria a nivel global. Al mismo tiempo, las patentes de dispositivos y la estricta legislación de protección de la propiedad intelectual pueden ser barreras a la innovación para los países en desarrollo. La regulación y legislación de la propiedad intelectual es necesaria para estimular la invención de nuevas tecnologías. Sin embargo, la protección a la propiedad intelectual en los lugares de escasos recursos a sido históricamente escasa. La Organización Mundial de la Propiedad Intelectual²⁵ reporta que en 2012, los países con altos ingresos tenían el 64.5% del total del número de patentes, los países de ingresos medios-bajos únicamente el 2.9% y los países de bajos ingresos tan solo el 0.4%. Esta disparidad demuestra el apoyo y desarrollo limitado de la propiedad intelectual en los países de ingresos bajos y medios, lo que los hace dependientes de tecnologías creadas en otros lugares y con

costos muy altos que limitan su accesibilidad. De forma paradójica, los inventores en las zonas de bajos recursos están frente a una abundante e importante cantidad de necesidades clínicas y sociales que son espacio para la innovación tecnológica. Además, muchos de ellos están interesados en mantener sus desarrollos bajo licencia libre y abierta para maximizar el impacto y acceso a sus trabajos²⁶.

En las últimas décadas los avances de las tecnologías de la información^{27,28} han tenido un fuerte impacto en la vida cotidiana de la mayoría de las personas. Estos logros se han obtenido no solo mediante la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías, sino también gracias a la adopción de las llamadas licencias de código abierto y libre. Las licencias de código libre y abierto están concebidas para permitir a los usuarios utilizar, copiar, modificar y redistribuir libremente bajo términos y condiciones definidas un software y su código fuente. El ejemplo más notable de software abierto y libre lo representa el sistema operativo GNU/Linux²⁹, que se puede considerar probablemente como el mayor proyecto de software colaborativo de la historia. Actualmente este sistema es seguro, ampliamente usado en servidores web, ordenadores personales, tabletas y teléfonos.

El software libre se fundamenta en respetar la libertad del usuario de utilizarlo, ejecutarlo, estudiarlo y modificarlo, además de distribuir copias con o sin modificaciones de este. Aunque comparte principios fundamentales con el movimiento de software abierto, existen algunas diferencias que es importante resaltar. Las licencias de código abierto se enfocan más en los beneficios prácticos que ofrece el acceso al código fuente en el desarrollo de software de mayor calidad en comparación con el software propietario. Por el contrario, el movimiento de software libre pretende ir más allá de lo pragmático en el diseño

de software y defiende posiciones éticas, filosóficas y sociales en el desarrollo del software³⁰.

El crecimiento y la fuerza que generó el software libre y abierto se ha extendido en los años recientes al campo del hardware. Arduino^{31,32}, un micro-controlador de código abierto ha inspirado el desarrollo de múltiples aplicaciones en diversas áreas. Este proyecto de hardware libre, junto a la difusión de la impresión 3D han contribuido a fomentar el movimiento “maker” una comunidad de inventores e innovadores a nivel global.

El hardware y el software abiertos hacen públicos sus diseños para que cualquier persona pueda estudiar, modificar, distribuir, fabricar y también vender las innovaciones basadas en esos diseños. Este enfoque ofrece ventajas únicas como la reducción de costos y que la generación de desarrollos e innovaciones se haga de forma más rápida^{26,33,34}. El cambio radical, en el diseño de Arduino, ha motivado a que muchas empresas y personas diseñen nuevos dispositivos compatibles con esta plataforma. El ser un diseño abierto, en lugar de proteger su diseño con patentes, ha aumentado sus ventas y disminuyó el costo mediante el estímulo de un mercado mundial³⁵.

Construir tecnología en salud bajo los principios del software y hardware libres puede traer beneficios similares en cuanto a reducción de costos, aumento del acceso, compatibilidad y facilidad de reparación de los equipos. Además, los dispositivos médicos abiertos mejorarían su seguridad y robustez al permitir que más gente pueda inspeccionar y mejorar los diseños³³.

Los primeros pasos en la fabricación de tecnología médica con el enfoque del software y hardware libres ya se están dando. Existen ejemplos como la construcción de una bomba de infusión que puede ser fabricada por el 5 – 10% del costo de una bomba comercial de características similares³⁶. MyOpen³⁷, es un proyecto que quiere reducir los costos de una prótesis de brazo a \$US250, frente al costo de \$US30000 que es el de una similar de venta en el comercio actualmente. Otro ejemplo es E-NABLE³⁸, una comunidad que fabrica prótesis a las personas que lo necesiten a bajo costo, usando diseños que se construyen con una impresora 3D y se distribuyen de forma masiva y gratuita a través de Internet de manera que cualquiera que cuente con una impresora puede fabricarlos.

Plataformas como e-Health Sensor³⁹, que es de diseño abierto y permite el monitoreo de nueve diferentes variables fisiológicas, facilitarán el desarrollo de aplicaciones de telemedicina y de monitoreo de pacientes crónicos. OpenBCI⁴⁰, es una plataforma de captura de señales de electro encefalografía de ocho canales, en la que los archivos de hardware, software y diseño mecánico están disponibles en línea. Está pensada para implementar tecnologías de interfaz cerebro-computadora, pero el hardware también se puede usar para realizar otros tipos de registro, como electromiografía y de frecuencia cardíaca⁴⁰.

En vista de que los enfoques convencionales en el desarrollo de tecnología en salud, bajo el modelo de patentes, no han obtenido los resultados apropiados para lograr el desarrollo, innovación y disponibilidad de acceso necesarios. Se debería considerar promover el desarrollo de tecnología de código abierto para así facilitar alcanzar el objetivo de cubrimiento universal en salud⁴¹. El uso de la impresión 3D junto a los micro-controladores de bajo costo pueden ayudar a reducir los costos de la fabricación de prototipos y facilitar la construcción de

soluciones innovadoras en salud como el caso presentado. Estas soluciones son necesarias especialmente en los países de bajos ingresos, pero no ajenas a las realidades de los países con altos ingresos.

Los médicos y en general el personal en salud, debe comprometerse con el desarrollo e investigación en estas áreas. De la misma forma que el desarrollo de fármacos es labor de los médicos, incursionar en el área de desarrollo e investigación en tecnología médica debería ser papel de todos los que integran el cuerpo del personal sanitario y en especial del que se dedica a la atención primaria en salud en países de ingresos bajos.



1.3 Reseña del hardware y el software usados en la construcción del prototipo.

1.3.1 Arduino.

Esta pieza de hardware es uno de los primeros proyectos de fuente libre y uno de los más importantes, surgió en 2005 en Italia a partir del trabajo de Massimo Banzi y David Cuartielles³¹. Su objetivo era proveer un microcontrolador que pudiera ser utilizado fácilmente por estudiantes de artes y diseño. El resultado fue un hardware fácil de usar, de bajo costo y que a la vez era una muy buena introducción a la programación de microcontroladores. Su popularidad se hizo cada vez mayor y su versatilidad ha permitido que sea utilizado en diversos proyectos alrededor del mundo⁴².

Basados en Arduino existen proyectos de tecnología en salud como la construcción de un electrocardiograma, un electroencefalograma, asistentes para personas invidentes, sensores de electromiografía para el desarrollo de prótesis, la construcción de una bomba de infusión y plataformas de control y monitoreo de variables biométricas para pacientes crónicos, entre otros^{33,39,40,43}.

1.3.2. RepRap

Este proyecto ha tenido una influencia importante en el desarrollo del hardware de fuente libre, fue creado por Adrian Bowyer en 2004 y se denominó RepRap (del inglés Replicating Rapid-prototyper)⁴⁴. Su finalidad era crear una máquina que se pudiera replicar a si misma a partir de piezas creadas por deposito de

capas de material plástico fundido. Aunque esta tecnología de impresión 3D existía antes, su excesivo costo limitaba su acceso a la mayoría de la población. El proyecto RepRap permitió que todo aquel que quisiera aprender y usar esta tecnología lo hiciera a un costo muy bajo y dio cabida a cientos de proyectos de hardware libre y a la masificación de la impresión 3D casera de prototipos rápidos y económicos⁴⁴.

La impresión 3D es usada en medicina en diferentes áreas que se encuentran en investigación constante y crecimiento; se usa en el desarrollo de prótesis de bajo costo, en la bioimpresión de tejidos y órganos, en la construcción de férulas a la medida, en la creación de modelos a partir de tomografías para ayudar en procedimientos quirúrgicos, en la elaboración de implantes óseos y en el diseño de sistemas de rehabilitación⁴⁵.

1.3.3. OpenCV

OpenCV (Open Source Computer Vision Library)⁴⁶ es una librería de software de visión artificial y de aprendizaje automático. OpenCV fue construida para proporcionar una infraestructura común para aplicaciones de visión por computador y acelerar el uso en los productos comerciales. Al ser un producto con licencia libre, OpenCV facilita que las empresas utilicen y modifiquen el código.

Esta librería cuenta⁴⁷ con más de 500 funciones de aplicación en visión por ordenador y aprendizaje automático. Estos algoritmos pueden ser utilizados para detectar y reconocer rostros, identificar objetos, clasificar acciones

humanas en videos, rastrear objetos en movimiento, extraer modelos 3D de objetos, unir imágenes pequeñas para producir una de alta resolución, buscar y comparar imágenes similares, detectar patrones en imágenes y seguir los movimientos de los ojos en videos, entre muchas otras funciones. OpenCV tiene una comunidad de más de 47000 usuarios y es usada ampliamente en empresas, grupos de investigación y organismos gubernamentales⁴⁶.

La librería es utilizada por empresas con amplio reconocimiento como Google, Yahoo, Microsoft, Intel, IBM, Sony, Honda y Toyota. Las aplicaciones desarrolladas con OpenCV abarcan desde la unión de las imágenes en streetview, la detección de intrusos en videos de vigilancia en Israel, la supervisión de equipos de minas en China, la detección de accidentes de ahogamiento en piscinas en Europa, España y Nueva York, la inspección de etiquetas de productos en fábricas de todo el mundo y la detección de rostros en Japón⁴⁶.

1.3.4.Phyton

Python es un lenguaje de programación creado por Guido van Rossum a principios de los años 90 cuyo nombre está inspirado en el grupo de cómicos ingleses "Monty Python". Es un lenguaje con una sintaxis simple, clara, sencilla y cercana al lenguaje natural que favorece un código legible; la gran cantidad de librerías disponibles y la potencia del lenguaje hacen que desarrollar una aplicación en Python sea sencillo y rápido⁴⁸.

Python maneja la orientación a objetos, un paradigma de programación en el que los conceptos del mundo real relevantes para el problema, se trasladan a clases y objetos en el software. La ejecución del software consiste en una serie de interacciones entre los objetos. Python está disponible en multitud de plataformas (UNIX, Solaris, Linux, DOS, Windows, OS/2, Mac OS, etc.) lo que facilita la portabilidad de los programas desarrollados bajo este lenguaje^{48,49}.

Algunos casos de éxito en el uso de Python son Google, Yahoo, la NASA, Industrias Light & Magic, y todas las distribuciones Linux, en las que Python cada vez representa un tanto por ciento mayor de los programas disponibles⁴⁹.

1.4 Justificación del artículo en el que se basa la presente Tesis Doctoral.

Título del estudio: Design and Validation of a Low-Cost Telepathology System. Bernardo Meléndez Álvarez*, Omar Robayo*, Vicente Gil Guillen **, María Carratala Munuera **. **Vol 23. No 12. December 2017. TELEMEDICINE and e-HEALTH.**

*Escuela de Medicina. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Boyacá, Colombia.

**Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Elche, España.

Datos relacionados con la revista en la que fue aceptado el artículo:

Telemedicine and e-health es una de las únicas dos publicaciones en el Journal Citation Report (JCR) del año 2015 que aborda directamente el tema de la Telemedicina, se encuentra clasificada como Q2 en el área de Ciencias y

Servicios de Salud. La Tabla 1 resume los datos relacionados con esta publicación⁵⁰.

Tabla 1. Indicadores de la revista Telemedicine and e-health en el periodo de 2013 a 2015, datos del Journal Citations Report del año 2015.

Año JCR	Essential Science	JCR Impact Factor.					
	Indicators: Total Citations. Clinical Medicine	Health Care Sciences & Services.					
	Quartile	Rank	Quartile	JIF Percentile	Total Citations	Journal Impact Factor	5 Years Impact Factor
2015	763/2012-Q2	42/88	Q2	52.841	2.327	1,791	2,003
2014	816/1975-Q2	46/88	Q3	48.295	1.938	1,668	1,786
2013	901/1955-Q2	52/86	Q3	40.116	1.561	1,544	1,753

La telemedicina es una herramienta que nos da la oportunidad de poder estar cerca de las personas que más lo necesitan, no sólo es una herramienta útil e innovadora en salud pública, sino una acción estratégica para avanzar en los objetivos de la Cobertura Universal en Salud.

A nivel global y en especial en los países de ingresos bajos persisten considerables desigualdades en el acceso a los servicios de salud como consecuencia de diversos factores que limitan las posibilidades de recibir una atención médica oportuna y de calidad. Entre esos factores se encuentran la escasez de recursos humanos, infraestructura, equipamiento y la distancia física. De modo que el nivel de ingresos y el lugar geográfico determinan la vulnerabilidad y la exclusión de millones de personas^{51,52}.

Los dispositivos médicos son componentes importantes en la asistencia sanitaria, tienen el potencial de evitar muertes, salvar vidas, realizar diagnósticos oportunos y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, demasiadas

personas en todo el mundo no tienen acceso a tecnología sanitaria de alta calidad y asequible.

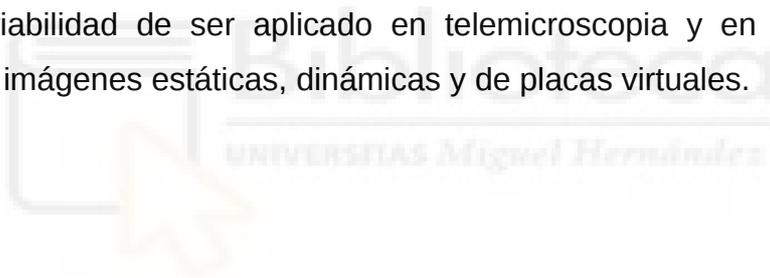
Enfermedades como el cáncer requieren de un diagnóstico oportuno para definir su tratamiento de manera efectiva, hacer diagnósticos a tiempo, es imposible sin el acceso adecuado a servicios de patología. Según la OMS para el 2015, del total de muertes por cáncer, las dos terceras partes ocurrieron en países de bajos ingresos, en los que tan solo el 35% disponía de servicios de patología en el sector público⁵³.

Los países en desarrollo presentan tasas elevadas de enfermedades prevenibles y curables. El 5% de las muertes infantiles son causadas por la malaria y el 7% por la diarrea⁵⁴. Existen altas tasas de infecciones vaginales y cáncer de cuello uterino, ocurriendo más del 90% de los casos mortales por este cáncer, en los países de bajos y medianos ingresos⁵⁵. El acceso a los procedimientos diagnósticos en las zonas rurales de los países en desarrollo requiere largos desplazamientos lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento oportuno de las enfermedades.

Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) muestran un gran potencial para reducir el tiempo necesario y ampliar el acceso a medios diagnósticos en las zonas rurales. En este contexto, la telemicroscopia y la telepatología parecen ser una gran herramienta para permitir el diagnóstico remoto y en tiempo real de varias enfermedades⁵⁶. La telepatología ha mostrado ser efectiva, sin embargo, su alto costo restringe su disponibilidad en países donde es más necesaria. Consecuencia de lo anterior, alternativas de bajo costo son requeridas para impulsar su uso, y suplir una necesidad en

países con amplias limitaciones de acceso dadas por las distancias físicas y la falta de personal sanitario especializado.

El objetivo principal del trabajo presentado es evaluar la precisión y repetibilidad de un prototipo de telepatología basado en software y hardware abiertos. Se diseñó un prototipo de bajo costo con aplicación en telepatología y telemicroscopía. La exactitud y la precisión del prototipo se evaluaron calculando el error absoluto medio y los coeficientes de correlación intraclase y de repetibilidad para una serie de 190 desplazamientos a 10, 25, 50, 75 y 100 μm . Un patólogo con experiencia revisó las imágenes construidas con el propósito de determinar su calidad como imágenes diagnósticas. El costo, la repetibilidad y la precisión del prototipo fueron determinados con el fin de evaluar la viabilidad de ser aplicado en telemicroscopia y en sistemas de patología de imágenes estáticas, dinámicas y de placas virtuales.



2. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA





2.1 Materiales y Métodos.

Las partes mecánicas que componen el prototipo incluyen piezas impresas en material termoplástico fundido, varillas roscadas, correas y poleas dentadas. Consta de elementos electrónicos que se conectan a un sistema informático para su control. Todas estas partes se adaptan a un microscopio óptico convencional, permitiendo controlar el movimiento de la platina, el enfoque de la muestra histopatológica y capturar imágenes para reconstrucción de placas virtuales.

Microscopio óptico

Se usó un microscopio binocular óptico Ken-A-Vision T-3300, con objetivos secos de 4x, 10x y 40x, lentes acromáticas y apertura numérica de 0.1, 0.25 y 0.65 respectivamente. Este microscopio era parte de elementos dados de baja en la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia y fue aprovechado para este trabajo.

Componentes impresos

El diseño se hizo en el software libre, *OpenSCAD* versión 2015.03., este software permite fácilmente adecuar las piezas a diferentes tamaños y variantes de microscopios por ser los diseños escalables y ajustables. Las piezas fueron construidas en una impresora 3D de depósito de material termoplástico fundido *Prusa I3*, utilizando como material, filamento biodegradable de ácido poli-láctico (PLA) de 1.75 mm de diámetro. La impresión se realizó con un tamaño de capa de 0.2 mm, una densidad del 50% y usando una cabeza extrusora de 0.3 mm.

Las piezas están organizadas en tres grupos. El primer grupo se une a la platina, el segundo a los tornillos de la platina y el tercero al tornillo micrométrico mediante tuercas y arandelas. El primer grupo, consta de dos componentes impresos que se fijan al segmento anterior de la platina, se unen entre ellos mediante 2 varillas roscadas de 8 mm. El segundo grupo, se compone de una pieza que por medio de dos varillas de 5mm se une a los dos soportes para los motores, dos poleas impresas que se adaptan a los tornillos de la platina y dos correas dentadas. Este grupo de piezas, una vez ensamblado, se acopló al primero por medio de las dos varillas de 8 mm permitiendo la alineación de los motores con los tornillos de la platina y una adecuada tensión de las correas. El tercer grupo permite el control del enfoque, se fija a la parte superior del brazo del microscopio, y se compone de dos piezas impresas que sostienen un tercer motor. Al tornillo micrométrico se ajusta un piñón que se conecta al motor mediante una correa dentada GT2 (Figura 1).

Componentes electrónicos

Los motores utilizados fueron motores paso a paso bipolares National Electrical Manufacturers Association (Nema) 14, referencia SY35ST28-0504A. Estos motores requieren un voltaje de 10 V, cuentan con una resistencia de 20 Ω y un ángulo de giro de 1.8° por paso. El control de estos motores se hizo por medio de tres controladores A4988 montados en un “shield” acoplado a una placa *Arduino Uno*. Estos controladores permiten el uso de micro-pasos y la regulación de la corriente suministrada a los motores.

A la tarjeta *Arduino Uno*, se le instaló el software de control *GRBL* versión 0.9c⁵⁷, conectándose por medio de un puerto USB 2.0 al sistema informático.

Este software permite controlar tres motores paso a paso que dan movimiento en los ejes X, Y y Z usando el lenguaje *G-code*.

Para la captura de imágenes se usó una cámara *Celestron* que reemplaza al ocular del microscopio (Figura 1). Esta cámara es de referencia 44421, cuenta con 2 mega píxeles de resolución y es compatible con la interfaz de captura de vídeo para *Linux Video4Linux (V4L)*.

Sistema informático

Se utilizó un ordenador con un procesador *AMD AthlonX2* con 4GB de RAM, ejecutando el sistema operativo abierto y libre *Ubuntu 14.04*. Se desarrolló un software que permite el control de la platina, el enfoque y efectúa la captura de imágenes en tiempo real. El software se programó en *Python* versión 3.4 haciendo uso de la librería de visión por computador "*Open Source Computer Vision*" (*openCV*) versión 3.1.

Evaluación de la exactitud y precisión del prototipo

Con el objetivo de evaluar la exactitud, entendida como la capacidad del instrumento de acercarse al valor de la magnitud real, se efectuaron series de 190 desplazamientos a 10, 25, 50, 75 y 100 μm en los ejes X y Y. Se evaluó la veracidad, como una forma de determinar la exactitud del prototipo, mediante el cálculo del error absoluto promedio para cada serie de desplazamientos⁵⁸⁻⁶⁰. Como instrumento de medida se diseñó un software en *Python 3.4* que usó la librería *openCV* para identificar características semejantes en dos imágenes tomadas a las distancias referidas. Este software usó el algoritmo *ORB*

(Oriented FAST and Rotated BRIEF) y la densidad de pixel/ μm de las imágenes, para calcular la distancia recorrida por el prototipo en μm ⁶¹.

La precisión se estableció en términos de repetibilidad de los desplazamientos. Es decir, el error al medir de forma repetida un objeto bajo las mismas condiciones⁵⁸⁻⁶⁰. Con este fin se compararon dos series de 190 desplazamientos realizados a 10, 25, 50, 75 y 100 μm . A partir de estos datos se calcularon los coeficientes de correlación intraclase y de repetibilidad por cada par de series. Esta muestra fue calculada para una confiabilidad del 90%.

Fusión de imágenes

Se desarrollo un software que a partir de imágenes de baja resolución detecta características semejantes con el algoritmo *ORB*, calcula la posición de cada una de las imágenes, y las fusiona formando un mosaico con las mismas (Figuras 2, 3 y 4).

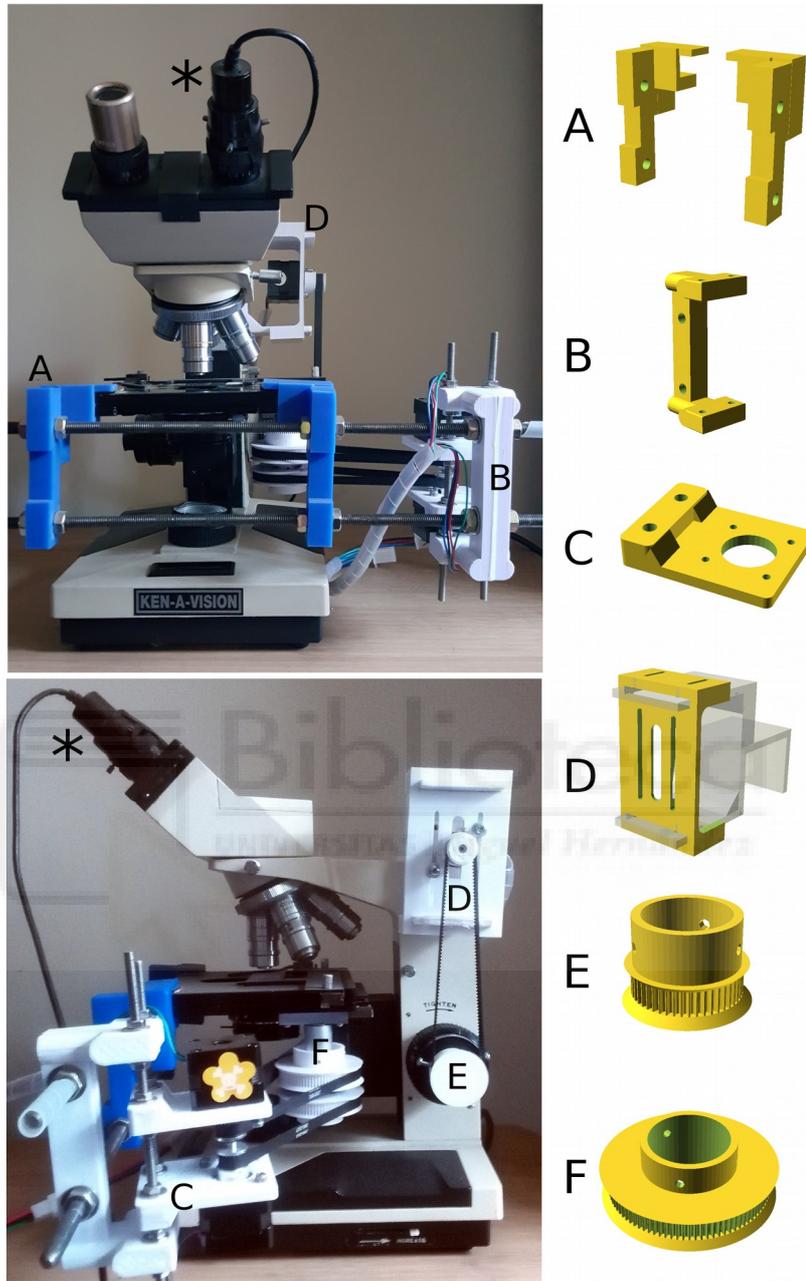


Figura 1. Prototipo de Telepatología. A la izquierda vista frontal y lateral del prototipo ensamblado. A la derecha las diferentes piezas impresas que componen el prototipo. Grupo 1, compuesto por las piezas identificadas con la letra **A**, que se acopla a la platina del microscopio. El Grupo 2 está conformado por las piezas **B y C**, las que se fijan a los motores que controlan la platina. El movimiento de estos motores se transmite, por medio de poleas a dos piezas marcadas como **F**, adaptadas a los tornillos de desplazamiento de la platina. El grupo 3 controla el enfoque mediante un motor acoplado a la pieza **D** que transmite su movimiento al piñón **E** acoplado al tornillo micrométrico. (*) indica el lugar donde está la cámara fijada al ocular del microscopio.

2.2 Resultados

Costos

La Tabla 2, muestra la lista de componentes usados en el prototipo con sus respectivos costos. Incluyendo el costo del microscopio, el prototipo tiene un costo que se encuentra en el rango entre los US\$ 410-910. Su precio es veinte veces menor al de un microscopio robotizado comercial. Una de las ventajas del prototipo es que puede ser adaptado a equipos viejos ya existentes en los servicios de salud de poblaciones rurales o a equipos dados en donación, esto descartaría el monto del equipo dentro de los costos del prototipo.

Tabla 2. Lista de componentes con su costo en dólares. El microscopio usado en este proyecto no tubo costo debido a que se trataba de un equipo viejo dado de baja. El costo aproximado de un microscopio equivalente puede estar entre 300 y 800 dólares.

<i>Componentes</i>	<i>Costo (US\$)</i>
<i>Cámara</i>	40
<i>Componentes Electrónicos</i>	60
<i>Piezas impresas, varillas tuercas y arandelas</i>	10
<i>Microscopio</i>	<800
Total	410 – 910

Resolución y velocidad de movimientos

La resolución con la que el prototipo puede ser desplazado es de 1.3 μm , y de 2.3 μm para los ejes X y Y respectivamente. Para el eje Z, que determina la capacidad de enfoque, es de 0.1 μm . La velocidad máxima de desplazamiento sin pérdida de exactitud y precisión en los ejes X y Y es de 3mm/seg.

Calidad de imagen

Una experimentada patóloga examinó tres imágenes construidas con el prototipo. Dos imágenes de muestras de citología cérvico-vaginal y una de

histología de tejido renal. Ella encontró que las imágenes eran de calidad diagnóstica. (Figuras 2, 3 y 4.)

La densidad de píxeles por micra que se puede lograr con el prototipo depende del tamaño del sensor de la cámara, de su configuración y del objetivo usado en el microscopio. La cámara usada tiene un sensor de 5mm x 3.75mm, puede configurarse a resoluciones de 640x480, 800x600 y 1600x1200px. Así, para una configuración de cámara de 640x480px y un objetivo de 10X de aumento se logra una densidad de 0.78125 $\mu\text{m}/\text{px}$ y para un objetivo de 40X una densidad de 0.1953 $\mu\text{m}/\text{px}$. Al efectuar la adquisición de imágenes y considerar su resolución final es muy importante tener en cuenta la resolución máxima del microscopio que está determinada por la razón de 1.22 veces la longitud de onda sobre la suma de la apertura numérica del objetivo, más la apertura numérica del condensador ⁶².

Precisión

La Tabla 3, muestra los coeficientes de correlación intraclase (CCI) y de repetibilidad (CR) calculados para las series de desplazamientos en los ejes X y Y. Se evidencia una repetibilidad casi perfecta en cada uno de los desplazamientos (CCI > 0.9 en todas las medidas). El CR, que expresa en términos absolutos las diferencias observadas entre las series, es siempre menor a 1 μm en el eje X y a 2 μm en el eje Y. Los anteriores datos demuestran la excelente precisión del prototipo.

Tabla 3. Medición de la precisión del prototipo a diferentes desplazamientos en los ejes X y Y. ICC: Coeficiente de correlación intraclase, RC: Coeficiente de repetibilidad, Entre paréntesis, intervalos de confianza calculados al 95%.

X	10 μm	25 μm	50 μm	75 μm	100 μm
ICC	0.994	0.975	0.979	0.992	0.995
	(0.992 - 0.995)	(0.967 - 0.981)	(0.972 - 0.984)	(0.989 - 0.994)	(0.994 - 0.996)
RC	0.492	1.046	1.009	0.704	0.662
	(0.459 - 0.578)	(0.901 - 1.157)	(0.837 - 1.082)	(0.614 - 0.786)	(0.545 - 0.706)
Y	10 μm	25 μm	50 μm	75 μm	100 μm
ICC	0.995	0.993	0.994	0.994	0.982
	(0.994 - 0.996)	(0.991 - 0.99)	(0.992 - 0.995)	(0.992 - 0.995)	(0.976 - 0.986)
RC	0.847	0.847	0.974	0.57	1.967
	(0.737 - 0.950)	(0.737 - 0.950)	(0.870 - 1.114)	(0.505 - 0.648)	(1.631 - 2.109)

Exactitud

El rango de error para el eje X se encuentra entre 1.6 y 2.9 μm que corresponden a las series de tomas a 25 y 75 μm respectivamente. En el eje Y este rango incluye valores entre 1.6 y 3.8 μm para las series de 75 y 25 μm . Tomando los datos para todas las series, el error promedio absoluto es de 2.3 μm y su desviación estándar de 1.8 μm .

Capacidad de crear placas virtuales

Como resultado de la aceptable resolución y la excelente precisión del prototipo, es posible realizar capturas de imágenes con zonas de solapamiento estables, que hacen factible crear imágenes fusionadas a partir de otras de menor resolución, estas imágenes fueron creadas con un algoritmo diseñado para este propósito, usando el algoritmo ORB de la librería OpenCV, para la detección de zonas comunes y hacer la fusión de las imágenes. Las imágenes logradas con el prototipo fueron consideradas de calidad diagnóstica por una patóloga experimentada (Figuras 2, 3 y 4).

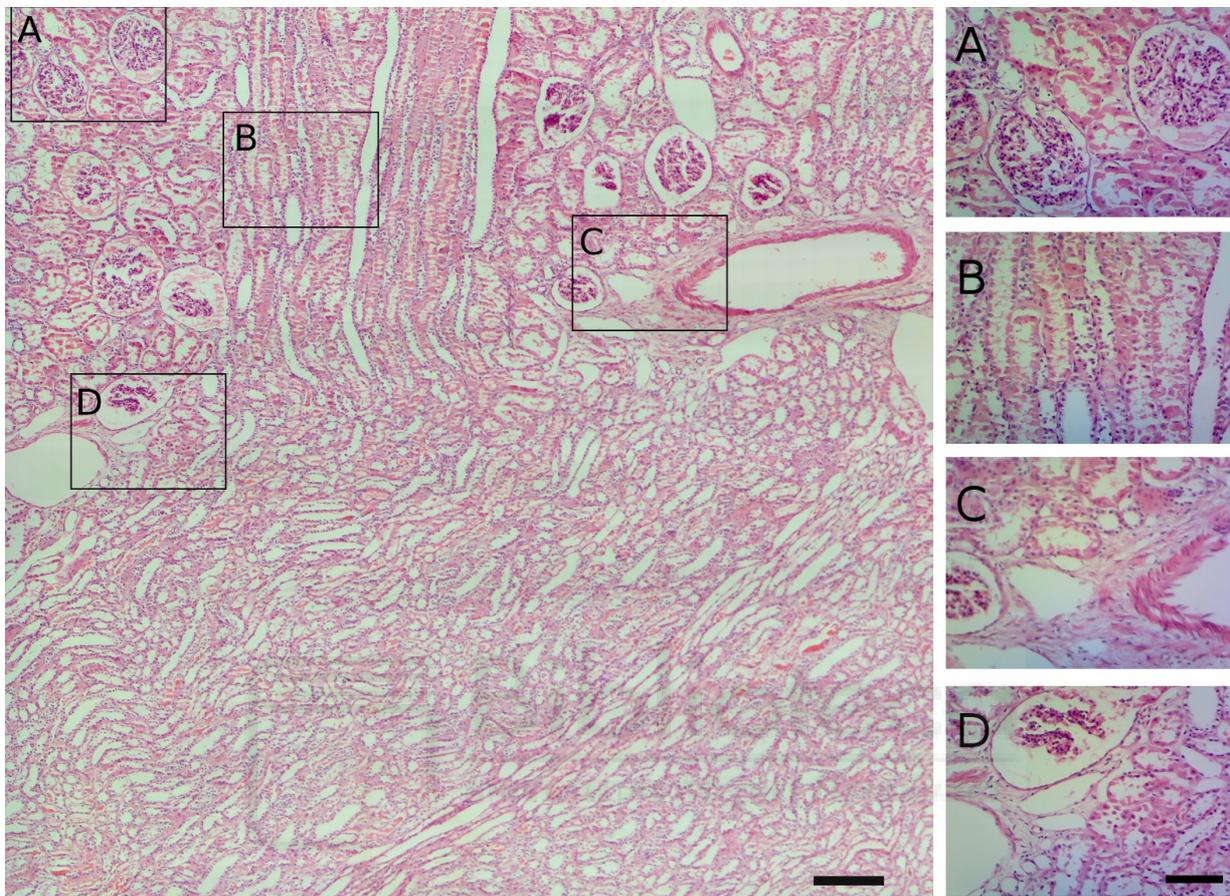


Figura 2. Ejemplo de imagen fusionada, creada a partir de 1600 capturas tomadas con objetivo de 10X. Se efectuaron desplazamientos de 75µm en los ejes X y Y. A la izquierda la imagen resultante de la fusión de imágenes simples como las mostradas en la derecha (imágenes A-D). Preparado histológico de riñón con tinción de hematoxilina-eosina. Barra de calibración de las imágenes de la derecha corresponde a 100 µm. Barra de calibración de la imagen fusionada a 250 µm.

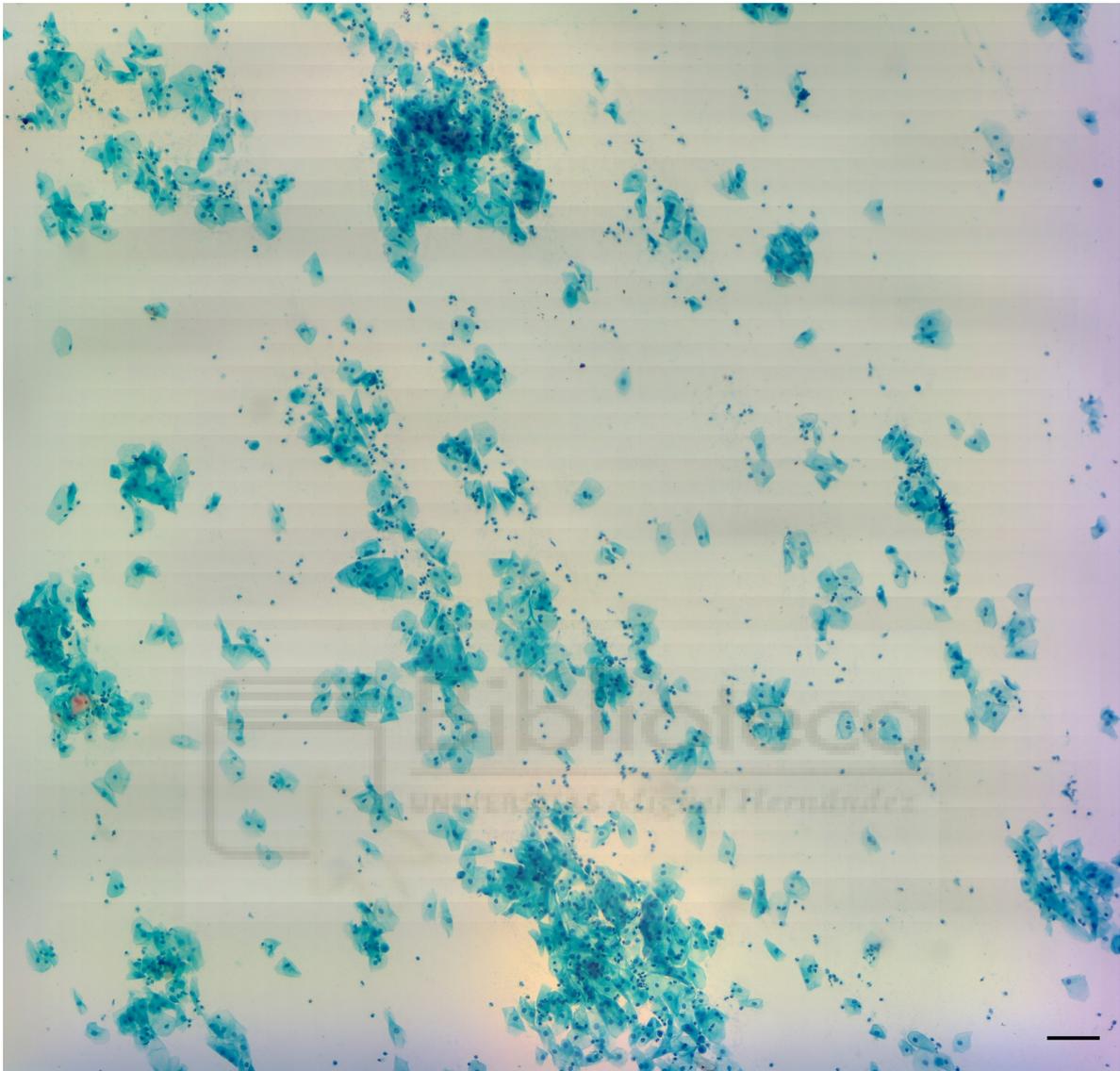


Figura 3. Ejemplo de imagen fusionada, creada a partir de capturas tomadas con objetivo de 10X. Se efectuaron desplazamientos de 75 μ m en los ejes X y Y. Extendido de una prueba de Papanicolau. Barra de calibración de la imagen corresponde a 100 μ m.

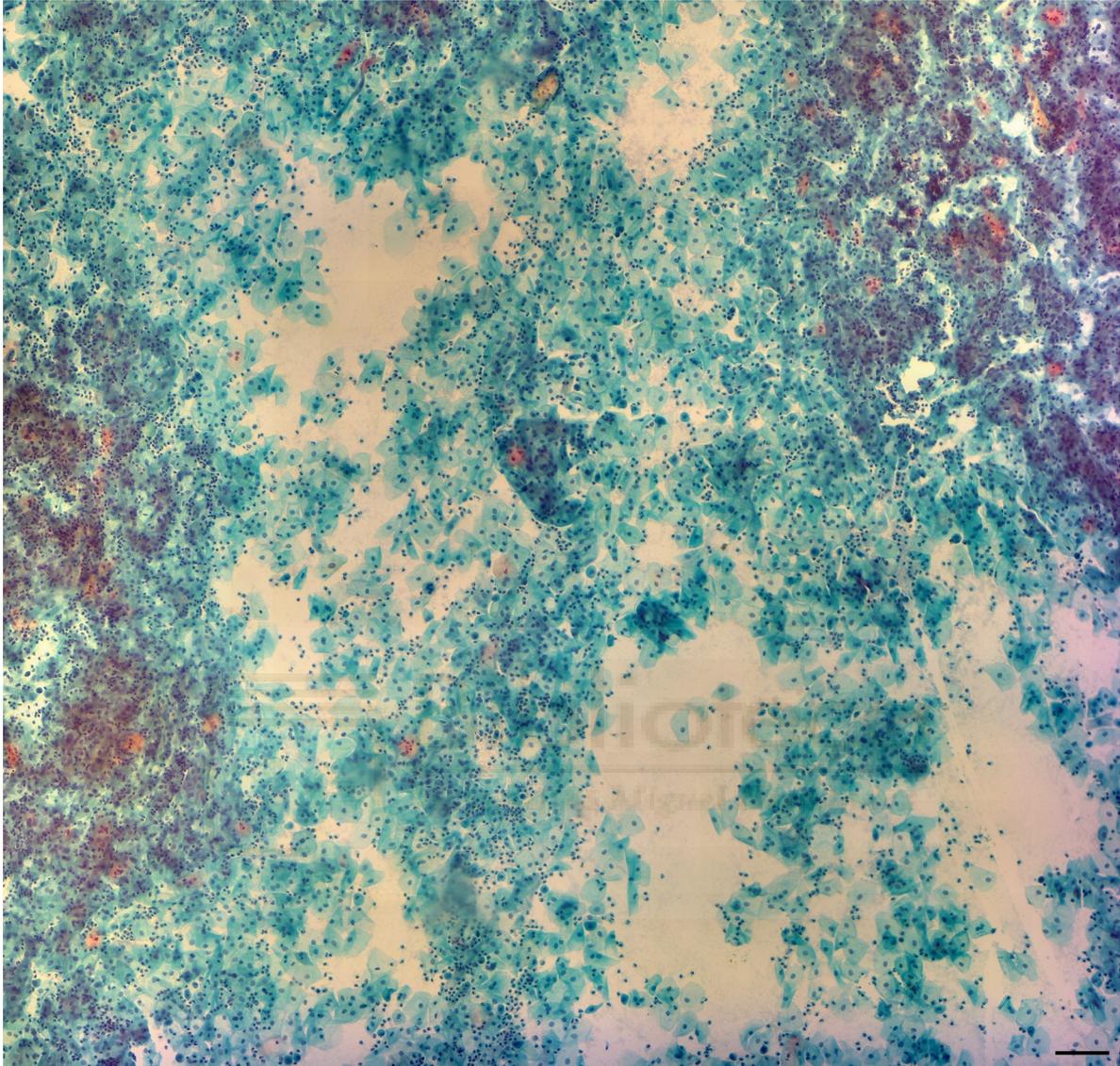


Figura 4. Ejemplo de imagen fusionada, creada a partir de capturas tomadas con objetivo de 10X. Se efectuaron desplazamientos de 75 μ m en los ejes X y Y. Extendido de una prueba de Papanicolau. Barra de calibración de la imagen corresponde a 100 μ m.

2.3 Discusión y conclusiones

La telepatología es una metodología que ha demostrado su efectividad en el diagnóstico patológico pero que lamentablemente no se ha extendido a países en vía de desarrollo, en gran parte, por sus elevados costos de implementación. Este problema deriva del hecho de que la mayoría de las soluciones requieren sistemas comerciales que tienen un costo elevado como consecuencia de su diseño bajo modelos de software y hardware propietario^{7,62}. Aunque existen algunas soluciones de bajo costo, ninguna tiene la versatilidad suficiente para poder implementar desde la modalidad de telepatología estática hasta la de reconstrucción de placas virtuales, como lo permite su contraparte comercial.

Uno de los efectos del alto costo de los sistemas es que la Telepatología no se puede implementar en los sitios donde realmente se necesita. Un ejemplo, es el caso colombiano del programa de detección para el cáncer de cuello uterino, que aunque cuenta con una cobertura aceptable la mortalidad por esta causa no muestra una tendencia clara al descenso. Dentro de los aspectos críticos, resaltan el insuficiente control de calidad de los laboratorios de citología y el recurso humano limitado en algunas regiones como el departamento de Boyacá; que con una extensión de 23.189 km² y 123 municipios, tan solo cuenta con 6 médicos patólogos. La lectura de la citología cérvico-vaginal mediante imágenes digitales y tele-microscopía es potencialmente útil en países con dificultades de acceso en donde podría permitir que citopatólogos con experiencia, efectúen revisiones y emitan conceptos a distancia, lo que puede ahorrar costos y mejorar la calidad de las lecturas^{56,63,64}.

Según la OMS cada año mueren de cáncer 8.8 millones de personas, dos terceras partes de estas muertes suceden en los países de bajos y medianos ingresos. Uno de los problemas es que muchos de los casos se diagnostican tarde. Los países de ingresos bajos o medianos tienen menos posibilidades de proporcionar servicios de diagnóstico eficaces, con pruebas de imagen, de laboratorio y de patología, todas ellas esenciales para detectar el cáncer y planificar el tratamiento. Menos del 30% de los países de ingresos bajos disponen de servicios diagnósticos y tratamiento de acceso general, lo que retrasa y fragmenta la atención. Según la OMS para el 2015 tan solo el 35% de los países de ingresos bajos disponía de servicios de patología en el sector público mientras que ese era el caso en más del 95% en los países de ingresos altos⁵³.

Los países en vía de desarrollo requieren tecnologías accesibles y costo efectivas para garantizar la Cobertura Universal en Salud de manera efectiva y poder efectuar los diagnósticos de patologías curables de manera oportuna. A pesar que la mayoría de las personas del país están cubiertas con el aseguramiento estatal en salud, en Colombia existen diversas barreras que dificultan el acceso a estos servicios. Una importante cantidad de los mismos sólo están disponibles en centro urbanos, dejando sin cobertura real a personas en áreas rurales o centros poblados dispersos.

Según el *Análisis de situación de Salud. Colombia, 2015*, conocido como ASIS 2015, se producen 72,4 más muertes por cada 100.000 nacidos vivos en el área rural dispersa que en las cabeceras municipales. La mortalidad neonatal durante el periodo comprendido entre los años 2005 y 2013 fue 22% más alta en zonas rurales que en centros poblados⁵². Si una persona en estos lugares

desea hacer uso de los servicios en salud, está obligada a realizar desplazamientos que en la mayoría de los casos son muy difíciles o imposibles.

Una solución a estos problemas de equidad en los servicios de salud, se puede solventar aprovechando el importante incremento en el acceso a las tecnologías de la información y de telecomunicación, que se ha visto en el país. En el periodo comprendido desde el primer trimestre de 2010 hasta el cuarto trimestre del 2014, el acceso a internet móvil en Colombia, pasó de un 11% de cobertura a un 56.6%⁶⁵. Esto crea la oportunidad de utilizar las nuevas herramientas para reducir la desigualdad existente en la atención en salud, a través de servicios de Telemedicina.

Por otra parte, el desarrollo en la última década de tecnología bajo los principios de software y hardware libre, que hace referencia a que el software se pone a disposición de cualquiera con su código fuente y, además, en ocasiones de manera gratuita; junto a la posibilidad de tener dispositivos cuyo diseño se publica para que cualquier persona los pueda fabricar, modificar, distribuir y usar, permite la masificación y desarrollo de tecnología en salud⁶⁶. Este cambio de paradigma ha permitido la expansión de la impresión 3D, que facilita el acceso a elementos que antes estaban muy restringidos. Actualmente se está convirtiendo en una herramienta valiosa en la masificación de tecnologías incluyentes, libres y que facilitan el acceso a la tecnología en salud a comunidades alejadas.

En consecuencia, el prototipo presentado se puede construir fácilmente, ya que las tecnologías necesarias están ampliamente disponibles. Incluso, construir una impresora 3D actualmente no requiere de equipos sofisticados ni partes

complejas. El conocimiento necesario para llevarlo a cabo está disponible para todo aquel que desee consultarlo. La parte electrónica está al acceso de todo el mundo gracias a proyectos de hardware libre como *Arduino*. Este dispositivo permite que cualquier persona sin avanzados conocimientos de ingeniería pueda desarrollar soluciones a problemas puntuales mediante la aplicación de la electrónica.

Adicionalmente, proyectos de software libre como *GRBL* y *openCV* fortalecen las virtudes de proyectos como *Arduino*, ya que extienden las posibilidades de los equipos diseñados con esta tecnología. Por ejemplo, *GRBL* ha permitido acercar la tecnología de control numérico por computador (CNC), que es la base para crear prototipos robóticos que requieren de una elevada precisión, como es el caso del prototipo presentado.

Los requerimientos para construir el prototipo son mínimos y el acceso a estas tecnologías es de muy bajo costo, estando disponible a nivel local en la mayoría de las tiendas de electrónica. La parte más costosa del prototipo es el microscopio. Sin embargo, este puede ser adquirido como en el caso presentado, por donaciones de equipos en desuso. Se puede concluir que estas tecnologías resuelven problemas puntuales en diversas áreas y como en nuestro caso en el acceso a los servicios en salud.

Los resultados indican que este prototipo es viable para desarrollar los diferentes tipos de telepatología. Su buena resolución facilita la toma de imágenes que requieran desplazamientos muy pequeños (algo necesario a grandes aumentos). Esto es importante en la reconstrucción de placas virtuales a altas resoluciones. Su excelente precisión facilita la ubicación exacta de

elementos en las muestras histopatológicas, dando la posibilidad de marcar zonas o incluso implementar a partir de visión por computador, la detección de alteraciones sin necesidad de operarios calificados. Además, este prototipo tiene la capacidad de realizar reconstrucciones a partir de tomas a 40X, tal como lo hacen la mayoría de equipos comerciales¹¹.

Este dispositivo puede ser alternativa para implementar sistemas de placas virtuales, en la práctica clínica o con fines educativos. Es necesario realizar investigaciones en contextos clínicos específicos para determinar su aplicación. Finalmente, es de destacar que el prototipo es aplicable en las diferentes formas de telepatología y una alternativa de bajo costo, construida dentro de los principios de software y hardware libres, que garantizan su implementación, adecuación y desarrollo.



3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





1. Strehle E, Shabde N. One hundred years of telemedicine: does this new technology have a place in pediatrics? *Arch Dis Child* 2006; 91: 955–956.
2. World Health Organization (ed). *Telemedicine: opportunities and developments in member states: report on the second Global survey on eHealth*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010.
3. Wamala D, Katamba A, Dworak O. Feasibility and diagnostic accuracy of Internet-based dynamic telepathology between Uganda and Germany. *J Telemed Telecare* 2011; 17: 222–225.
4. Hovel J. TME4/349: Teledermatology: Rural General Practitioner and Metropolitan Specialist Collaboration. *J Med Internet Res* 1999; 1: e111.
5. Kldiashvili E, Schrader T. Reproducibility of Telecytology Diagnosis of Cervical Smears in a Quality Assurance Program: The Georgian Experience. *Telemed E-Health* 2011; 17: 565–568.
6. Prados Castillejo JA. Telemedicina, una herramienta también para el médico de familia. *Aten Primaria* 2013; 45: 129–132.
7. Dudas R, VandenBussche C, Baras A, et al. Inexpensive telecytology solutions that use the Raspberry Pi and the iPhone. *J Am Soc Cytopathol* 2014; 3: 49–55.
8. Farahani N, Pantanowitz L. Overview of Telepathology. *Clin Lab Med* 2016; 36: 101–112.
9. Evans AJ, Chetty R, Clarke BA, et al. Primary frozen section diagnosis by robotic microscopy and virtual slide telepathology: the University Health Network experience. *Hum Pathol* 2009; 40: 1070–1081.
10. Kumar N, Busarla SVP, Sayed S, et al. Telecytology in East Africa: a feasibility study of forty cases using a static imaging system. *J Telemed Telecare* 2012; 18: 7–12.
11. Farahani N, Parwani AV, Pantanowitz L. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives. *Pathology and Laboratory Medicine International* <https://www.dovepress.com/whole-slide-imaging-in-pathology-advantages-limitations-and-emerging-p-peer-reviewed-article-PLMI> (2015, accessed 6 January 2017).
12. Ferreira R, Moon B, Humphries J, et al. The Virtual Microscope. *Proc AMIA Annu Fall Symp* 1997; 449–453.

13. Góngora Jará H, Barcelo HA. Telepathology and continuous education: important tools for pathologists of developing countries. *Diagn Pathol* 2008; 3: 1–3.
14. Alfaro L, Poblet E, Catalá P, et al. Compatibilización de equipos de microscopía virtual: análisis de alternativas con software de imágenes panorámicas. *Rev Esp Patol* 2011; 44: 8–16.
15. Alfaro L, Roca MJ. Portable telepathology: methods and tools. *Diagn Pathol* 2008; 3: 1–3.
16. Bellina L, Missoni E. Mobile cell-phones (M-phones) in telemicroscopy: increasing connectivity of isolated laboratories. *Diagn Pathol* 2009; 4: 19.
17. Marín D, Romero E. Sistemas de microscopía virtual: análisis y perspectivas. *Biomédica* 2011; 31: 144–55.
18. Quintana A. *Desarrollo de un sistema de telemicroscopía para zonas rurales aisladas de países en desarrollo.*[España]: Universidad Rey Juan Carlos, 2012.
19. Sirintrapun S, Cimic A. Dynamic nonrobotic telemicroscopy via skype: A cost effective solution to teleconsultation. *J Pathol Inform* 2012; 3: 28.
20. Guo K, Liao J, Bian Z, et al. InstantScope: a low-cost whole slide imaging system with instant focal plane detection. *Biomed Opt Express* 2015; 6: 3210.
21. Sinha S, Barry M. Health technologies and innovation in the global health arena. *N Engl J Med* 2011; 365: 779–782.
22. OMS | Cobertura sanitaria universal. WHO http://www.who.int/universal_health_coverage/es/ (accessed 11 April 2017).
23. World Health Organization (ed). *WHO compendium of innovative health technologies for low-resource settings, 2011-2014: assistive devices, eHealth solutions, medical devices, other technologies, technologies for outbreaks.* Geneva, Switzerland: WHO Press, 2015.
24. Ayala J. *La salud en Colombia: más cobertura pero menos acceso.* Banco de la república-economía regional., 2014.
25. Organization WIP. World intellectual property indicators. http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/intproperty/941/wipo_pub_941_2013.pdf (2013, accessed 11 April 2017).
26. Chao TE, Mody GN. The impact of intellectual property regulation on global medical technology innovation. *BMJ Innov* 2015; 1: 49–50.

27. Zoroja J, Pejic Bach M. Editorial: Impact of Information and Communication Technology to the Competitiveness of European Countries - Cluster Analysis Approach. *J Theor Appl Electron Commer Res* 2016; 11: 1–1.
28. Semenov A. *Las tecnologías de la información y de la comunicación en la enseñanza manual para docentes o cómo crear nuevos entornos de aprendizaje abierto por medio de las TIC*. UNESCO. Uruguay: Trilce, 2006.
29. gnu.org<https://www.gnu.org/gnu/linux-and-gnu.es.html> (accessed 11 April 2017).
30. gnu.org<https://www.gnu.org/philosophy/open-source-misses-the-point.html> (accessed 6 April 2017).
31. Arduino - Credits<https://www.arduino.cc/en/main/credits> (accessed 11 April 2017).
32. Evans M, Noble J, Hochenbaum J. *Arduino in Action*. Manning, 2013.
33. Niezen G, Eslambolchilar P, Thimbleby H. Open-source hardware for medical devices. *BMJ Innov* 2016; 2: 78–83.
34. Pearce JM. Quantifying the Value of Open Source Hard-ware Development. *Mod Econ* 2015; 6: 1–11.
35. Cvjetkovic VM, Matijevic M. Overview of Architectures with Arduino Boards as Building Blocks for Data Acquisition and Control Systems. *Int J Online Eng IJOE* 2016; 12: 10.
36. Wijnen B, Hunt EJ, Anzalone GC, et al. Open-Source Syringe Pump Library. *PLoS ONE* 2014; 9: e107216.
37. Hanson T, Kuniholm J. Leveraging larger markets to encourage innovation in prosthetics: Design of MyOpen, an open myoelectric signal processor for use as an input device for video gaming and hobby robotics. Myoelectric Symposium<http://dukespace.lib.duke.edu/dspace/handle/10161/2781> (2008, accessed 1 April 2017).
38. e-NABLE. Enabling The Future. *Enabling The Future*<http://enablingthefuture.org/> (2017, accessed 9 January 2017).
39. e-Health Sensor Platform V2.0 for Arduino and Raspberry Pi [Biometric / Medical Applications]<https://www.cooking-hacks.com/documentation/tutorials/ehealth-biometric-sensor-platform-arduino-raspberry-pi-medical> (accessed 1 April 2017).
40. OpenBCI - Open Source Biosensing Tools (EEG, EMG, EKG, and more)<http://openbci.com/> (accessed 2 April 2017).

41. Aufieri R, Picone S, Paolillo P. Collaborative development of open source-appropriate technologies: a way to reduce the global access gap? *BMJ Innov* 2015; 1: 37–38.
42. Evans M, Noble J, Hochenbaum J. *Arduino in action*. Shelter Island, NY: Manning, 2013.
43. Hugeng H, Kurniawan R. Development of the ‘Healthcor’ System as a Cardiac Disorders Symptoms Detector using an Expert System based on Arduino Uno. *Int J Technol* 2016; 7: 78.
44. Jones R, Haufe P, Sells E, et al. RepRap – the replicating rapid prototyper. *Robotica* 2011; 29: 177–191.
45. Dodziuk H. Applications of 3D printing in healthcare. *Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol Pol J Cardio-Thorac Surg* 2016; 13: 283–293.
46. About - OpenCV library <http://opencv.org/about.html> (accessed 2 April 2017).
47. Bradski GR, Kaehler A. *Learning OpenCV: [computer vision with the OpenCV library]*. 1. ed., [Nachdr.]. Beijing: O’Reilly, 2011.
48. Romano F. *Learning Python: learn to code like a professional with Python - an open source, versatile, and powerful programming language*. 2015.
49. Duque RG. *Python para todos*. 2011; 160.
50. InCites™ <https://jcr.incites.thomsonreuters.com/JCRJournalProfileAction.action?pg=JRNLPF&journalImpactFactor=1.791&year=2015&journalTitle=Telemedicine%20and%20e-Health&edition=SCIE&journal=TELEMED%20E-HEALTH> (accessed 7 April 2017).
51. Mitchell C. Estrategia y Plan de acción sobre eSalud (2012-2017) http://www.paho.org/ict4health/index.php?option=com_content&view=article&id=54%3Aestrategia-y-plan-de-accion-sobre-esalud-2012-2017&catid=18%3Ahealth-en-ops&Itemid=146&lang=es (2014, accessed 10 April 2017).
52. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación de Salud. Colombia, 2015.
53. Garwood P. OMS | El diagnóstico temprano del cáncer salva vidas y reduce los costos de tratamiento. WHO <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/early-cancer-costs/es/> (accessed 3 April 2017).

54. UNICEF. WHO | Levels and trends in child mortality 2015. WHO http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2015/en/ (2015, accessed 10 April 2017).
55. WHO | Women's health. WHO <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/> (accessed 10 April 2017).
56. Prieto-Egido I, González-Escalada A, García-Giganto V, et al. Design of New Procedures for Diagnosing Prevalent Diseases Using a Low-Cost Telemicroscopy System. *Telemed E-Health* 2016; 22: 952–959.
57. grbl/grbl. *GitHub* <https://github.com/grbl/grbl> (accessed 3 April 2017).
58. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Precision (repeatability and reproducibility) studies and sample-size calculation. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 2598–2604.
59. Raunig DL, McShane LM, Pennello G, et al. Quantitative imaging biomarkers: A review of statistical methods for technical performance assessment. *Stat Methods Med Res* 2015; 24: 27–67.
60. Watson PF, Petrie A. Method agreement analysis: A review of correct methodology. *Theriogenology* 2010; 73: 1167–1179.
61. Adel E, Elmogy M, Elbakry H. Image Stitching System Based on ORB Feature-Based Technique and Compensation Blending. *Int J Adv Comput Sci Appl* 2015; 6: 55–62.
62. Marín D, Romero E. Sistemas de microscopía virtual: análisis y perspectivas. *Biomédica* 2011; 31: 144–55.
63. Cendales R, Wiesner C, Murillo R, et al. La calidad de las citologías para tamización de cáncer de cuello uterino en cuatro departamentos de Colombia: un estudio de concordancia. *Biomédica* 2010; 30: 107–15.
64. Weinstein RS, Descour MR, Liang C, et al. Telepathology overview: From concept to implementation. *Hum Pathol* 2001; 32: 1283–1299.
65. Arenas CAJ, Medina JMJ. Este informe ha sido elaborado por ColCapital y Crowe Horwath. 2015; 1–41.
66. OSHWA. Definition (English). *Open Source Hardware Association* <http://www.oshwa.org/definition/> (2012, accessed 11 January 2017).



4. ANEXO







Bernardo Francisco Melendez Alvarez <bernardo.melendez@uptc.edu.co>

Telemedicine and e-Health - Decision on Manuscript ID TMJ-2017-0030.R1

1 mensaje

Telemedicine and e-Health <onbehalfof+ronald.merrell+vcuhealth.org@manuscriptcentral.com> 21 de marzo de 2017, 9:07

Responder a: ronald.merrell@vcuhealth.org

Para: bernardo.melendez@uptc.edu.co, bfmelendez@gmail.com

Cc: charles.doarn@uc.edu

21-Mar-2017

Dear Prof. Meléndez Alvarez:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Design and Validation of a Low-Cost Telepathology System" in its current form for publication in the Telemedicine and e-Health.

Please, be sure to cite this article to ensure maximum exposure of your work.

All authors will get a follow-up email with instructions on how to complete our online Copyright Agreement form.

FAILURE BY ALL AUTHORS TO SUBMIT THIS FORM MAY RESULT IN A DELAY OF PUBLICATION.

The corresponding author is responsible for communicating with coauthors to make sure they have completed the online copyright form. Authors not permitted to release copyright must still return the form acknowledging the statement of the reason for not releasing the copyright. The corresponding author will receive notification when all copyright forms have been submitted.

Consider Liebert Open Option to have your paper made free online immediately upon publication for a one-time fee. Benefits of Liebert Open Option include: accelerated e-pub ahead of print publication; email message highlighting the article; increased readers, citations and downloads; an identifying icon in the table of contents showing that the paper is permanently available for free to all readers; and immediate deposition into PubMed Central®. Please, contact OpenAccess@liebertpub.com, or call (914) 740-2194 for more information.

If your institution is not currently subscribing to this journal, please ensure that your colleagues have access to your work by recommending this title (http://www.liebertpub.com/mcontent/files/lib_rec_form.pdf) to your Librarian.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Telemedicine and e-Health, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Ronald C. Merrell, MD and Charles R. Doarn, MBA
Editors-in-Chief, Telemedicine and e-Health

Original Research

Design and Validation of a Low-Cost Telepathology System

AU1 Bernardo Meléndez Álvarez,¹ Omar Robayo,¹ Vicente Gil Guillen,²
AU2 and María Carratala Munuera²

AU3 ¹Escuela de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Boyacá, Colombia.
²Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández, Elche, España, Spain.

Abstract

Objective: This work sought to evaluate the precision and repeatability of a telepathology prototype based on open software and hardware.

Materials and Methods: A prototype was designed with application in telepathology and telemicroscopy. Accuracy and prototype precision were evaluated by calculating the mean absolute error and the intraclass and repeatability correlation coefficients for a series of 190 displacements at 10, 25, 50, 75, and 100 μm .

Results and Conclusions: This work developed a low-cost prototype that is accessible, easily reproducible, implementable, and scalable; based on the use of technology created under principles of open software and hardware. A pathologist reviewed the obtained images and found them to be of diagnostic quality. Its excellent repeatability, coupled with its good accuracy, allows for its application in telemicroscopy and static, dynamic, and whole-slide imaging pathology systems.

Keywords: telepathology, telemedicine, e-health, telemicroscopy, computer vision system

Introduction

Telepathology, a subarea of Telemedicine, permits the practice of remote pathology. It consists of transmitting macroscopic and microscopic diagnostic images for the purpose of conducting telediagnosis, second-opinion consultations, or for use in virtual education.¹

The first registry of telepathology was carried out in 1968 when a microscopy service through real-time television broadcasting was established between the Massachusetts General Hospital and the medical station at Logan International Airport in Boston. Since then, services have grown and expanded throughout the world. Currently, 12 different

telepathology systems have been described, which can be grouped into three categories: static image systems, dynamic image systems, and whole-slide imaging (WSI) systems.²

Static image systems capture, as digital images, microscopic observation fields that are then delivered to the physician consulted through means like electronic mail. Previously, a cytotechnologist or pathologist took the images considered important for transmission. Consequently, these systems require trained personnel to adequately select the fields of observation, with the additional limitation of not offering a general view of the histopathology glass slide. However, they offer advantages, like low costs due to the simplicity of the technology required, ease of implementation, and scarce need for maintenance. In addition, by not requiring complex equipment, independence is favored against commercial suppliers.²

With respect to dynamic telepathology systems, the first was created by Weinstein in 1987 by coupling a robotic microscope to an analog camera using a broad-band satellite connection network. These systems permit pathologists to remotely explore the plate by operating the microscope through internet or in a tele-assisted manner, offering the advantage of dynamic exploration of the whole histopathology glass slide, including its different focus planes. A review of publications between 1997 and 2007 reported diagnostic precision of this method, within a range between 89% and 100%. Even so, among its limitations there is the need for high bandwidth, requiring more expensive equipment that needs to be operated by specialized personnel, and that which can interact in a synchronized manner.³⁻⁵

Finally, WSI systems permit observing a fully scanned histopathology preparation. This system utilized a robot-microscope-computer combination to create a mosaic pattern of image tiles that produced a composite high-resolution "slide image." In 1997, Ferreira et al.,⁶ created the first virtual microscope, which scanned a portion of the glass slide through its robotic mechanism. The typical components of a WSI scanner are: a reader at different magnification objectives; an image digitalization system; a robotic mechanism; and specialized software for image fusion and visualization. These systems reconstruct the whole histology preparation, permitting its study at different magnifications. Additional advantages include preservation without deterioration of these digital slides, their easy availability and copy, along with the

MELÉNDEZ ÁLVAREZ ET AL.

possibility of marking regions of interest; features that make them effective in virtual education programs.⁷ Their limitations include the need for high storage resources, processing, and interoperability inconvenience that emerge as a consequence of using proprietary software and restrictive image formats.^{4,5,8}

Studies evaluating the effectiveness of the three groups of methods described have shown values of diagnostic precision and inter- and intraobserver reproducibility close to that of traditional optical microscopy methodology.^{9–16}

Development of telepathology has been closely linked to technological growth; nevertheless, its cost restricts its availability in developing countries where, paradoxically, they are needed most. Costs of commercial systems, designed under proprietary software and hardware models, are above USD\$10,000; conditioning their use to centers with high economic capacity.^{1,17,18}

In light of this problem, options have emerged, like the interconsultation system described by Sirintrapun and Cimic,¹¹ using Skype[®] software, which achieves 89% diagnostic concordance. Its inconvenience is that of needing synchronic interaction of trained staff. In 2009, other authors, like Bellina and Missoni, proposed using images taken with cell phones, directly from the microscope, as a static telemicroscopy method that can be used in case of requiring diagnostic confirmation from remote zones.¹⁰ In 2008, Alfaro and Roca used the term portable telepathology upon implementing a dynamic telepathology system, using open software to transmit video and images, restricting hardware requirements to a camera and adapters to join it to the microscope.⁹ In 2012, Quintana developed a low-cost telemicroscopy system, based on open software, which can be considered a nonrobotic dynamic telepathology system.¹⁹ Dudas et al.,¹ in 2014 used a Raspberry[®] board to construct a low-cost telecytology system. However, none of the solutions mentioned permits robotic control of the microscope. In spite of the efforts mentioned, currently no solution exists comparable to commercial solutions, given that the previous examples address the problem partially, require a trained operator to interact remotely, and are non-viable as whole-slide imaging systems.

Materials and Methods

A prototype was designed with potential application in the different telepathology modalities, manufactured with plastic materials using an open design 3D printer. The mechanical parts that make up the prototype include pieces printed in molten thermoplastic material, threaded rods, timing belts, and pulleys. It has electronic elements connected to a computer system for its control. All these parts are adapted to a

conventional optical microscope, permitting control of the stage movement, focus of the histopathology sample, and image capture to reconstruct the virtual slide.

OPTICAL MICROSCOPE

An optical binocular microscope (Ken-A-Vision T-3300, Kansas City, MO) was used with 4×, 10×, and 40× objective dry lenses, achromatic lenses, and numerical aperture of 0.1, 0.25, and 0.65, respectively. This microscope was part of elements no longer used at *Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia* and which were used for this work at no cost.

PRINTED COMPONENTS

The design was made in open software, *OpenSCAD* version 2015.03. The pieces were constructed in a 3D printer that deposited molten thermoplastic material, *Prusa I3*, using as material, biodegradable polylactic acid filament 1.75 mm in diameter. Printing was done with a 0.2-mm layer size, 50% density, and by using a 0.3-mm extruder head. The pieces are organized into three groups. The first group is joined to the stage, the second to the stage screws, and the third to the micrometric screw through nuts and washers. The first group has two printed components fixed to the anterior segment of the stage, joined to each other through two 8-mm threaded rods. The second group is made up of a piece, which through two 5-mm rods is joined to the two supports for motors, two printed pulleys adapted to the stage screws, and two timing belts. This group of pieces, once assembled, was coupled to the first through the two 8-mm rods, permitting alignment of the motors with the stage screws and adequate tension of the belts. The third group permits focus control, is fixed to the top part of the microscope arm, and is composed of two printed pieces that hold a third motor. The micrometric screw is fitted with a sprocket connected to the motor through a GT2 timing belt (*Fig. 1*).

F1

ELECTRONIC COMPONENTS

The motors used were bipolar stepper motors from the National Electrical Manufacturers Association 14 reference SY35ST28-0504A (Pololu Corporation, Las Vegas, NV). These motors require 10 V, have a resistance of 20 Ω, and a turn angle of 1.8° per step. Control of these motors was conducted through three Pololu A4988 controllers (Pololu Corporation), mounted on a shield coupled to an *Arduino Uno* plate (Arduino Corporation, Turin, Italy). These controllers permit using microsteps and the regulation of the current supplied to the motors.

The *Arduino Uno* card was installed with the *GRBL* control software version 0.9c (github.com/grbl/grbl), connected to the

LOW-COST TELEPATHOLOGY SYSTEM

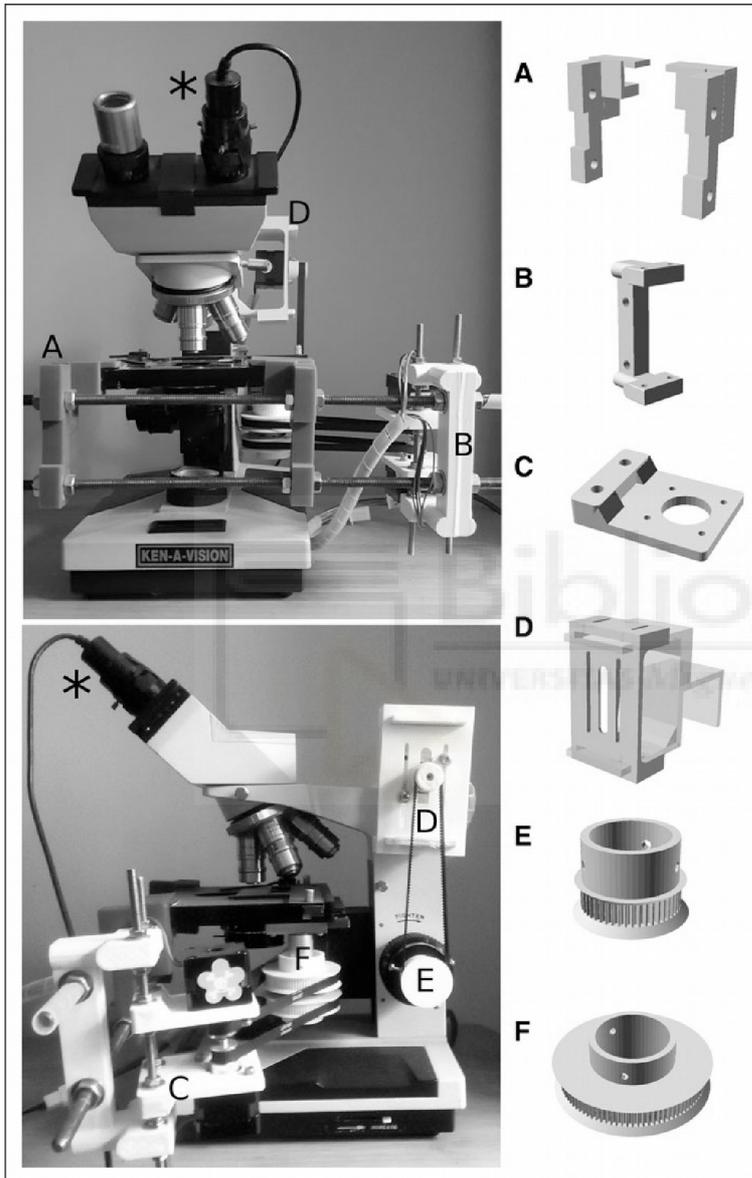


Fig. 1. Telepathology prototype. On the left, the frontal and lateral views of the prototype assembled. On the right, the different printed pieces that make up the prototype. Group 1 is composed of pieces identified with letter (A), which is coupled to the microscope stage. Group 2 is made up of pieces (B, C), fixed to the motors that control the stage. Movement of these motors is transmitted through pulleys to two pieces marked as (F), adapted to the stage's displacement screws. Group 3 controls focus through a motor coupled to piece (D) that transmits its movement to the sprocket (E) coupled to the micrometric screw. Asterisk (*) indicates the place where the camera is fixed to the microscope's ocular.

computer system through a 2.0 USB port. This software permits controlling three stepper motors that provide movement on the X, Y, and Z axes using the *G-code* language.

To capture images, a *Celestron* camera was used, replacing the microscope's ocular (Fig. 1). This camera reference 44421 (*Celestron*, Torrance, CA), has two 2 mega pixels of resolution and is compatible with the video capture interphase for *Linux Video4Linux* (V4L).

COMPUTER SYSTEM

A computer was used with an *AMD AthlonX2* processor (*AMD Corporation*, Sunnyvale, CA) with 4 GB RAM, executing the open operating system (*Ubuntu 14.04*). Software was developed to permit controlling the stage, the focus, and captures images in real time. The software was programmed in *Python* version 3.4, using the "*Open Source Computer Vision*" library (*openCV*) version 3.1.

EVALUATION OF ACCURACY AND PROTOTYPE PRECISION

Seeking to evaluate accuracy, understood as the instrument's capacity to approach the value of the real magnitude, a series of 190 displacements were conducted at 10, 25, 50, 75, and 100 μm on the X and Y axes. Veracity was evaluated as a way of determining the prototype accuracy, by calculating the mean absolute error for each series of displacements.²⁰⁻²² Software was designed as measurement instrument in *Python 3.4*, using the *openCV* library to identify similar characteristics in two images taken at the distances referred. This software used the Oriented FAST and Rotated BRIEF algorithm and the pixel/ μm density of the images, to calculate the distance traveled by the prototype in μm .²³

Precision was established in terms of repeatability of displacements; that is, the error upon repeatedly measuring an object under the same conditions.²⁰⁻²² For this purpose, we compared two series of 190

MELÉNDEZ ÁLVAREZ ET AL.

displacements carried out at 10, 25, 50, 75, and 100 μm . From these data, the intraclass and repeatability correlation coefficients were calculated for each pair of series. The sample was calculated for 90% confidence interval.

IMAGE FUSION

Software was developed that, from low-resolution images, detects similar characteristics with the ORB algorithm, calculates the position of each of the images, and fuses them forming a mosaic with them (Fig. 2).

Results

This work developed a low-cost prototype that is accessible, easily reproducible, implementable, and scalable. It is based on the use of technology created under open software and hardware principles. The prototype has a system adapted to a common optical microscope and permits its robotic control. The pieces for this system are designed in the openSCAD software, which allows their adaptation to different microscopes.

COSTS

T1 *Table 1* shows the list of components used in the prototype with their respective costs, including the cost of the micro-

scope, the prototype is worth US\$410. Its price is 20 times lower than a commercial robotic microscope.

RESOLUTION AND RATE OF MOVEMENTS

The resolution with which the prototype can be displaced is 1.3 and 2.3 μm for axes *X* and *Y*, respectively. For the *Z* axis, which determines the focus capacity, it is 0.1 μm . The maximum displacement rate without loss of precision and precision in *X* and *Y* axes is 3 mm/s.

IMAGE QUALITY

An experienced pathologist reviewed three whole slide images obtained from Pap test and renal tissue (Fig. 2). She found that these images have diagnostic quality. On the other hand, pixel density per micron that can be achieved with the prototype depends on the size of the camera sensor, its configuration, and the lens used in the microscope. The camera has a 5×3.75 mm sensor and can be configured at resolutions of 640×480, 800×600, and 1600×1200 px. Thus, for a camera configuration of 640×480 px and a 10× lens we achieve a density of 0.78125 $\mu\text{m}/\text{px}$ and for a 40× lens a density of 0.1953 $\mu\text{m}/\text{px}$. When acquiring images and considering their final resolution, it is important to bear in mind the microscope's

maximum resolution determined at the rate of 1.22 times the wavelength over the sum of the lens' numerical aperture, plus the condenser's numerical aperture.¹⁷

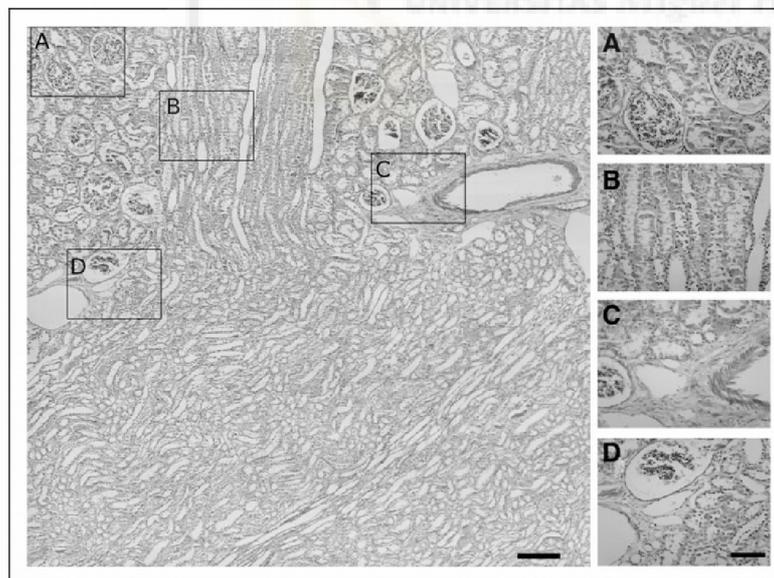
PRECISION

Table 2 shows the intraclass correlation coefficients (ICC) and repeatability coefficients (RC) calculated for the series of displacements in the *X* and *Y* axes. Almost perfect repeatability is evident in each of the displacements (ICC >0.9 in all measurements). The RC, which expresses in absolute terms the differences observed among the series, is always below 1 μm in the *X* axis and below 2 μm in the *Y* axis. These data show the excellent prototype precision.

T2

ACCURACY

The range of the mean absolute error for the *X* axis is between 1.6 and 2.9 μm , corresponding to the series of shots at 25 and 75 μm , respectively. In the *Y* axis, this range includes values



AU8 **Fig. 2.** Fused image, created from 1,600 captures taken with 10× lens. Displacements of 75 μm were made on *X* and *Y* axes. On the left, the image resulting from the fusion of simple images, like those shown on the right. Kidney histological preparation with Hematoxylin-Eosin stain. Calibration bar of images on the right corresponds to 100 μm . Calibration bar of fused image at 250 μm .

LOW-COST TELEPATHOLOGY SYSTEM

AU7 **Table 1. List of Components and Their Cost**

COMPONENT	COST (US\$)
Camera	40
Electronic components	60
Printed pieces, rods, and nuts	10
Microscope	<800
Total	110–910*

between 1.6 and 3.8 μm for the series of 75 and 25 μm . Calculated from the data of all series, the mean absolute error is 2.3 μm and its standard deviation is 1.8 μm .

CAPACITY TO CREATE VIRTUAL SLIDE

As a result of the acceptable resolution and excellent prototype precision, it is possible to capture images with stable overlap zones, which make it feasible to create fused images from others of lower resolution (Fig. 2).

Discussion and Conclusions

Telepathology is a methodology that has proven its effectiveness in pathological diagnosis, but which regrettably has not expanded to developing countries, partly due to its high implementation costs. This problem derives from the fact that most of the solutions require costly commercial systems as a consequence of their design under proprietary software and hardware models.^{1,17,24,25} Although some low-cost solutions exist, none has sufficient versatility to be implemented from the static telepathology modality to that of reconstructing virtual slide, as permitted by the commercial counterpart.

One of the effects of this high cost is that telepathology cannot be implemented in places where it is really needed. An

example is the Colombian case of the cervical cancer detection program, which has acceptable coverage, but mortality due to this cause does not show a clear diminishing trend. Among the critical aspects, we highlight insufficient quality control in cytology laboratories and limited human resources in some regions, like the department of Boyacá, which has an area of 23,189 km^2 and 123 municipalities and only has six medical pathologists. Reading of the cervical–vaginal cytology through digital images and telemicroscopy is potentially useful in countries with access difficulties, where it can allow for experienced cytopathologists to conduct revisions and emit concepts remotely, which could lower costs and improve the quality of the readings.^{26–29}

In Colombia, attempts have been made to create low-cost prototypes that have not had sufficient implementation to be widely distributed. In 2006, Vargas and Romero, from Colombia's Universidad Nacional, developed and patented a robotic microscope.²⁵ In 2007, Pertuz Arroyo and Ibañez Grandas³⁰ presented the assembly of an image acquisition system for an optical microscope and proposed alternatives for automatic focusing. None of these options was effective for massification in places where their use was required.

Developing countries require accessible and cost-effective technologies. Although most people in the country are covered with state health insurance, in Colombia diverse barriers exist that hinder access to these services. An important amount of these are only available in urban centers, leaving without coverage those in rural areas or dispersed settlements. According to the Colombia 2015 Health Situation Analysis, known as *ASIS 2015*, there are 72.4 more deaths for every 100,000 live births in the disperse rural area than in municipalities. Neonatal mortality during the period between 2005 and 2013 was 22% higher in rural zones than in populated centers.³¹ People seeking health services in these places are

Table 2. Prototype Precision Measurements at Different Displacements on the X and Y Axes

	10 μm	25 μm	50 μm	75 μm	100 μm
<i>X axis</i>					
ICC	0.994 (0.992–0.995)	0.975 (0.967–0.981)	0.979 (0.972–0.984)	0.992 (0.989–0.994)	0.995 (0.994–0.996)
RC	0.492 (0.459–0.578)	1.046 (0.901–1.157)	1.009 (0.837–1.082)	0.704 (0.614–0.786)	0.662 (0.545–0.706)
<i>Y axis</i>					
ICC	0.995 (0.994–0.996)	0.993 (0.991–0.99)	0.994 (0.992–0.995)	0.994 (0.992–0.995)	0.982 (0.976–0.986)
RC	0.847 (0.737–0.950)	0.847 (0.737–0.950)	0.974 (0.870–1.114)	0.57 (0.505–0.648)	1.967 (1.631–2.109)

ICC, intraclass correlation coefficient, RC, repeatability coefficient.

In parenthesis, confidence intervals calculated at 95%.

MELÉNDEZ ÁLVAREZ ET AL.

obligated to make trips that in most cases are quite difficult or impossible.^{29,31}

A solution to these problems of equity in health services can be found by taking advantage of the country's important increase in access to information and telecommunication technologies. During the period from the first quarter of 2010 to the fourth quarter of 2014, access to mobile internet in Colombia went from 11% coverage to 56.6%.³² This creates the opportunity to use new tools to reduce the inequality we have highlighted in healthcare through telemedicine services.

Furthermore, technology development in the last decade under the principles of open software and hardware, regarding software being available to anyone with its source code and, often, without cost; along with the possibility of having devices whose design is published for anybody to be able to manufacture, modify, distribute, and use, permits massification and development of health technology.³³ This change in paradigm has permitted 3D printing, facilitating access to elements that were previously quite restricted. It is becoming a valuable tool in the massification of open, inclusive technologies that facilitate access to health technology to remote communities. A clear example is constituted by the e-NABLE project, which through 3D printers and a community of volunteers permits access to prosthetic devices to individuals without resources.³⁴ Consequently, the prototype presented can be easily constructed, given that the technology necessary is widely available. Inclusively, constructing a 3D printer currently does not require sophisticated equipment or complex parts. The knowledge needed to carry it out is available for anybody seeking to consult it. The electronic part is globally available because of open hardware projects like *Arduino*. This device allows anyone without advanced knowledge in engineering to develop solutions to specific problems through the application of electronics. In addition, open software projects, like *GRBL* and *openCV*, strengthen the virtues of projects like *Arduino*, given that they extend the possibilities of equipment designed with this technology. For example, *GRBL* has permitted approaching the technology of computer numerical control, which is the basis for creating robotic prototypes that require high precision, as is the case of the prototype presented.

Requirements to construct the prototype are minimal and access to these technologies is low cost and available locally in most electronics shops. The most costly part of the prototype is the microscope. However, it can be acquired—as in this case—through donations of unused equipment. It may be concluded that these technologies solve specific problems in diverse areas and, as in our case, in access to health services.

The results indicate that this prototype is viable for developing the different types of telepathology. Its good resolution facilitates taking images requiring very small displacements (something necessary at large magnifications). This is important in the reconstruction of virtual slide at high resolutions. Its excellent precision facilitates the exact location of elements in the histopathology samples, providing the possibility of marking zones or even implementing, from computer vision, the detection of alterations without the need for qualified operators. Additionally, this prototype can carry out reconstructions from shots at 40×, as done by most commercial devices.⁵

This device can be an alternative to implement virtual slide systems in the clinical practice or with educational purposes. It is necessary to conduct research in specific clinical contexts to determine their application. Finally, we highlight that the prototype is applicable in the different forms of telepathology and that it is a low-cost alternative constructed within the principles of open software and hardware, which guarantee its implementation, adaptation, and development.

Acknowledgments

The authors are very grateful to Liliana Vargas Jaimes for the assessment of the obtained images with the prototype. They would also like to show their gratitude to Abel Martínez for comments on the article and Patricia Pacheco for her help with the 3D printer. The authors are also grateful to Liliana Rubio and Sandra Cruz for their assistance with histological tissues.

Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

REFERENCES

1. Dudas R, VandenBussche C, Baras A, et al. Inexpensive telecytology solutions that use the Raspberry Pi and the iPhone. *J Am Soc Cytopathol* 2014;3:49–55.
2. Farahani N, Pantanowitz L. Overview of telepathology. *Clin Lab Med* 2016;36:101–112.
3. Evans AJ, Chetty R, Clarke BA, et al. Primary frozen section diagnosis by robotic microscopy and virtual slide telepathology: The University Health Network experience. *Hum Pathol* 2009;40:1070–1081.
4. Kumar N, Busarla SVP, Sayed S, et al. Telecytology in East Africa: A feasibility study of forty cases using a static imaging system. *J Telemed Telecare* 2012;18:7–12.
5. Farahani N, Parwani AV, Pantanowitz L. Whole slide imaging in pathology: Advantages, limitations, and emerging perspectives. *Pathology and Laboratory Medicine International*, 2015. Available at www.dovepress.com/whole-slide-imaging-in-pathology-advantages-limitations-and-emerging-p-peer-reviewed-article-PLMI (last accessed January 6, 2017).
6. Ferreira R, Moon B, Humphries J, et al. The virtual microscope. *Proc AMIA Annu Fall Symp* 1997;449–453.

LOW-COST TELEPATHOLOGY SYSTEM

7. Góngora Jará H, Barcelo HA. Telepathology and continuous education: Important tools for pathologists of developing countries. *Diagn Pathol* **2008**;3:1-3.
8. Alfaro L, Poblet E, Catalá P, et al. Compatibilización de equipos de microscopía virtual: Análisis de alternativas con software de imágenes panorámicas. *Rev Esp Patol* **2011**;44:8-16.
9. Alfaro L, Roca MJ. Portable telepathology: Methods and tools. *Diagn Pathol* **2008**;3:1-3.
10. Bellina L, Missoni E. Mobile cell-phones (M-phones) in telemicroscopy: Increasing connectivity of isolated laboratories. *Diagn Pathol* **2009**;4:19.
11. Sirintrapun S, Cimic A. Dynamic nonrobotic telemicroscopy via skype: A cost effective solution to teleconsultation. *J Pathol Inform* **2012**;3:28.
12. Evered A, Dudding N. Accuracy and perceptions of virtual microscopy compared with glass slide microscopy in cervical cytology: Accuracy and perceptions of virtual microscopy. *Cytopathology* **2011**;22:82-87.
13. Alli PM, Ollayos CW, Thompson LD, et al. Telecytology: Intraobserver and interobserver reproducibility in the diagnosis of cervical-vaginal smears. *Hum Pathol* **2001**;32:1318-1322.
14. Kldiashvili E, Schrader T. Reproducibility of telecytology diagnosis of cervical smears in a quality assurance program: The Georgian experience. *Telemed J E Health* **2011**;17:565-568.
15. Fonyad L, Krenács T, Nagy P, et al. Validation of diagnostic accuracy using digital slides in routine histopathology. *Diagn Pathol* **2012**;7:35.
16. Wamala D, Katamba A, Dworak O. Feasibility and diagnostic accuracy of Internet-based dynamic telepathology between Uganda and Germany. *J Telemed Telecare* **2011**;17:222-225.
17. Marrn D, Romero E. Sistemas de microscopía virtual: Análisis y perspectivas. *Biomédica* **2011**;31:144-155.
18. Della Mea V, Cortalezzi D, Beltrami CA. The economics of telepathology-A case study. *J Telemed Telecare* **2000**;6:168-169.
19. Quintana A. *Desarrollo de un Sistema de Telemicroscopía Para Zonas Rurales Aisladas de Países en Desarrollo*. Universidad Rey Juan Carlos, **2012**.
20. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Precision (repeatability and reproducibility) studies and sample-size calculation. *J Cataract Refract Surg* **2015**;41:2598-2604.
21. Raunig DL, McShane LM, Pennello G, et al. Quantitative imaging biomarkers: A review of statistical methods for technical performance assessment. *Stat Methods Med Res* **2015**;24:27-67.
22. Watson PF, Petrie A. Method agreement analysis: A review of correct methodology. *Theriology* **2010**;73:1167-1179.
23. Adel E, Elmogy M, Elbakry H. Image stitching system based on ORB feature-based technique and compensation blending. *Int J Adv Comput Sci Appl* **2015**;6:55-62.
24. Moser PL, Stadlmann S, Heinze G, et al. A cost comparison of telepathology and a visiting pathologist service. *J Telemed Telecare* **2003**;9:200-203.
25. Vargas C, Romero E. A low cost and efficient prototype of a motorized microscope. **2006**, pp. 83-86.
26. Cendales R, Wiesner C, Murillo R, et al. La calidad de las citologías para tamización de cáncer de cuello uterino en cuatro departamentos de Colombia: Un estudio de concordancia. *Biomédica* **2010**;30:107-115.
27. Weinstein RS, Descour MR, Liang C, et al. Telepathology overview: From concept to implementation. *Hum Pathol* **2001**;32:1283-1299.
28. Weinstein RS, Graham AR, Richter LC, et al. Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: Prospects for the future. *Hum Pathol* **2009**;40:1057-1069.
29. Prieto-Egido I, González-Escalada A, García-Giganto V, et al. Design of new procedures for diagnosing prevalent diseases using a low-cost telemicroscopy system. *Telemed J E Health* **2016**;22:952-959.
30. Pertuz Arroyo SD, Ibañez Grandas HR. Automated image acquisition system for optical microscope. *Ing Desarro* **2007**;23-37.
31. Ministerio de Salud y Protección Social. *Análisis de Situación de Salud*. Colombia, **2015**.
32. Arenas CAJ, Medina JMJ. *Este Informe ha Sido Elaborado por ColCapital y Crowe Horwath* **2015**;1-41.
33. OSHWA. Definition [English]. *Open Source Hardware Association*, **2012**. Available at www.oshwa.org/definition/ (last accessed January 11, 2017).
34. e-NABLE. *Enabling the Future*, **2017**. Available at <http://enablingthefuture.org/> (last accessed January 9, 2017).

AU5

AU6

Address correspondence to:
Bernardo Meléndez Álvarez
Escuela de Medicina
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia
Tunja 150001
Boyacá
Colombia

E-mail: bernardo.melendez@uptc.edu.co

Received: February 6, 2017

Revised: March 17, 2017

Accepted: March 21, 2017

AU1: Please review all authors' surnames for accurate indexing citations.

AU2: Please mention the authors' degrees.

AU3: Please provide authors' affiliations in English.

AU4: In Ref. 19, please mention the publisher's location.

AU5: In Ref. 25, please mention the other publication details.

AU6: Please mention the degrees of the corresponding author.

AU7: Please mention the significance of asterisks in Table 1.

AU8: Labels A-D are in Figure 2, but not explained in the figure legend. Please check.