

Diagnóstico microscópico de la malaria y esquistosomiasis a través de inteligencia artificial y robotización

Carles Rubio Maturana^{1,2}, Allisson Dantas de Oliveira³, Jordi Gómez i Prat⁴, Elena Sulleiro^{1,2}, Francesc Zarzuela¹, Joan Joseph-Munné¹, Clara Prats³, Daniel López-Codina³

¹Departamento de Microbiología. Centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²Departamento de Genética y Microbiología. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. ³Grupo de Investigación en Biología Computacional y Sistemas Complejos (BIOCOM-SC). Departamento de Física. Universidad Politécnica de Cataluña. Castelldefels. ⁴Departamento de Enfermedades Infecciosas, Salud Pública y Comunitaria (eSPIC). Centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen

Introducción: Facilitar la realización de diagnósticos rápidos, de calidad y de bajo coste es estratégico en la lucha contra la malaria y la esquistosomiasis.

Resultados: Mediante una impresora 3D, un controlador Arduino y motores guiados por este, y con un teléfono móvil se ha diseñado un sistema para convertir cualquier microscopio en un instrumento robotizado. Además, se han entrenado redes neuronales para realizar el diagnóstico de malaria mediante gota gruesa y esquistosomiasis en orina.

Discusión: Es un ejemplo de buena práctica en investigación para el desarrollo humano. Se entrenarán las redes neuronales para el diagnóstico de malaria en gota extendida y otras infecciones de las que disponemos imágenes. El sistema desarrollado permitirá también digitalizar imágenes de muestras correspondientes a otras enfermedades de las que no se disponen imágenes, como la enfermedad de Chagas aguda, que posteriormente se utilizarán para entrenar nuevas redes neuronales. El sistema también se utilizará para formar nuevos microscopistas o para reforzar las capacidades de las personas ya formadas. El programa de trabajo es fruto de una colaboración entre el Hospital de la Vall d'Hebron, la Universitat Politècnica de Catalunya i la Fundació Probitas, con la colaboración del Departamento de enfermedades tropicales desatendidas de la OMS.

Palabras clave:

Malaria. Esquistosomiasis. Diagnóstico. Inteligencia artificial. Robotización. Salud global.

Microscopy diagnosis of malaria and other infections using artificial intelligence and robotisation

Summary

Introduction: Facilitating rapid, high quality and low-cost diagnostics is strategic in the fight against malaria and schistosomiasis.

Results: By using a 3D printer, an Arduino controller, low-cost servo motors, and a smartphone device, a system has been designed to convert any conventional microscope into a robotic instrument. In addition, neural networks have been trained to diagnose malaria using thick blood smears, and schistosomiasis in urine samples.

Discussion: It is an example of affordable practice in research for human development. Neural networks will be trained for the diagnosis of malaria in thin blood smears and other infections of which we have digital images. The developed system will also allow us to digitize images of samples corresponding to other diseases of which images are not available, such as acute Chagas disease, which will subsequently be used to train new neural networks. The system will also be used to train new microscopists or to reinforce the capabilities of people already trained. The work program is the result of a collaboration between the Vall d'Hebron Hospital, the Polytechnic University of Catalonia and the Probitas Foundation, with the collaboration of the Department of Neglected Tropical Diseases of the WHO.

Key words:

Malaria. Schistosomiasis. Diagnosis. Artificial intelligence. Robotization. Global health.

Correspondencia: Daniel López-Codina
E-mail: daniel.lopez-codina@upc.edu

Introducción

En el año 2001 se inició un proyecto para mejorar el control de la malaria en el Parque Natural de Jaú (Amazonia, Brasil)^{1,2}. Se demostró que un diagnóstico rápido de la enfermedad mediante microscopía permitía una rápida mejora epidemiológica. En pocos años la incidencia disminuyó de forma muy importante. El éxito del trabajo se fundamentó en algunos puntos estratégicos: (a) la implicación de las comunidades en la protección de la salud, (b) la proximidad de la atención sanitaria³ y (c) la formación de personas para trabajar como microscopistas en las mismas comunidades. Se constató que la presencia de microscopistas en los centros de salud es imprescindible, y constatamos el interés de poder desarrollar herramientas que los ayudaran en su trabajo. Aquella experiencia nos mostró el interés por desarrollar tecnología que permitiera incorporar a la asistencia primaria, incluso en las comunidades más pequeñas, un sistema de diagnóstico de la malaria de calidad, de bajo coste y de fácil mantenimiento.

De ahí parte el trabajo para desarrollar un sistema de diagnóstico basado en el análisis de imágenes de microscopía^{4,5}. Los primeros resultados mostraron el interés de esta estrategia por facilitar el diagnóstico de la malaria y de otras enfermedades que afectan a poblaciones en comunidades con índice de desarrollo humano bajo o muy bajo. Se inició una colaboración interdisciplinaria entre Vall d'Hebron, Universitat Politècnica de Catalunya y la fundación PROBITAS, con el apoyo del Departamento de enfermedades tropicales desatendidas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el objetivo de desarrollar un sistema de bajo coste, accesible, sostenible y de calidad.

Partiendo de un microscopio corriente, pensando en microscopios que se pueden encontrar en cualquier centro donde se realizan diagnósticos, pensando en comunidades con pocos recursos, se han desarrollado los complementos de bajo coste, necesarios para convertirlo en un microscopio robotizado⁸. Un microscopio con capacidad de explorar un portaobjetos, analizar las imágenes obtenidas y realizar diagnósticos. Los puntos claves son: construcción de piezas con una impresora 3D, utilización de un procesador Arduino y de motores controlados por este procesador, captura de imágenes mediante un teléfono móvil y diagnóstico realizado por el mismo teléfono o en un ordenador del laboratorio mediante redes neuronales como YOLOv5x. Todos los elementos pueden estar al alcance de cualquier laboratorio, quizás lo menos accesible es disponer de impresoras 3D, pero en todas las ciudades actualmente se pueden encontrar servicios de impresión. De esta manera con una inversión muy pequeña se puede convertir un microscopio corriente en una herramienta moderna con capacidad de facilitar de forma importante las tareas

para realizar diagnósticos o digitalizar imágenes de microscopía con valor clínico.

El objetivo del trabajo es desarrollar herramientas accesibles y de calidad para facilitar el diagnóstico de malaria, esquistosomiasis y otras enfermedades que afectan especialmente a población con índices de desarrollo humano bajo o muy bajo.

Material y método

Se ha realizado un estudio colaborativo multicéntrico entre la Universidad Politécnica de Catalunya, el Centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron, el Departamento de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y la Fundación Probitas. El trabajo experimental se ha realizado en el laboratorio de cálculo del grupo BIOCUM-SC (<https://biocomsc.upc.edu/en>, Castelldefels) y en el laboratorio del centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron (Barcelona). Los métodos empleados durante el estudio se dividen en:

- Automatización microscópica de bajo coste⁸.
- Generación de una base de datos de imágenes digitales.
- Entrenamiento de redes neuronales convolucionales para el diagnóstico de la malaria y la esquistosomiasis urogenital.
- Integración de la tecnología en una aplicación de dispositivo móvil para el diagnóstico.

Microscopio robotizado de bajo coste

Se diseñaron piezas adaptables de ácido poliláctico (PLA) mediante tecnología de impresión 3D. Se empleó una impresora Ender-3 Crea3 3D y los programas informáticos Ultimaker Cura software y Tinkercad Open Source para el diseño e impresión de los modelos. Las piezas fueron diseñadas con el objetivo de poder ser adaptadas a la mayoría de microscopios ópticos convencionales de un laboratorio de microbiología, considerando diversos modelos de distintas marcas comerciales (Leica, Zeiss, Nikon y Olympus).

Para la automatización de los movimientos en los ejes X, Y y Z (autoenfoco) se emplearon tres servo motores 9G (5V, 500 mA), uno por cada eje, de bajo coste. Los motores son guiados por un controlador Arduino MKR Wifi 1010 (5V, 700 mA). El controlador Arduino está conectado mediante conexión Bluetooth (BLE) de baja energía a la aplicación del dispositivo móvil.

El rastreo de la muestra se ha diseñado mediante la concatenación de movimientos en los ejes X-Y de los servo motores y un algoritmo de autoenfoco basado en la varianza Laplaciana, para la corrección de la imagen en los campos microscópicos del eje Z.

Generación de la base de datos de imágenes digitales

Durante el período de febrero 2021 hasta diciembre de 2023 se capturaron imágenes digitales de muestras de gota gruesa teñidas con Giemsa y de sedimento urinario. Las muestras fueron analizadas retrospectivamente procedentes del Centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron. Las imágenes de muestras de gota gruesa fueron adquiridas con una magnificación de 1000x (10x ocular y 100x objetivo de inmersión), y las de sedimento urinario con una magnificación de 100x y 400x (10x ocular y 10x/40x objetivo). Las imágenes fueron capturadas con la cámara integrada Leica ICC50W (5 MP) y la cámara de un dispositivo móvil Samsung Galaxy S20 (64 MP). La resolución de las imágenes fue de 2992x1944 píxeles y 3024x4032 píxeles respectivamente. En el caso de las imágenes adquiridas con el dispositivo móvil se les realizó un proceso de pre-procesamiento (recorte con *script* de Python 4:3 y rotación de 90°) para eliminar los bordes negros debido a la adaptación necesaria del dispositivo al ocular del microscopio. Las imágenes fueron etiquetadas por profesionales del Centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron mediante la *Annotation App*. Se etiquetaron leucocitos, trofozoitos jóvenes y maduros de *Plasmodium* en las imágenes digitales de gota gruesa; y huevos de *Schistosoma haematobium* en las imágenes digitales de muestras de sedimento urinario. También se clasificaron las imágenes de sedimento en dos grupos según la presencia o ausencia de eritrocitos y leucocitos en la orina.

Entrenamiento de redes neuronales convolucionales

Los modelos de redes neuronales *You Only Look Once* (YOLO), Faster R-CNN, SSD y RetinaNet fueron entrenados con la base de datos de imágenes digitales generada. Para la detección automatizada de parásitos de *Plasmodium* se entrenaron los modelos YOLOv5x, Faster R-CNN, SSD y RetinaNet; para la clasificación de trofozoitos jóvenes, maduros y leucocitos. Para la detección automatizada de parásitos de *S. haematobium* se entrenaron los modelos YOLOv5x, YOLOv5s, YOLOv8x y YOLOv8s; con una única categoría de anotaciones relativa a los huevos de *S. haematobium*. Los bloques de entrenamiento para todas las redes neuronales fueron distribuidos en: 80% entrenamiento, 15% validación y 5% test. Las redes neuronales binarias MobileNetv3Large, Efficient-Netv2 y NasNetLarge fueron entrenadas para la clasificación automática de imágenes digitales de sedimento urinario con presencia o ausencia de hematuria/leucocitaria.

Aplicación de dispositivo móvil

Se desarrolló una aplicación de dispositivo móvil con el sistema de programación de acceso abierto Android Studio. La aplicación es exclusiva para el sistema operativo Android. El software ha sido diseñado para integrar las conexiones BLE con el controlador Arduino y un ordenador, en caso de ser necesario. En la interfaz del sistema se muestran variables de configuración (tipo de muestra o enfermedad a diagnosticar, número de paciente, número de muestra), y variables clínicas (resultado diagnóstico, parasitemia/parasitúria, número de parásitos detectados, número de leucocitos detectados, imágenes demostrativas). En el *software* de la aplicación se han integrado las redes neuronales previamente entrenadas, para realizar automáticamente el análisis de las imágenes digitales capturadas por el dispositivo. El sistema ha sido desarrollado para el sistema Android, el más extendido en países de índice de desarrollo humano bajo y muy bajo, pero es fácilmente adaptable a otros sistemas.

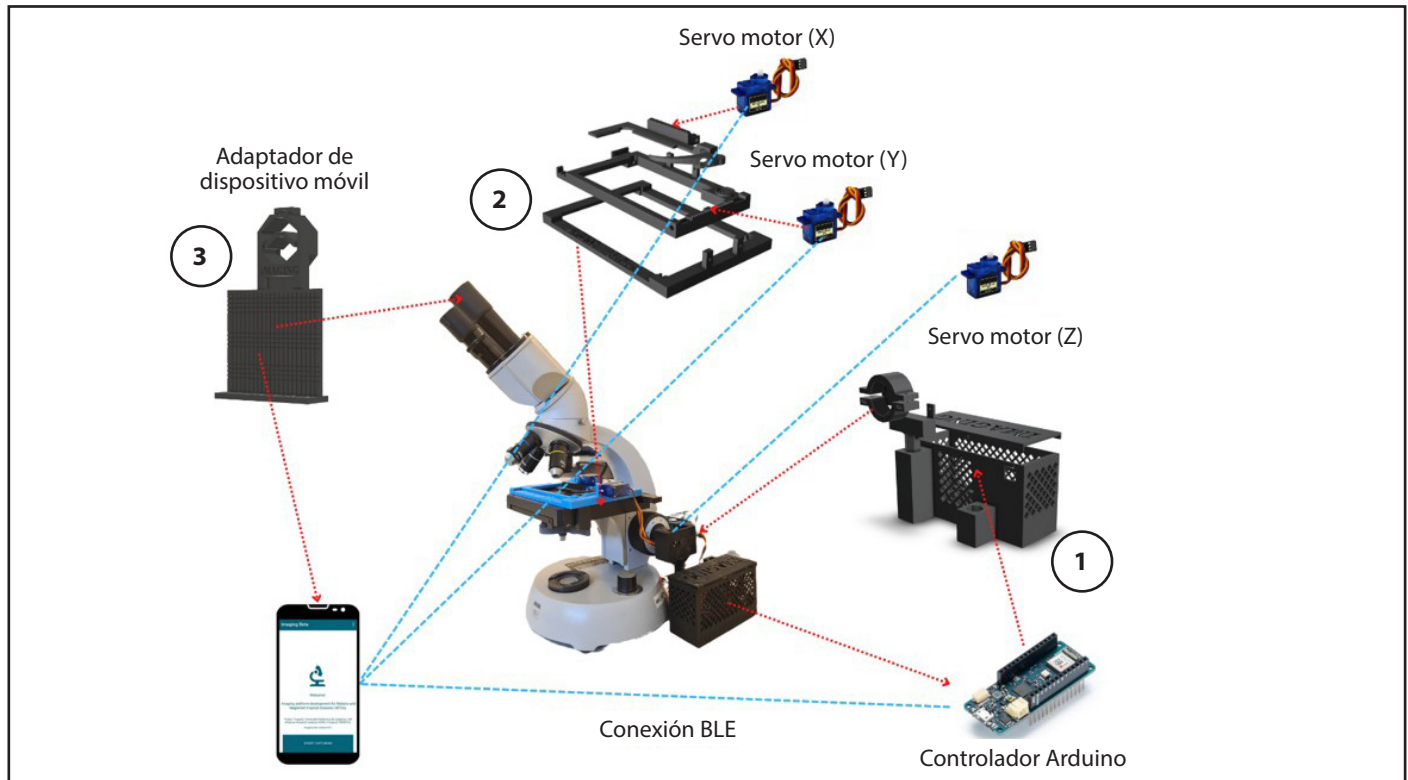
Resultados

Todos los resultados mostrados en el manuscrito están basados en estudios anteriormente publicados o en fase de revisión para su publicación, por parte de nuestro grupo de investigación⁶⁻⁸.

Microscopio robotizado de bajo coste

Para la robotización de un microscopio óptico convencional se han diseñado 3 subgrupos de piezas mediante impresión 3D. El sistema de robotización está representado en la Figura 1. En primer lugar, se han diseñado las piezas relativas a los movimientos de autoenfoco y almacenamiento de los controladores. La pieza de autoenfoco (Figura 1.1) es la responsable de ajustarse a la rueda del micrométrico del microscopio. El ajuste permitirá mover el enfoque de la muestra mediante un servo motor 9G (servo motor Z), y mejorar la imagen con el algoritmo de varianza Laplaciana. La pieza de almacenamiento (Figura 1.1) es la responsable de guardar los componentes electrónicos del sistema, incluido el controlador Arduino. Además, ha sido diseñado con una red de agujeros para evitar el sobrecalentamiento del sistema. El segundo subgrupo de piezas es el relativo a la platina del microscopio (Figura 1.2). El subgrupo está formado por 3 piezas que permitirán emular los movimientos en los ejes X e Y de la platina mediante dos servo motores, uno en cada eje (servo motor X, y servo motor Y). Por último, se ha diseñado un adaptador para el agarre del dispositivo móvil a la lente ocular del microscopio (Figura 1.3). Esta pieza es la responsable de mantener agarrado el

Figura 1. Diagrama de robotización del microscopio óptico convencional de bajo coste. Las flechas punteadas representan conexiones Bluetooth (BLE) y las flechas de guiones representan uniones físicas de los componentes. (1) Piezas de auto-enfoque y almacenamiento. (2) Piezas de la platina. (3) Piezas de soporte para el dispositivo móvil.



dispositivo para la correcta adquisición de las imágenes a través de la cámara del móvil y las lentes del microscopio.

Base de datos de imágenes etiquetadas

Durante el periodo del estudio se etiquetaron un total de 2.571 imágenes digitales de 148 muestras de gota gruesa teñidas con Giemsa, con una magnificación total de 1000x. Todas las imágenes fueron empleadas para el entrenamiento de redes neuronales convolucionales. El origen de las muestras fue de 55/148 (37,1%) de pacientes del Centro de Enfermedades Transmisibles y Salud Internacional Drassanes-Vall d'Hebron (Barcelona, España), 80/148 (54,0%) de muestras de la colección Drassanes-Vall d'Hebron (Barcelona, España), y 13/148 (8,7%) del Hospital Saint John of God (Lunsar, Sierra Leona). En un total de 80 muestras se disponía del diagnóstico por especie representando 47/80 (58,8%) *P. falciparum*, 24/80 (30,0%) *P. vivax/P. ovale*, 7/80 (8,75%) *P. malariae* y 2/80 (2,50%) por infecciones dobles mixtas. Un total de 2.238/2.571 (87,0%) de las imágenes fueron capturadas con la cámara integrada ICC50W Leica, y 333/2.571 (13,0%) por la cámara del dispositivo móvil Samsung Galaxy S20. En total se realizaron 63.898 etiquetas, 37.820 (59,2%) de trofozoitos jóvenes, 1641 (2,56%) de trofozoitos

maduros y 24.437 (38,2%) de leucocitos. Por otro lado, se etiquetaron un total de 1.779 imágenes digitales de 32 muestras de sedimento urinario. 1.017/1.779 (57,1%) fueron empleadas para el entrenamiento de redes neuronales convolucionales, y 762/1.779 (42,9%) fueron utilizadas para el entrenamiento de redes neuronales binarias. Todas las imágenes relativas a las redes neuronales binarias fueron capturadas con una magnificación total de 100x, 493/762 (64,7%) presentaron eritrocitos/leucocitos y 269/762 (35,3%) tenían ausencia de eritrocitos/leucocitos. Las imágenes empleadas para las redes neuronales convolucionales 500/1.017 (49,2%) fueron capturadas a 100x y 517/1.017 (50,8%) a 400x; 744/1017 (73,1%) adquiridas con la cámara integrada ICC50W Leica y 273/1017 (26,8%) la cámara del dispositivo móvil Samsung Galaxy S20; se etiquetaron un total de 1.189 anotaciones, de las cuales 1.165/1.189 (97,90%) eran de huevos de *S. haematobium* y 24/1189 (2,10%) huevos calcificados de *S. haematobium*.

Entrenamiento de redes neuronales convolucionales

El entrenamiento de las redes neuronales y la comparativa entre iguales demostró que tanto en el caso de la detección de

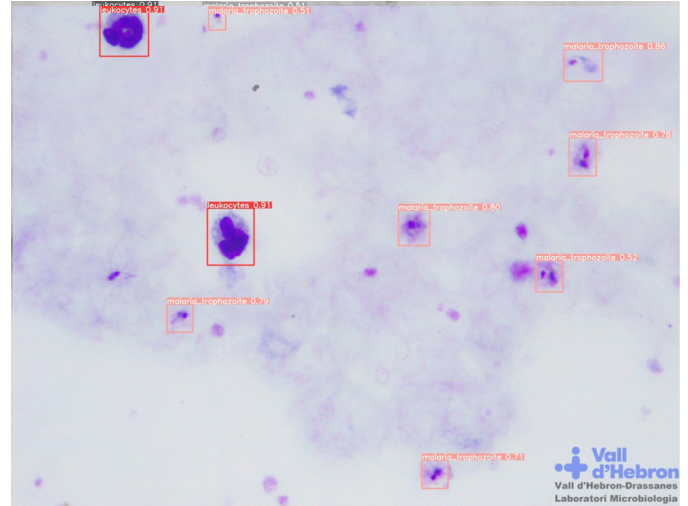
parásitos de *Plasmodium* en muestras de gota gruesa teñidas con Giemsa, como para la detección de huevos de *S. haematobium* en muestras de sedimento urinario; la red neuronal YOLOv5x es la óptima para nuestra base de datos. El entrenamiento de YOLOv5x demostró valores de entre 90-99% de precisión para los dos procesos de diagnóstico.

En las Figuras 2 y 3 se muestran imágenes representativas de las detecciones de parásitos de *Plasmodium* y huevos de *S. haematobium* de las redes neuronales YOLOv5x.

Figura 2. Detección de huevos de *S. haematobium* mediante la red neuronal YOLOv5x en una muestra de sedimento urinario. Magnificación 100x (10x objetivo, 10x ocular).

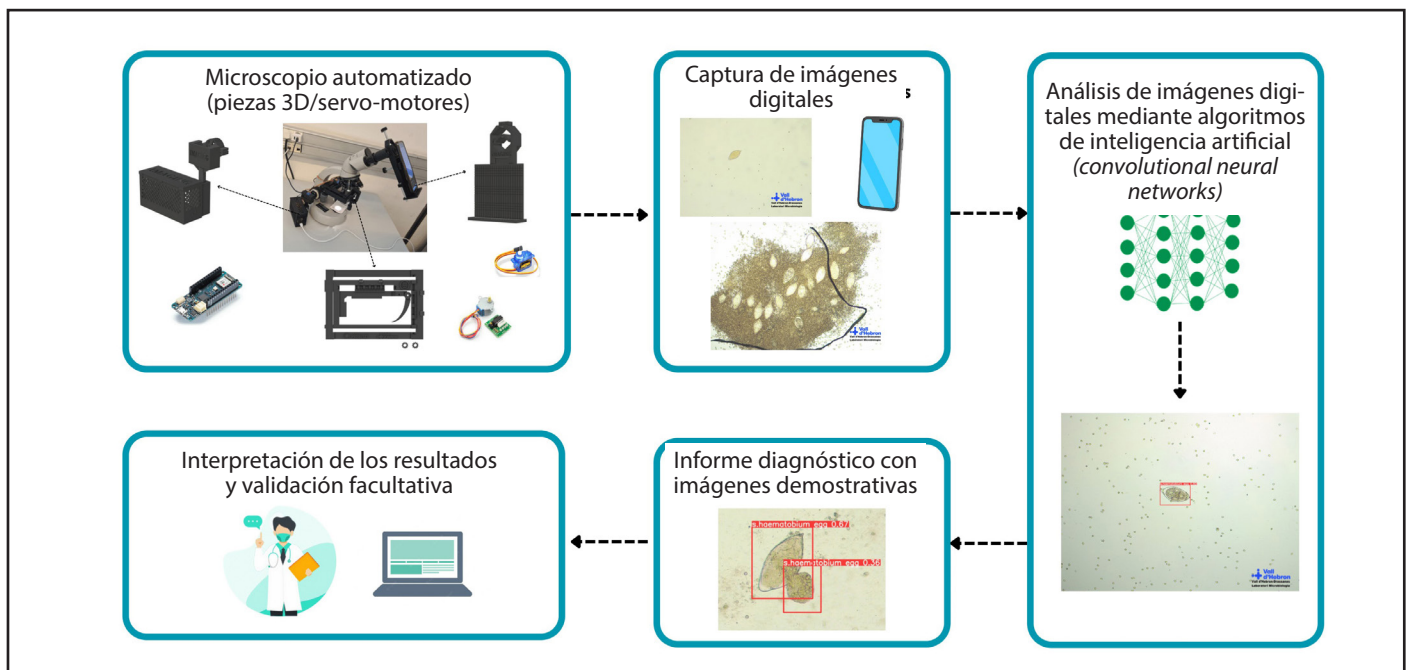


Figure 3. Detección de parásitos de Plasmodium y leucocitos mediante la red neuronal YOLOv5x en una muestra de una gota de sangre. Magnificación 1000x (100x objetivo aceite de inmersión, 10x ocular).



También se entrenaron las redes neuronales binarias MobileNetv3Large, EfficientNetv2 y NasNetLarge, y se realizó un estudio comparativo de su rendimiento. Los resultados demuestran que el mejor modelo de red neuronal para la detección de eritrocitos y leucocitos en imágenes de muestras de sedimento urinario es NasNetLarge, con valores de precisión superiores al 85%.

Figura 4. Representación gráfica del algoritmo diagnóstico en un laboratorio de microbiología clínica. Mediante el uso del microscopio óptico robotizado de bajo coste y la aplicación de dispositivo móvil con los modelos de redes neuronales integrados se propone automatizar el rastreo e interpretación de la muestra.



Algoritmo diagnóstico del sistema

El sistema de diagnóstico, mediante la aplicación de dispositivo móvil, es capaz de guiar los movimientos del microscopio robotizado de bajo coste y analizar las imágenes mediante los modelos pre-entrenados de redes neuronales. Todo el sistema está integrado en la aplicación, y en caso de que se requiera se puede utilizar un ordenador para mejorar el rendimiento computacional. Se ha diseñado un algoritmo diagnóstico para dar soporte a la microscopía convencional y complementar a las técnicas ya existentes, como los test antigénicos de diagnóstico rápido. El funcionamiento del sistema de diagnóstico está representado en la Figura 4. En la prueba piloto realizada en Barcelona un 89% de los diagnósticos son correctos. La mejora de los protocolos debe permitir aumentar este porcentaje.

Discusión

La OMS estimaba que en 2.000 hubo 243 millones de casos de malaria y 839.000 muertes en el mundo. Esta cifra no ha variado significativamente a lo largo de los años, la OMS estima que en 2022 hubo 249 millones de casos y 608.000 muertes a causa de la enfermedad. El aumento de la población nos permite entender que a pesar de que el número de casos se ha mantenido o aumentado la incidencia ha bajado, aun así el resultado globalmente muestra un fracaso en el esfuerzo por controlar la epidemia⁹. Probablemente conseguir la implicación de las comunidades en la protección de la salud, y la proximidad y accesibilidad (física y económica) a los servicios de salud con la presencia de personal formado son los verdaderos retos para encauzar la situación. Una asistencia primaria de calidad es imprescindible para cambiar esta dinámica en la malaria y en otras enfermedades como la tuberculosis. La tecnología de bajo coste y sostenible como la presentada en este artículo son un ejemplo de estrategias en esta dirección. Es necesario líneas de investigación científica y tecnológica para el desarrollo humano pensando en fortalecer la asistencia primaria, desde facilitar diagnósticos hasta facilitar la gestión de la información.

La OMS promueve el uso de test rápidos y de la microscopía como técnicas para el diagnóstico de la malaria, siendo la observación de gotas gruesas y extensiones el "gold standard". Los test rápidos son una buena opción, si se dispone de ellos, mientras que la microscopía no requiere suministros regulares ni apenas implica costes materiales. Por otro lado los test rápidos pueden causar falsos negativos^{10,11}, en estos casos, si la sospecha de malaria es clara la microscopía es una técnica requerida. Los falsos negativos por microscopía se pueden reducir reforzando la

formación en microscopía o mejorando progresivamente el uso de sistemas como el presentado en este trabajo.

Sería un grave error que la introducción de sistemas de diagnóstico automático como el presentado significase la desaparición de microscopistas en los centros de diagnóstico. Al contrario, es estratégico aprovechar las herramientas tecnológicas para facilitar la formación de nuevos microscopistas y para reforzar la formación de los microscopistas existentes. Desarrollar material formativo con esta finalidad es uno de los objetivos de trabajo de nuestro grupo interdisciplinario de investigación.

La metodología utilizada puede extenderse a otros hemoparásitos u otros parásitos de heces u orina. Actualmente ya tenemos desarrollado el sistema para el diagnóstico de la esquistosomiasis.

Complementariamente al sistema automático de diagnóstico hay otros retos que nos planteamos trabajar como equipo interdisciplinario de investigación:

- Recoger imágenes de otros hemoparásitos para poder entrenar redes neuronales para su identificación. Para conseguir este objetivo debemos mejorar las redes actuales para poder detectar con seguridad los componentes que encontramos en una muestra de sangre normal, y por tanto detectar los elementos no identificados, que podrán ser posteriormente identificados por los especialistas, y de esta forma con un esfuerzo pequeño ir recogiendo muestras de otros parásitos. Esto puede ser una buena estrategia para recoger imágenes de las que no se tienen colecciones digitalizadas, por ejemplo, muestras de enfermedad de Chagas aguda.
- Desarrollar un sistema de geolocalización de casos, junto con un sistema de alerta para detectar cuando en un determinado laboratorio se está haciendo frente a un brote epidémico no esperable. Esta herramienta puede ser útil para los sistemas de salud, y debería incluir los casos detectados por microscopía y por test rápidos.

El trabajo presentado en este artículo es un buen ejemplo de lo que debe ser un programa de investigación para el desarrollo humano. Un trabajo que debe ser científica y tecnológicamente indiscutible⁶⁻⁸, un trabajo que debe tener como meta a las comunidades que sufren enfermedades como la malaria, y un trabajo realizado con una mirada hacia el futuro pensando en incorporar nuevas herramientas y estrategias. En la metodología presentada la inteligencia artificial (IA) es solo una herramienta, siendo obvia la necesidad de mantener personas formadas para poder atender a los pacientes. Realmente la proximidad y accesibilidad de los sistemas de salud es más importante que los métodos de diagnóstico y tratamiento, para ello el personal sanitario es absolutamente insustituible, la IA debe facilitar la relación con el paciente, no alejarlo.

En el contexto de cooperación para el desarrollo, todo el sistema será de dominio público, nuestra voluntad, como equipo de trabajo, es ayudar a su implantación a las autoridades sanitarias que lo deseen. El sistema propuesto se puede implantar en cualquier país, probablemente un reto a afrontar es la formación de técnicos (impresión 3D, instalación de piezas y componentes electrónicos, gestión de software) que puedan dar soporte a diferentes laboratorios.

Agradecimientos

A la Dra. Dolors Canadell por facilitarnos las muestras del Hospital Saint John of God (Lunsar, Sierra Leona).

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Bibliografía

- Gómez J, Morais P, Claret M, Badia P. Transformando realidades: 10 años de experiência em participação comunitária em saúde no parque nacional do jaú - Resex. *Enf Emerg*. 2011;13(1):11-5.
- Prat JGI, Morais P, Claret M, Badia P, Fialho RR, Albajar-Vinas P, et al. Community-based approaches for malaria case management in remote communities in the brazilian amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1-10. Doi: 10.1590/0037-8682-0048-2020
- Nacional P, Unini R. Parque Nacional do Jaú e Resex do Rio Unini. Combatendo a Malária no Parque Nacional do Jaú e Resex do Rio Unini. Disponible en: https://barcelonaprosics.wordpress.com/wp-content/uploads/2012/04/libro_malaria_baixa2.pdf
- Oliveira AD de. MalariaApp: Um Sistema de Baixo Custo para Diagnostico de Malaria em Laminas de Esfregaco Sanguineo usando Dispositivos Moveis. Univ Fed do Rio Gd do Norte. 2017. Disponible en: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/29654>
- Oliveira AD, Prats C, Espasa M, Serrat FZ, Sales CM, Silgado A, et al. The malaria system microapp: A new, mobile device-based tool for malaria diagnosis. *JMIR Res Protoc*. 2017;6(4):1-12. Doi: 10.2196/resprot.6758
- Rubio Maturana C, Dantas de Oliveira A, Nadal S, Zarzuela Serrat F, Sulleiro E, Ruiz E, et al. iMAGING: a novel automated system for malaria diagnosis by using artificial intelligence tools and a universal low-cost robotized microscope. *Front Microbiol* 2023;14:1240936. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1240936>
- Maturana CR, de Oliveira AD, Nadal S BB, Zarzuela FS, Espasa MS, Sulleiro E BM, et al. Advances and challenges in automated malaria diagnosis using digital microscopy imaging with artificial intelligence tools: A review. *Front. Microbiol*. 2022;13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1006659>
- de Oliveira AD, Maturana CR, Zarzuela FS, Carvalho BM, Sulleiro S, Prats C, et al. Development of a low-cost robotized 3D-prototype for automated optical microscopy diagnosis: An open-source system. *Plos One* (2024). Accepted
- Organization WH. World malaria report 2023 [Internet]. 2023. 283 p. Disponible en: <https://www.wipo.int/amc/en/mediation/%0Ahttps://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
- Berzosa P, De Lucio A, Romay-Barja M, Herrador Z, González V, García L, et al. Comparison of three diagnostic methods (microscopy, RDT, and PCR) for the detection of malaria parasites in representative samples from Equatorial Guinea. *Malar J*. 2018;17:333. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2481-4>
- Perez-Ugarte A, Maturana CR, Silgado A, Serrat FZ, Goterris L, Paredes-Carmona F, et al. Unexpected false-negative result in a traveller's malaria diagnosis. *J Travel Med*. 2022;1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jtm/taac124>