



COMUNICACIÓN BREVE

Microscopía con teléfonos celulares: potencialidades para investigaciones biológicas

Smartphone microscopy: potentials for biological researches

Dennis Denis¹ *, Daryl D. Cruz Flores² , Yarelys Ferrer-Sánchez³ , Fermín L. Felipe Tamé⁴ 

1 Facultad de Biología, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba.

2 Centro de Investigación en Biodiversidad y Conservación, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.

3 Universidad Técnica Estatal de Quevedo, Quevedo-Los Ríos-Ecuador, Ecuador.

4 Jardín Botánico Nacional, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia:
dda@fbio.uh.cu

Los teléfonos celulares ya forman parte de la vida diaria de más de 3,5 billones de personas (Statista, 2020). En ellos se combina un conjunto de servicios análogos a los de una computadora portable con una pequeña pantalla de alta resolución y a los de una cámara digital potente, además de una amplia gama de sensores remotos y la capacidad de conectarse a internet y a otros equipos. Todo en un paquete tecnológico que evoluciona de forma constante, conjuntamente con un universo de aplicaciones asociadas (Lane *et al.*, 2010; Teacher *et al.*, 2013; Wicks *et al.*, 2018).

En especial, las cámaras fotográficas de los celulares en la última década se han desarrollado de forma exponencial, duplicándose cada dos años los megapíxeles, así como la potencia de cálculo disponible por dólar (siguiendo la ley de Moore) que también ha aumentado en un factor de 10 cada cuatro años (AI *Timelines*, 2017). Desde el primer Samsung en el año 2000 con una cámara de 0,35 megapíxeles, capaz de tomar 20 fotos, a la actualidad, se ha desarrollado una carrera para el logro de cámaras de mayor potencia y eficiencia, hasta los modelos actuales con cinco cámaras integradas sincronizadas de hasta 16 lentes, que trabajan juntas para producir fotografías extremadamente detalladas.

El uso de las cámaras de los celulares se ha extendido a fotos más especializadas con aditamentos acoplados y a aplicaciones con un fuerte impacto científico (Geng *et al.*, 2017; Kwon y Park, 2017) de las cuales, aun relativamente poco conocidas, está la microscopía portable. En esta comunicación se busca divulgar las potencialidades de los teléfonos inteligentes como una alternativa a este importante instrumento en el trabajo de un biólogo, sobre todo en condiciones de campo o cuando hay limitaciones de equipamiento.

Recibido: 2020-10-02

Aceptado: 2021-05-31

La microscopía óptica moderna ha evolucionado a formas avanzadas como el contraste de fase, campo oscuro, fluorescencia y métodos de súper resolución, pero el principio básico general es el mismo: composiciones de lentes ópticas. Todos estos microscopios se basan en la combinación de un objetivo de alto poder y baja distancia focal apareado con un ocular de larga distancia focal y baja potencia (Wicks *et al.*, 2018). La microscopía basada en celulares no es un concepto nuevo y existen numerosos estudios que

han desarrollado o aplicado estos principios. Para ello se han utilizado dos enfoques: el empleo de microscopios externos conectados al teléfono o la adición de aditamentos externos a la cámara integrada para incrementar su capacidad de magnificación y resolución (Dendere *et al.*, 2015) (Fig. 1). Rather *et al.* (2019) demostraron el valor de un microscopio de campo, relativamente económico, acoplado a un celular para documentar estudios de biodiversidad o conducta en organismos muy pequeños (Fig. 1B).



Figura 1. A) Muestra de adaptadores de teléfonos celulares para microscopios; B) microscopio portable conectable a dispositivos móviles: 1) microscopio USB, 2) uso en el campo, 3 y 4) muestra de imágenes (tomado de Rather *et al.*, 2019) y C) Ludoscopio: 1) Vista del dispositivo ensamblado y 2) pantalla del teléfono con la aplicación del juego (tomado de Kim *et al.*, 2016).

Figure 1. A) Samples of smartphone adapters for microscopes; B) portable microscope connectable to mobile devices: 1) USB digital microscope, 2) field use, 3 and 4) image samples (from Rather *et al.*, 2019) and c) Ludoscope: 1) view of the assembled device and 2) smartphone screen with the game app (from Kim *et al.*, 2016).

Sin embargo, la microscopía basada en las propias cámaras de los celulares es una variante más económica que está teniendo un impacto importante en diagnósticos médicos en zonas rurales o de bajos recursos económicos (Kim *et al.*, 2015; Pfeila *et al.*, 2018) y tiene grandes potencialidades en la investigación en el campo. Complementar los estudios de biodiversidad con fotos y videos de campo es práctica común (Sonnentag *et al.*, 2012; Peres, 2017) pero en organismos muy pequeños se está limitado logísticamente por el costo de las lentes macro de las cámaras convencionales necesarias para lograr tales aumentos (Grand *et al.*, 2007; Moore *et al.*, 2014; Charles, 2018; Hughey *et al.*, 2018). Desde hace menos de una década se han comenzado a desarrollar alternativas con

un balance costo – eficiencia muy favorables, basadas en las cámaras de los teléfonos inteligentes.

Kim *et al.* (2016) diseñaron para un contexto educativo un microscopio montado con un celular que llamaron *Ludoscopia* (Fig. 1C). Este requería tan solo algunas piezas obtenidas en una impresora 3D y un ocular de microscopio óptico (Fig. 1C-1), para lograr aumentos con una resolución de 4,4 μm . Desarrollaron, además, una aplicación en forma de campo de juego para que los niños investigaran las respuestas de *Euglena viridis* a fuentes de luz desde diferentes direcciones (Fig. 2C-2) con lo cual estimularon la exploración de organismos microscópicos y el aprendizaje en los niños.

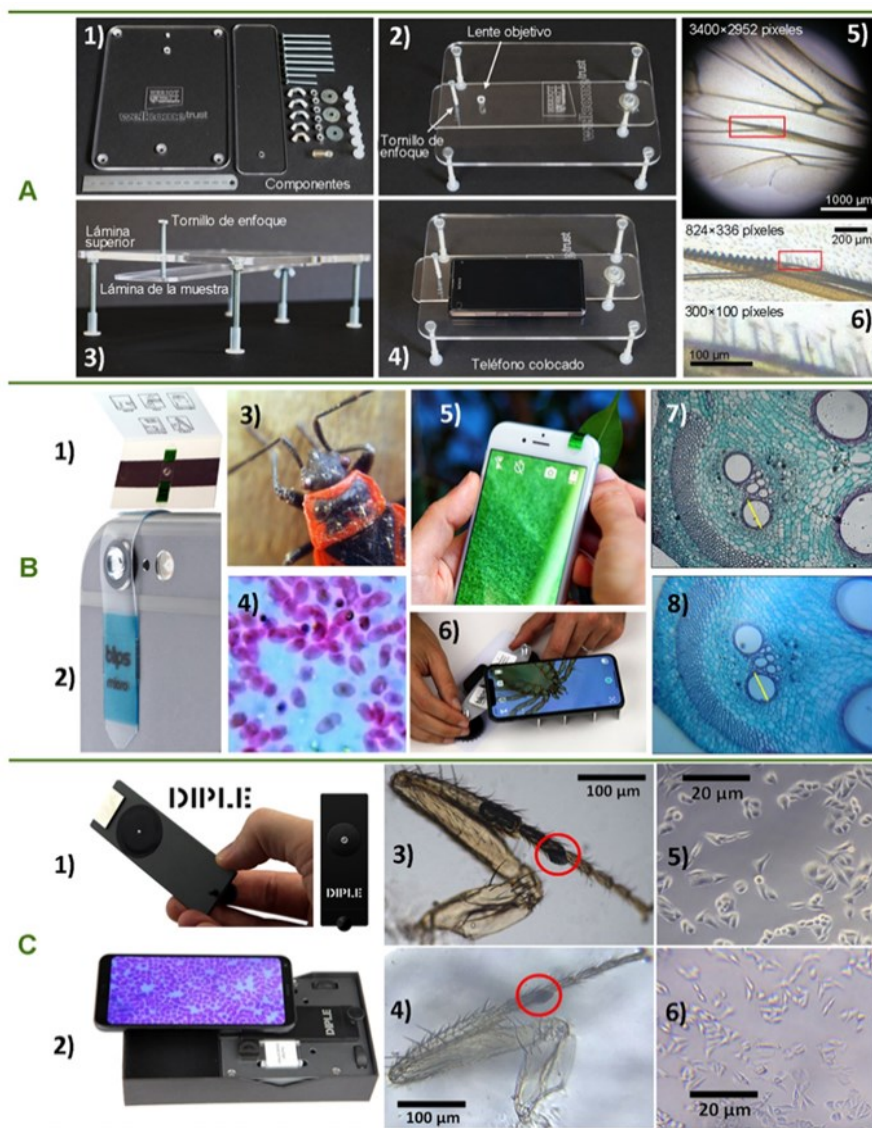


Figura 2. Muestras de aditamentos para microscopía portable basada en teléfonos celulares. A) Dispositivo diseñado por Wicks *et al.* (2018) para el programa *EnLightenment* en Escocia, 1) Componentes aislados, 2) Dispositivo armado, 3) Vista lateral, 4) Dispositivo con el teléfono ya colocado, 5) Ala de insecto observada a mínimo aumento y 6) aumentos sucesivos con el zoom del teléfono. B) Lentes *Blips*, 1) tarjeta donde se comercializan, 2) Lente colocada en el celular, 3) y 4) Muestras de fotos tomadas, 5) y 6) Uso del dispositivo en mano y con una base, y comparación de una muestra de tejido vegetal observado con un microscopio óptico tradicional (7) y con el lente del celular (8). C) Dispositivo *Diple*: 1) Muestra del dispositivo, 2) forma de uso sobre una base, y comparación de muestras biológicas con un microscopio óptico tradicional (3 y 5) y con el teléfono celular (4 y 6).

Figure 2. Samples of devices and additive for smartphone-based microscopy. A) Device designed by Wicks *et al.* (2018) for the *EnLightenment* environmental program in Scotland, 1) isolated components, 2) ensembled device, 3) lateral view, 4) device with the smartphone in position, 5) Insect wing at minimum augmentation and 6) successive zooming using smartphone. B) *Blips* lens, 1) Commercialization card, 2) lens placed on the smartphone, 3) and 4) samples of pictures with the device, 5) handheld and (6) static use, and comparison of the same sample of vegetal tissue observed with a traditional laboratory optic microscope (7) and with the smartphone using the lens (8). C) *Diple* device, 1) View and size of the device, 2) manner of use with a fixed base, and comparison of two biological samples with a traditional optic microscope (3 and 5) and with the smartphone device (4 and 6).

Wicks *et al.* (2018) también desarrollaron un microscopio muy simple, efectivo y barato a partir de celulares para uso público y educativo (Fig. 2B). Este dispositivo, con simples placas transparentes, una lente esférica y un sistema de enfoque basado en un tornillo simple, tuvo una resolución de varios micrones a una distancia de trabajo de 3 mm y por tanto es capaz de observar células y estructuras intracelulares. Con un costo por unidad de apenas 5 USD, este microscopio fue la base de un programa ambiental de ciencia ciudadana llamado *EnLightenment* en Escocia.

La limitación principal en estos equipos está dada por la selección de la lente y su comportamiento óptico. En la microscopía el principal parámetro no es la magnificación, que incluso puede ser desventajosa ya que reduce el campo de visión y lleva a calidades degradadas de las imágenes. Los parámetros clave para maximizar la calidad de las fotomicrografías son la resolución óptica y la capacidad de muestrear la imagen, que con una adecuada tasa señal-ruido permiten distinguir estructuras pequeñas y es lo que se conoce como muestreo de Nyquist (Bolte y Cordelières, 2006). En microscopios tradicionales la resolución es dictada por la lente objetivo, según el criterio de Rayleigh, que relaciona la resolución con la longitud de onda de la luz empleada y la apertura numérica (AN) (o potencia) del lente objetivo (Bolte y Cordelières, 2006).

En microscopios profesionales, la AN es típicamente entre 0,8 – 1,4 y la resolución, con luz visible, está entre 350 – 200 nm, facilitada por medios de inmersión de alto índice de refracción y objetivos multicomponentes complejos que minimizan las aberraciones. Las lentes esféricas simples típicamente tienen AN entre 0,1 y 0,8 y ofrecen resoluciones teóricas de 3 μm – 350 μm (Wicks *et al.*, 2018). Sin embargo, aunque son muy baratas, estas pueden tener aberraciones esféricas y cromáticas fuertes, además de que también tienen como desventaja que con la curvatura disminuye la distancia focal, se reduce la distancia de trabajo (separación entre lente y muestra) y aumenta la sensibilidad del foco, haciéndose difícil fijar imágenes precisas para fotografiar. También por esta razón, las muestras tienen que ser o estar perfectamente planas (Wicks *et al.*, 2018).

En el mercado existen pequeñas lentes de polímeros transparentes que se acoplan a la cámara frontal con una pequeña cinta adhesiva (como las lentes BLIPS, desarrolladas por la empresa italiana *Smart Micro-Optics*, <http://www.smartmicrooptics.com>) que

tienen un costo mínimo de 9,11 USD con las cuales se pueden lograr aumentos comparables al de un microscopio óptico tradicional con objetivo de 10x (Fig. 2B). Si la cámara, que actúa como lente ocular, tiene una magnificación integrada de 10x se puede lograr un aumento total de 100x (y con zoom digital aumenta hasta 150x). Con esta magnificación, pueden tomarse imágenes de 1360 \times 1080 píxeles de objetos de tamaños menores de 1 mm.

En el año 2020 esta misma empresa comenzó a comercializar *Diple*, un dispositivo portable con un costo mínimo de 39 USD que, asociado al celular, permite aumentos de 1000x sin pixelado y ver detalles de menos de 1 μm de tamaño (Fig. 2D). La calidad final de las fotomicrografías dependerá de la óptica utilizada, la resolución de la cámara, la fuente de luz empleada y la preparación de la muestra. Aunque las imágenes obtenidas con celulares no son comparables a la de microscopios profesionales en nitidez, por las diferencias en iluminación y pequeñas aberraciones ópticas, pero a pesar de las limitantes estos instrumentos son versátiles, tienen un amplio rango de usos y son suficientes para muchos usos profesionales y en condiciones de campo.

En medicina la microscopía basada en celulares tiene amplia aplicabilidad ya que muchas enfermedades se diagnostican por exámenes microscópicos estándares (infecciones, malaria, tuberculosis, diarreas). Un dispositivo para detectar malaria con polarización óptica (MOPID) logró resultados comparables con los exámenes de laboratorio (Priye *et al.*, 2017). Banik *et al.* (2020) desarrollaron y probaron un microscopio portable con lentes *BLIPS* para estas aplicaciones médicas y compararon las imágenes que se obtienen con las de microscopios tradicionales. Con el dispositivo que utilizaron pudieron llegar a visualizar una única célula sanguínea, que tiene cerca de 8 μm de tamaño.

Un microscopio ensamblado a un teléfono inteligente fue empleado para identificar células sanguíneas infectadas con *Plasmodium falciparum* y muestras de saliva infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*, a través de una combinación de enfoques de campo brillante y fluorescencia (Breslauer *et al.*, 2009) en lugares donde los equipos de microscopía son escasos (Fig. 3). Asociados a teléfonos, se han desarrollado también sistemas de microscopía de fluorescencia, de campo oscuro y de campo brillante (Contreras-Naranjo *et al.*, 2016). Zhu *et al.* (2020) desarrollan un modelo de microscopio de epifluorescencia basado en te-

léfonos inteligentes para observar tejidos frescos con resolución y campo de visión similar al de equipos utilizados en el laboratorio ($0,57\ \mu\text{m}$ y áreas de más de $500\ \mu\text{m}$).

Avances significativos se han realizado en los algoritmos para el perfeccionamiento de estos sistemas móviles con los métodos analíticos más modernos

(Zhang *et al.*, 2015; Diederich *et al.*, 2018; Rivenson *et al.*, 2018). Muestras positivas a la tuberculosis son identificadas automáticamente con *support vector machine* y *kernels* de intersección (Tapley *et al.*, 2013). La aplicación *CellScope* permite la detección rápida y precisa de cáncer oral con un sistema de aprendizaje profundo basado en la nube (Skandarajah *et al.*, 2017).

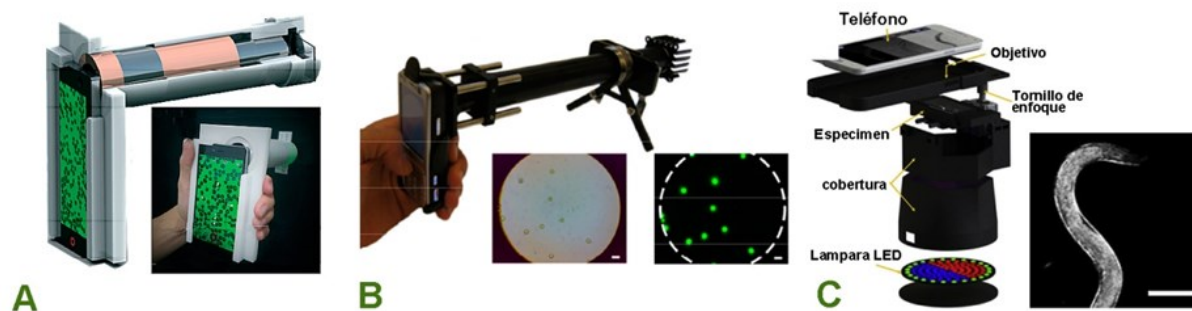


Figura 3. Aditamentos externos para microscopía portable especializada basada en teléfonos celulares. A) Microscopio de fase cuantitativa (Meng *et al.*, 2017), B) Microscopio de fluorescencia (Breslauer *et al.*, 2009) y C) Microscopio de campo oscuro (tomado de Zhu *et al.*, 2020).

Figure 3. External devices used for specialized smartphone-based microscopy. A) Quantitative Phase Microscope (Meng *et al.*, 2017), B) Fluorescence Microscope (Breslauer *et al.*, 2009) and C) Dark-field Microscope (from Zhu *et al.*, 2020).

La imagenología basada en celulares, con o sin aditamentos adicionales, aunque no alcanza a los equipos especializados en términos de calidad y resolución, pueden tener un amplio rango de usos en condiciones de campo, o en ausencia de otro equipamiento. También posee otros inconvenientes como que el pequeño tamaño de las pantallas limita la cantidad de información que se puede visualizar en cada momento, además de que puede ser una molestia para personas con dificultades visuales. Otra dificultad está dada por la gran diversidad y diferencias entre los numerosos modelos de teléfonos que existen o el hecho de que son pocas las empresas comercializadoras de dichos aditamentos a nivel mundial. Sin embargo, el hecho de que sean alternativas tan económicas permite su uso en sitios donde hay poca disponibilidad de las tecnologías ideales, así como en las actividades docentes, donde se requieren grandes cantidades de instrumentos para el empleo personal de los estudiantes.

La miniaturización y la movilidad es una de las líneas más fuertes en las nuevas tecnologías electrónicas. El desarrollo en los últimos años de los teléfonos inteligentes y su nivel sin precedentes de penetración

en toda la sociedad ha resultado en un campo de inversión muy atractivo, donde las innovaciones se suceden a muy alta velocidad. Su utilización en la actividad científica también está incrementándose de forma exponencial (Denis *et al.*, 2021). Sin duda, la microscopía auxiliada con dispositivos móviles continuará dando nuevas sorpresas en un futuro no tan lejano.

LITERATURA CITADA

- AI Timelines (2017). AI Impacts: <https://aiimpacts.org/recent-trend-in-the-cost-of-computing/>. Última consulta: 19 de septiembre de 2020.
- Banik, S., K.K. Mahato, A. Antonini y N. Mazumder (2020). Development and characterization of portable smartphone-based imaging device. *Microsc. Res. Tech.* 1–9
- Bolte, S. y F. P. Cordelières (2006). A guided tour into subcellular colocalization analysis in light microscopy. *J. Microsc.* 224(3): 213 - 232.
- Breslauer, D. N., R. N. Maamari, N. A. Switz, W. A. Lam *et al.* (2009). Mobile phone based clinical microscopy for global health applications. *PLoS ONE* 4: e6320.
- Charles, D. (2018). *Wildlife photography: White wonders*. Photography. 36–44.
- Contreras-Naranjo, J. C., Q. Wei y A. Ozcan (2016). Mobile phone-based microscopy, sensing and diagnostics. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* 22: 7100414

- Dendere, R., N. Myburg y T. S. Douglas (2015). A review of cellphone microscopy for disease detection. *J. Microsc.* 260(3):248–259
- Denis, D., D. D. Cruz, Y. Ferrer-Sánchez y F. L. Felipe (2021). Potencialidades de los celulares inteligentes para investigaciones biológicas. Parte 1: Sensores integrados. *Rev. Jardín Bot. Nac.* 42: 77-91.
- Diederich, B., R. Wartmann, H. Schadwinkel y R. Heintzmann (2018). Using machine-learning to optimize phase contrast in a low-cost cellphone microscope. *PLoS One.* 13(3):e0192937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192937>.
- Geng, Z., X. Zhang, Z. Fan, X. Liv *et al.* (2017). Recent progress in optical biosensors based on smartphone platforms. *Sensors.* 172449. <https://doi.org/10.3390/s17112449>.
- Grand, J., M. P. Cummings, T. G. Rebelo, T. H. Ricketts *et al.* (2007). Biased data reduce efficiency and effectiveness of conservation reserve networks. *Ecol. Lett.* 10: 364–374.
- Hughey, L.F., A. H. Hein, A. Strandburg-Peshkin y F. H. Jensen (2018). Challenges and solutions for studying collective animal behaviour in the wild. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 373 (1746):20170005. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0005>.
- Kim J. H., H. G. Joo, T. H. Kim y Y. G. Ju (2015). A smartphone-based fluorescence microscope utilizing an external phone camera lens module. *BioChip Journal.* 9: 285-292.
- Kim, H., L. C. Gerber, D. Chiu, S. A. Lee *et al.* (2016). LudusScope: accessible interactive smartphone microscopy for life-science education. *PLoS ONE* 11(10): e0162602. [doi:10.1371/journal.pone.0162602](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162602)
- Kwon, O. y T. Park (2017). Applications of smartphone cameras in agriculture, environment, and food: a review. *J. Biosystems Eng.* 42(4): 330-338.
- Lane, N.D., E. Miluzzo, H. Lu, D. Peebles *et al.* (2010). A Survey of Mobile Phone Sensing. *IEEE Commun. Mag.* 140-150
- Meng, X., H. Huang, K. Yan, X. Tian *et al.* (2017). Smartphone based hand-held quantitative phase microscope using the transport of intensity equation method. *Lab Chip* 17(1): 104-109
- Moore A.L., M. A. McCarthy, K.M. Parris y J.L. Moore (2014). The optimal number of surveys when detectability varies. *PLoS One.* 9:e115345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115345>.
- Peres M. (2017). Basic laboratory photography methods: Close-up photography, photomacrography, and stereomicroscopy. En: *Laboratory imaging y photography.* United Kingdom: Routledge. p. 141–156.
- Pfeila J., L. N. Dangelata, M. Frohmea y K. Schulzeb (2018). Smartphone based mobile microscopy for diagnostics. *J. Cell. Biotech.* 4:57–65
- Priye, A., S. W. Bird, Y. K. Light, C. S. Ball *et al.* (2017). A smartphone-based diagnostic platform for rapid detection of Zika, chikungunya, and dengue viruses. *Sci. Rep.* 7(3): 1–11.
- Rather, Z.A., A. A. Khuroo, A.R. Dar y T.U.H. Dar (2019). Smartphone-integrated field microscopy (SPFM): a low-cost and portable tool to study live biological specimens in the wild. *Plant Biosystems.* DOI: 10.1080/11263504.2019.1686081
- Rivenson, Y., H. C. Koydemir, H. Wang, Z. Wei, *et al.* (2018). Deep learning enhanced mobile-phone microscopy. *ACS Photonics.* 5: 2354–2364.
- Skandarajah, A., S. P. Sunny, P. Gurpur, C. D. Reber, *et al.* (2017). Mobile microscopy as a screening tool for oral cancer in India: A pilot study. *PLoS ONE.* 12(11): 1–20.
- Sonnentag, O., K. Hufkens, C. Teshera-Sterne, A. M. Young, *et al.* (2012). Digital repeat photography for phenological research in forest ecosystems. *AFM.* 152: 159–177.
- Statista (2020) <http://www.statista.com>. Último acceso: septiembre 2020
- Tapley, A., N. Switz, C. Reber, J. L. Davis, *et al.* (2013). Mobile digital fluorescence microscopy for diagnosis of tuberculosis. *J. Clinical Microb.* 51(6): 1774–1778.
- Teacher, A. G. F., D. J. Griffiths, D.J. Hodgson y R. Inger (2013). Smartphones in ecology and evolution: a guide for the apprehensive. *Ecol. Evol.* 3(16): 5268–5278
- Wicks, L.C., G. S. Cairns, J. Melnyk, S. Bryce *et al.* (2018). En-Lightenment: High resolution smartphone microscopy as an educational and public engagement platform. *Wellcome Open Research* 2018. 2:107. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.12841.2>
- Zhang, Y., A. Greenbaum, W. Luo, y A. Ozcan (2015). Wide-field pathology imaging using on-chip microscopy. *Virchows Archiv.* 467(1): 3–7.
- Zhu, W., C. Gong, N. Kulkarni, C. D. Nguyen *et al.* (2020). Smartphone-based microscopes. Cap. 9. En: *Smartphone Based Medical Diagnostics.* Elsevier, pp: 159-175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817044-1.00009-0>
- Zhu, W., G. Pirovano, P. O'neal, C. Gong, *et al.* (2020). Smartphone epifluorescence microscopy for cellular imaging of fresh tissue in low-resource settings. *Biomed. Opt. Express.* 11(1): 89-98.

