INSTITUTO TECNOLÓGICO DE BUENOS AIRES – ITBA

ESCUELA DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA

Dispositivo para Detección de Autismo Mediante Mediciones Pupilares

AUTOR/ES: Alanis, Manuela (Leg. Nº 54237)

Puig Insua, Micaela (Leg. Nº 54347)

PROFESOR RESPONSABLE O TUTOR/ES: Tablón, Alberto Jorge

TRABAJO FINAL PRESENTADO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE BIOINGENIERO

BUENOS AIRES

PRIMER CUATRIMESTRE, 2019

Resumen

El tema del presente proyecto es el diseño y la implementación de un dispositivo que, mediante mediciones pupilares, sea capaz de generar una primera detección del trastorno del espectro autista (TEA).

Según estudios realizados en 2016 por el CDC (Center for Disease Control and Prevention) uno de cada 59 niños se encuentra dentro del espectro del trastorno autista [1]. Por el momento el diagnóstico sigue siendo clínico, es decir, combina una entrevista a los padres (por ej: ADI.R, 3Di, SRS, etc) y una observación del niño (ADOS, CARS, etc). Pero para lograr un diagnóstico temprano se requiere que haya una detección temprana, la cual se realiza en la actualidad mediante cuestionarios de *screening* (ver M-CHAT-R/F ubicado en el **Apéndice A**). Lamentablemente este método no es eficiente ni universal, lo que lleva a una demora en el diagnóstico. Además, muchas veces los síntomas significativos aparecen luego de que se produjeran cambios neurofisiológicos. Por lo que un dispositivo con la capacidad de brindar una primera confirmación/indicación de sospecha de TEA es un gran aporte a la sociedad.

Para la implementación de dicho dispositivo se comenzó por entrevistar a pediatras, neurólogos, terapistas ocupacionales, psicólogos y padres para adentrarnos en la problemática del autismo. Una vez realizadas las entrevistas se diseñó el dispositivo, tomando en consideración las distintas alternativas de hardware existentes. Luego se desarrolló el programa utilizando los lenguajes de programación MATLAB y Python.

El dispositivo consiste en una Raspberry Pi que estimula mediante un LED verde la pupila del sujeto y filma su reacción con una cámara en el espectro infrarrojo. Una vez obtenidos los videos estos se procesan en una computadora, adquiriendo los parámetros que son utilizados en la clasificación para identificar si un sujeto, presuntamente neurotípico, tiene riesgo de tener condiciones del espectro autista.

Se llevaron adelante pruebas en 14 sujetos neurotípicos de entre 23 y 33 años de edad, y los resultados fueron consistentes con los encontrados en la bibliografía de referencia, avalando así la eficacia del dispositivo para medir los parámetros de interés.

malanis@itba.edu.ar

mpuigins@itba.edu.ar

Agradecimientos

Queremos agradecer en primer lugar a nuestro tutor, Alberto Jorge Tablón, por su acompañamiento y dedicación durante todo el desarrollo del proyecto. También queremos agradecer a nuestras familias por su apoyo incondicional.

A su vez queremos aprovechar esta ocasión para reconocer a todos los profesionales que nos aconsejaron y guiaron en esta tarea, entre los que se encuentran Monica Belottini, Elizabeth Bailmer, Carina Barreto, Jorge Lepporati, Federico Milano, Antonio Quintero Rincón, Guillermo Varone, Alan Balfour y Leandro Rodriguez.

Además, si bien las pruebas finales se realizaron en 14 personas, antes se realizaron muchas otras, y nos parece importante destacar a todas aquellas personas que participaron de las mismas. Por lo que gracias Agustina Gonzalez, Agustina Thibaud, Antonio Quintero, Brian Horowicz, Camila Gomez Duval, Cecilia Argibay, Clara Cardini, Constanza Molina, Daniel García, Félix Alanis, Francisco Gil, Franco Chiesa, Franco Vernazza, Gloria Salgado, Ignacio Guadagnini, Irina Marzioni, Juan Ignacio Pardal, Leonardo Armando Simesesn, Luciana Vartabedian, Maia Wawrysczuk, Marcos Puig Insua, María Inés Rodriguez Puig, Martina Puig Insua, Matias Puig Insua, Matias Rohleder, Matías Zazzali, Maxi Castillo, Milagros Piacenza, Nadia Bujan, Nestor Pane, Paulina Dagnino, Pilar Villar, Rocío Llorens, Santiago Bianchi, Sebastián Puig, Simon Guadagnini, Sofía Sundblad, Tomás Plibersek, Valeria Mosquera, Valeria Ospital, Victoria Rocca y Victoria Welch.

ÍNDICE

Página

Definiciones **4**

Figuras **6**

Tablas **7**

1 Introducción **9**
1.1 Trastorno del Espectro Autista 9
1.1.1 Neurodiversidad en el Trastorno del Espectro Autista 13
1.1.2 Investigaciones centradas en estímulos visuales 14
1.1.3 Parámetros a utilizar 15
1.2 Anatomía y fisiología del ojo humano 16

2 Entrevistas **21**

3 Desarrollo del dispositivo **24**
3.1 Desarrollo del Hardware 24
3.1.1 Cámara de video 25
3.1.2 Raspberry Pi 27
3.1.3 Pantalla touch 27
3.1.4 Gabinete 28
3.1.5 LED 29
3.2 Desarrollo del Software 34
3.2.1 Raspberry Pi 34
3.2.2 MATLAB 35

4 Algoritmos implementados **37**
4.1 Preprocesamiento de la imagen 37
4.2 Detección de la pupila 41
4.2.1 Algoritmo de Starburst 41
4.2.2 Algoritmo de Transformada Circular de Hough 44

4.2.3 Algoritmo elegido 46
4.3 Cálculo de parámetros 48
4.4 GUIDE 51

5 Pruebas **54**
5.1 Participantes 54
5.2 Procedimiento 54
5.3 Resultados 55

6 Futuros desarrollos **59**

7 Regulación y normativa **61**
7.1 Habilitación de la empresa 61
7.2 Registro del producto 62

A M-CHART-R/F **64**

B Concurso Potenciate Tecnológico **66**

Bibliografía **69**

DEFINICIONES

AAP: Asociación Americana de Pediatría

CEA: Condiciones del Espectro Autista.

Contracción relativa (C): Variación relativa del radio de la pupila entre el r_0 y el r_{min}.

PANAACEA: Programa Argentino para Niños, Adolescentes y Adultos con Condiciones del Espectro Autista.

PLR: Reflejo Pupilar a la Luz (PLR por sus siglas en inglés).

Porcentaje de contracción ($C\%$): Porcentaje en el que varía el radio de la pupila entre el r_0 y el r_{min}, es decir $C * 100$.

Radio basal (r_0): Radio de la pupila antes de la estimulación.

Radio mínimo (r_{min}): Radio mínimo de la pupila durante la contracción.

REAL: Red Espectro Autista Latinoamérica.

SNA: Sistema Nervioso Autónomo.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TEA: Trastorno del Espectro Autista.

Tiempo de contracción (t_C): Tiempo entre que empieza la contracción y la pupila llega al mínimo radio.

Tiempo de latencia (t_L): Tiempo entre que comienza la estimulación y el principio de la contracción pupilar.

Tiempo de retorno (t_R): Tiempo entre que la pupila esta en su máxima contracción hasta que vuelve al estado basal.

FIGURAS

FIGURA **Página**

1.1 Etapas de la atención en sujetos con TEA 10
1.2 Encuesta REAL 2016 12
1.3 Ejemplo de una curva de pupilograma 15
1.4 Clasificación lineal 16
1.5 Estructura anatómica del ojo 17
1.6 Sistema visual 17
1.7 Espectro de luz visible 18
1.8 Función de la transmitancia del ojo 18
1.9 Reflejo pupilar 19

2.1 Modelos de dispositivos. 21

3.1 Dispositivo realizado 25
3.2 Cámara Kuman para Raspberry Pi 26
3.3 Raspberry Pi 3B+ 27
3.4 Pantalla Touch 27
3.5 Renders del gabinete en consultorios pediátricos 28
3.6 Curva de eficiencia luminosa espectral fotópica 30
3.7 Ángulo sólido 32
3.8 Diagrama en bloques 35

4.1 Operadores morfológicos 38
4.2 Apertura y cierre 38
4.3 Maximización del rango dinámico 39
4.4 Maximización del rango dinámico con distintos valores de Jmáx 40
4.5 Pasos del algoritmo de Starburst 41
4.6 Algoritmo de Starburt 43
4.7 Principio de Transformada de Hough 45
4.8 Transformada de Hough 45
4.9 Transformada de Hough con radio variable 47

4.10 Determinación del t_L 48
4.11 Vector radios 49
4.12 Vector velocidad 49
4.13 Vector aceleración 50
4.14 GUIDE: Para la visualización de los resultados 51
4.15 GUIDE: Luego de haber convertido el video y pasar de éste a imágenes 51
4.16 GUIDE: Pasos del procesamiento de la imagen 52
4.17 GUIDE: Visualización de los parámetros con pruebas precargadas 53
4.18 GUIDE: Visualización de los parámetros con los promedios de pruebas precargadas . 53

5.1 Procedimiento 55
5.2 Parámetros de PLR: t_L, t_C y $C\%$ 56
5.3 Efectos de la edad en los parámetros del PLR 57
5.4 Efectos del sexo en los parámetros del PLR 58

A.1 M-Chart-R 65

B.1 Concurso "Potenciate Tecnológico" 66

TABLAS

TABLA **Página**

3.1 Medidas radiométrcias y fotométrias más características. 30
3.2 Análisis de seguridad bajo norma EN 62471 34

5.1 Resultados estadísticos del análisis de los efectos de la edad y el sexo en los parámetros del PLR 58

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Trastorno del Espectro Autista

El concepto de autismo clásico surgió en el año 1943 a partir de la descripción de un grupo de 11 niños con aislamiento autista, que mostraban poco interés por la gente. Según las observaciones hechas por el investigador Leo Kanner, existían déficits socio-comunicativos caracterizados por dificultades en la interacción social y la comunicación, aislamiento, conductas repetitivas, e intereses restringidos [2][3].

Los trabajos iniciales, llevados a cabo por el psicólogo Bruno Bettelheim en la década de 1960, sugerían que el autismo tenía una causa psicogénica atribuida a un mal vínculo materno. Sin embargo, con el tiempo se ha demostrado que existen alteraciones neurobiológicas en el cerebro de los pacientes. Se encontraron diferencias tanto en la estructura como en el funcionamiento del cerebro.

El TEA se encuentra, desde su descubrimiento, estrechamente relacionado con conductas disruptivas, e hiper o hipo excitabilidad a estímulos ambientales. Dichas conductas muchas veces interfieren en la relación con sus padres o cuidadores, lo que tiene un efecto negativo en la adquisición del lenguaje y el aprendizaje. Por lo tanto las intervenciones tempranas apuntan a disminuir esas conductas y promover comportamientos prelingüísticos necesarios para la realización de interacciones sociales positivas. La hiperexcitabilidad en ausencia de estímulos sugiere la existencia de una desregulación del SNA que contribuye a las conductas características de la sintomatología del TEA[4].

Cuando un niño tiene dificultades en todas las áreas de su maduración se considera que tiene un retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual. Cuando, en cambio, la dificultad es más marcada en las áreas de interacción social, comunicación y lenguaje, con conductas repetitivas e

intereses restringidos, se habla de un trastorno del espectro autista. Se lo llama espectro debido a que los síntomas tienen un rango de gravedad variable, así, las características de un sujeto con condiciones del espectro autista pueden diferir mucho de las de otro, aunque cuenten con el mismo diagnóstico.

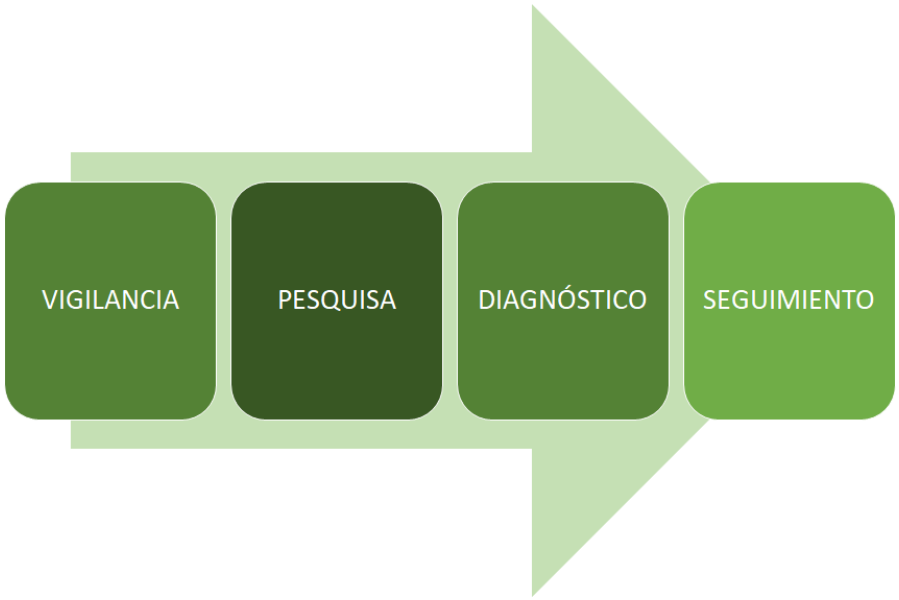


FIGURA 1.1. Etapas de la atención en sujetos con TEA

Para llegar a la etapa de diagnóstico, un niño con CEA pasa antes por una etapa de vigilancia y una pesquisa, ambas realizadas comúnmente por el pediatra (ver **Figura 1.1**). La vigilancia se refiere a los controles que se hacen a todos los bebes y niños, los chequeos comunes, durante los cuales se deberían hacer, así como se hacen controles motores, también controles del desarrollo socio-comunicacional. Durante la vigilancia, en momentos particulares, se deberían realizar pesquisas, estas consisten en observaciones o evaluaciones que mediante una herramienta permiten identificar, en la población general, aquellos que están en riesgo de tener desafíos socio-comunicativos. Las pesquisas se dan en ciertos tiempos dentro de todo el proceso de la vigilancia, que si se siguen los lineamientos de la AAP deberían ser a los 9, 18 y 30 meses de edad. En la actualidad, las herramientas utilizadas para llevar a cabo las pesquisas son cuestionarios (a modo de ejemplo se puede ver el M-CHAT-R en el **Anexo A**) que realizan los padres por si solos o acompañados por un profesional de la salud, quien puede colaborar en el llenado del mismo.

Una vez detectado un caso de riesgo, este pasa a la etapa de diagnóstico, es decir, es derivado a un especialista para que evalúe si efectivamente se encuentra dentro del espectro. Según la guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5 [5], las deficiencias persistentes en la comunicación y en la interacción social en las personas que se encuentran dentro del espectro, se ven manifestadas por:

- Deficiencias en la reciprocidad socio-emocional, que varían desde un acercamiento social anormal y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos, hasta en el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.
- Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social, que varían desde una comunicación verbal y no verbal poco integrada, pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o deficiencias de la comprensión y del uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.
- Deficiencias en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones, que varían desde dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la falta de interés por las personas.

Mientras que los patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento, intereses o actividades se ven manifestados por dos o más de los siguientes puntos:

- Movimientos, utilización de objetos o habla estereotipados o repetitivos (por ejemplo alineación de los juguetes).
- Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad de rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal (ej.: necesidad de comer los mismos alimentos todos los días).
- Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés.
- Hiperreactividad o hiporreactividad a los estímulos sensoriales del entorno (ej.: indiferencia aparente al dolor).

Es de vital importancia hacer una detección temprana, para diagnosticar cuanto antes y así intervenir lo antes posible. Por una parte la detección temprana mejora el pronóstico del niño, sin ir mas lejos el 10% de los chicos que reciben tratamientos a temprana edad a medida que pasa el tiempo ya no cumplen con los criterios de diagnóstico, es decir, se recuperan. Por otra parte, mejora la calidad de vida de las familias, ya que sino estas se encuentran consultando a distintos profesionales sin encontrar respuestas, lo que genera mucha incertidumbre y angustia. En cambio una vez detectado, al saber que es lo que ocurre con su hijo y como intervenir les brinda opciones. Por último, disminuye los costos asociados, ya que los tratamientos suelen ser costosos porque son muy intensivos e interdisciplinarios, pero cuanto antes se intervenga mejor resultado tendrán los tratamientos y menos tratamientos necesitará a futuro.

La mejora en el pronóstico se ve en una mejoría de las habilidades socio-comunicativas y las adaptativas, un incremento en el coeficiente intelectual, una reducción de la severidad de los

síntomas y de las conductas disruptivas, y una normalización de la actividad eléctrica cerebral. La razón por la cual el momento en el que se comienza el tratamiento es tan importante es debido a que cuánto mas joven es el sujeto, mayor su neuroplasticidad cerebral. Durante los primeros años de vida hay un elevado nivel de sinaptogénesis (conexión entre neuronas), el cual se ve afectado, al principio, genéticamente, pero luego mayormente por el ambiente. Lo que significa que los estímulos que el niño recibe condicionan cómo se conectan sus neuronas, por lo que, si se lo estimula correctamente, mejorará significativamente su desarrollo. Y, si bien todas las personas tienen capacidad de aprendizaje, esta decrece con los años, ya que disminuye la neuroplasticidad. Por consiguiente, cuanto mas joven el niño, más efecto tiene la intervención.

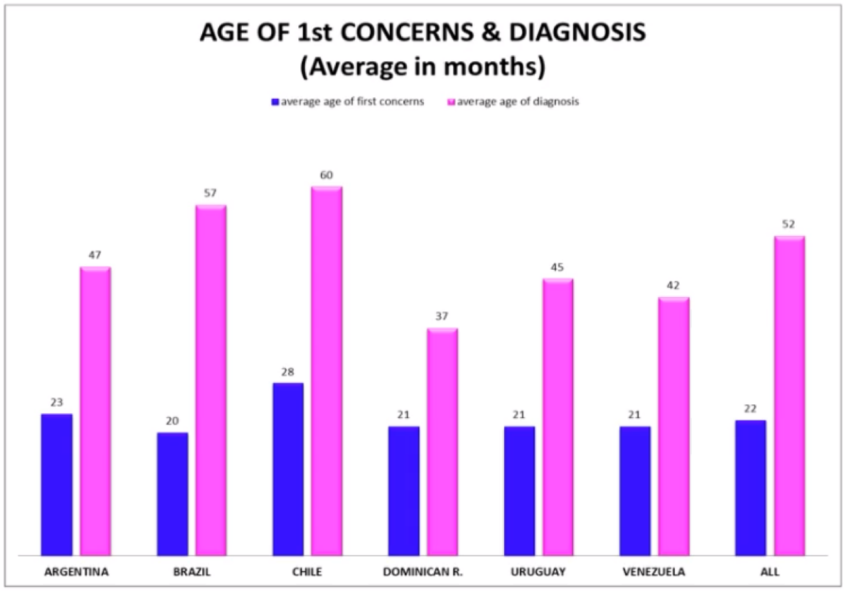


FIGURA 1.2. Encuesta REAL 2016.[6]

Por lo general, los padres notan los primeros signos entre los dos y los cuatro años, surgiendo su preocupación en los consultorios pediátricos o en el nivel escolar inicial, ya sea jardín de infantes o en centros infantiles. En general es por un retraso en la aparición del lenguaje, los niños llegan a los dos años sin decir palabras y no compensan con otros modos de comunicación. Hay otros casos en los que el lenguaje aparece pero se estanca, y en un tercio de los niños se genera una regresión del lenguaje [3]. Lamentablemente, según la encuesta realizada por REAL en el 2016 (ver **Figura 1.2**) en la Argentina los padres notan los primeros signos de alarma cuando los niños tienen una edad promedio de 23 meses pero no se los diagnostica hasta que tienen una edad promedio de 47 meses [6]. Lo que significa que en la Argentina pasan dos años entre la percepción de los primeros síntomas y el diagnóstico. Esos dos años son esenciales para mejorar, mediante los tratamientos necesarios, el desarrollo del niño. Por lo que se puede ver que en nuestro país es necesario mejorar el sistema de vigilancia y pesquisa.

El enfoque de este proyecto final de carrera es generar una herramienta de pesquisa mas eficiente y que pueda detectar casos de riesgo incluso antes de que el niño presente síntomas significativos.

1.1.1 Neurodiversidad en el Trastorno del Espectro Autista

Debido a la amplitud del espectro en cuanto a perfiles sensoriales o conductuales, el grado en el que la regulación atípica del SNA media las interacciones sociales y las conductas disruptivas aún no es totalmente claro. La hiperexcitabilidad surge cuando hay un desbalance entre el sistema simpático y el parasimpático, es decir, un desbalance entre la actividad neuronal excitatoria e inhibitoria [7]. Se hipotetiza que la hiperexcitabilidad dentro del TEA puede ser el resultado de un mal desarrollo de la citoarquitectura en la neocorteza frontal, reduciendo así la transmisión neuronal entre regiones cerebrales, contribuyendo al exceso de volumen cerebral y al deterioro de la inhibición del comportamiento debido a subconectividad [8].

Se ha relacionado la vía tálamo-amígdala con las mayores respuestas simpáticas en TEA, dado que la función de la amígdala es activar las respuestas del SNA, y al rol de la amígdala en el procesamiento de la información visual relacionada con emociones y respuestas al miedo [9][10]. Se examinó, en estudios de resonancia magnética funcional, la vía tálamo-amigdala, donde se observó un aumento de actividad en la amígdala en individuos con TEA durante el contacto visual directo. Lo cual sugiere una mayor excitación en respuesta a los ojos que en individuos neurotípicos [11], avalando la hipótesis de que la amígdala de los sujetos dentro del espectro autista es hiperactiva en respuesta a estímulos visuales, y contribuye a las conductas de aversión social y a la dificultad para comprender las intenciones de los otros [12].

Un modelo del desarrollo de la neuropatía del TEA (basado en información provista por resonancias magnéticas) afirma que hay sobrecrecimiento en la infancia temprana, seguido por atrofia en la adolescencia tardía y principios de la adultez, lo que sugiere que un crecimiento atípico de la amígdala puede contribuir al desbalance en la función simpática/parasimpática y a la conducta hiper excitatoria [13][14]. El estado simpático a largo plazo puede provocar una sobrecarga alostática, en la cual la amígdala cambia estructuralmente en respuesta al estrés crónico [15]. Estudios post-mortem de la neuropatología del TEA revelan cambios estructurales y una reducción en el número de neuronas en la amígdala más adelante en el desarrollo, si bien se desconoce si se trata de una característica propia de la amígdala o si refleja una condición de atrofia generalizada en todas las regiones [16].

Estudios en los cuales se examinaba la respuesta a estímulos visuales en individuos dentro y fuera del espectro han identificado una tendencia a respuestas parasimpáticas atenuadas en comparación al grupo de control [17] . Además, se ha documentado una habituación disminuida de la activación de la amígdala en individuos con CEA al ver caras; después de repetidas exposiciones, la amígdala en sujetos neurotípicos se habituaba más rápidamente que en sujetos con TEA [18]. La reducción de la habituación de la amígdala puede incrementar la discapacidad

social en TEA, generando un déficit en el aprendizaje para diferenciar estímulos sociales, mientras también contribuye al mantenimiento del estado simpático. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de modulación atípica de la excitación a estímulos visuales que relacionan la activación de la amígdala y el desequilibrio en la rama parasimpática del SNA [19].

1.1.2 Investigaciones centradas en estímulos visuales

Se han llevado a cabo un amplio rango de estudios físicos, fisiológicos y neurológicos en personas con trastorno del espectro autista para comprender mejor este desorden y hallar la etiología del mismo. Dentro de estos, muchos se centraron en el reflejo pupilar a la luz (PLR), que es una respuesta neurológica involuntaria. Además, el test de PLR es no invasivo, simple, rápido, y requiere una mínima cooperación por parte del paciente, por lo que es óptimo para evaluaciones pediátricas.

El primero en demostrar que los niños con autismo tenían una reacción pupilar distinta a la de los niños neurotípicos fue Rubin en 1961 [20], quien informó que los niños con autismo de entre siete y 12 años tenían menor contracción y dilatación en respuesta a estímulos lumínicos de uno a cinco segundos. Fan, Miles, et al. [21] descubrieron que a las pupilas de niños dentro del espectro autista, de entre siete y 20 años, les toma más tiempo reaccionar ante estímulos cortos (0.1 segundos), y que se contraen menos y más lentamente. Un estudio posterior [22], realizado en 150 niños con TEA de entre seis y 17 años informó resultados semejantes, y además observó que el tiempo de latencia decrecía en niños neurotípicos de entre seis y ocho años, pero que este fenómeno no se observaba en los niños con TEA. Tres estudios más recientes también informaron latencias más largas en sujetos con TEA: Lynch et al. [4] para adolescentes, Kang et al. [23] para niños de entre tres y 10 años, y Dinalankara [24] para niños de entre dos y seis años. Sin embargo, la diferencia entre el grupo control y el grupo con TEA, en los tiempos de latencia, disminuía a los dos años de edad.

Para evaluar los potenciales usos del PLR como método de pesquisa de desórdenes neurológicos es necesario un buen entendimiento de la dependencia a la edad de este reflejo. Según Chathuri Daluwatte et al.[25], el parámetro que se ve más afectado por los efectos de la edad es el tiempo de latencia (tiempo que tarda la pupila en reaccionar a un estímulo lumínico), que en su estudio los niños de entre los seis y los nueve años disminuía para luego estabilizarse. Sin embargo, el tiempo de latencia no disminuía para los niños con problemas neurológicos.

Estos cambios en el tiempo de latencia dependientes de la edad hacen que se pueda asumir que antes de los dos años la diferencia entre el grupo control y el de TEA se invierta, siendo más largo en el primer grupo que en el segundo. Siguiendo con esta línea de pensamiento, no sorprende que en los estudios realizados por Nystrom et al. [26], en infantes de 10 meses con alto riesgo (20%) de estar dentro del espectro, por tener hermanos con TEA, se determinara que su PLR era hipersensitivo. Estos resultados remarcan la importancia de tomar en consideración la edad a la hora de evaluar el PLR.

1.1.3 Parámetros a utilizar

La curva del PLR sigue un patrón general que consta de tres fases: latencia de respuesta, máxima contracción y recuperación pupilar, que pueden verse influidas por la duración, la intensidad y la composición espectral de la luz. El PLR es capaz de proporcionar una medida fisiológica de la función normal o anormal del sistema nervioso [27].

En la bibliografía de referencia se utilizan determinados parámetros para analizar el PLR, entre los que están el tiempo de latencia (t_L), el tiempo de contracción (t_C), la contracción relativa (C), el radio basal (r_0) y el radio mínimo (r_{min}). El r_0 es el radio promedio de la pupila antes de su estimulación, la C se calcula como $(r_0^2 - r_{min}^2)/r_0^2$, en donde el r_{min} es el radio mínimo de la pupila durante la contracción, el t_L es el tiempo entre que comienza la estimulación y el principio de la contracción pupilar y el t_C es el tiempo entre que empieza la contracción y la pupila llega al r_{min} (ver **Figura 1.3**).

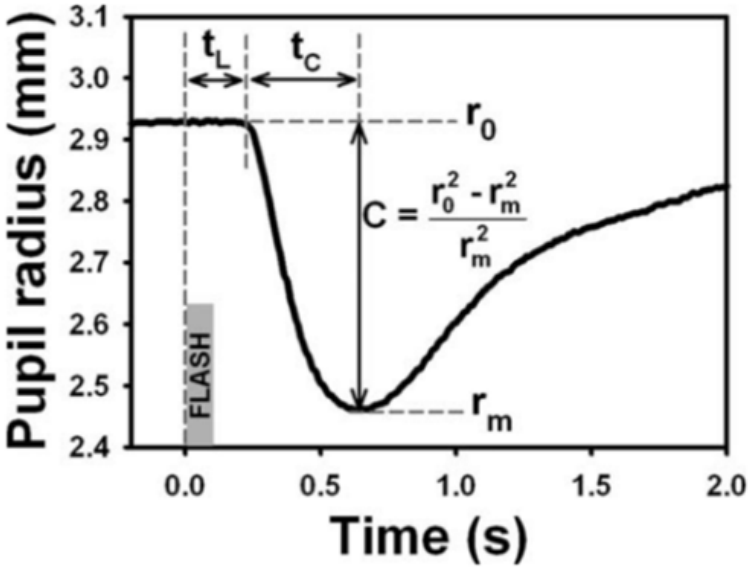


FIGURA 1.3. Ejemplo de una curva de pupilograma obtenida al realizar una estimulación de 100 milisegundos a los 0 segundos. [24]

En estudios realizados por Fan et. al [21], se informó que se puede generar una clasificación del 100% (ver **Figura 1.4**) aplicando el algoritmo Percepton utilizando solamente t_L y C . Para ello se realizaban cuatro mediciones: en una habitación oscura se medía la C estimulando con una intensidad de 794 cd/m^2 y 0.5 cd/m^2 y el t_L con una intensidad de 794 cd/m^2, y en una habitación iluminada se medía el t_L estimulando con una intensidad de 872 cd/m^2. Sin embargo, según estudios recientes [23][24][4] el t_L tiene una diferencia más significativa en el grupo con TEA que los otros parámetros, por lo que tiene una importancia mayor a la hora de clasificar los grupos. Para el desarrollo del presente proyecto se decidió analizar t_L, t_C y $C\%$ bajo una luminancia

constante. Además, se tomó en cuenta la edad del paciente, si consume alguna medicación y su sexo. Debió prestarse especial atención a la edad, ya que esta tiene un efecto significativo sobre el tiempo de latencia.

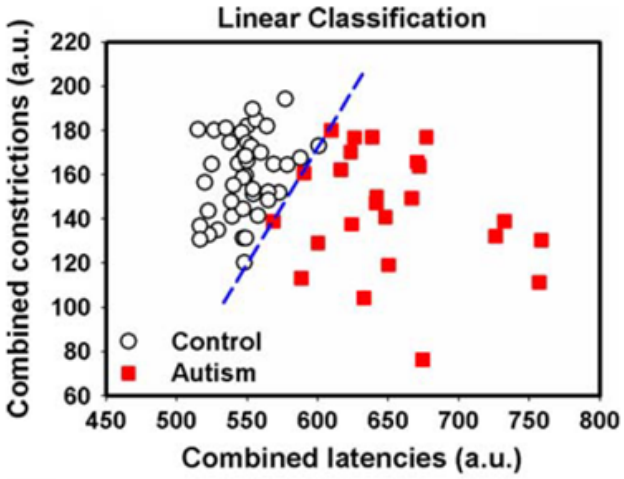


FIGURA 1.4. Clasificación lineal del estudio de Fan et al [21], basado en 43 niños neurotípicos y 24 con TEA

1.2 Anatomía y fisiología del ojo humano

El sistema visual es el sistema sensorial más complejo. Convierte las ondas electromagnéticas que pertenecen al espectro visible y llegan a los ojos, en señales nerviosas que son interpretadas por el cerebro. El ojo, en particular, es el órgano especializado en captar los estímulos luminosos del medio que nos rodea. Éste se puede dividir en dos partes, la primera parte es el sistema óptico (lentes), que recibe y enfoca los rayos luminosos, y la segunda es la retina, que convierte los estímulos luminosos en señales nerviosas. El ojo normal altera la potencia de su sistema de lentes por medio de músculos que alteran al cristalino, enfocando los rayos luminosos en la retina [28].

El ojo anatómicamente está dividido en tres capas: la retina, el coroide y la sclera (o esclerótica), siendo la parte anterior de esta denominada córnea (ver **Figura 1.5)**. El coroide es una capa rica en vasos sanguíneos y melanina. Su parte anterior está compuesta por el iris, que esta formada por fibras musculares lisas circulares y radiales a un orificio denominado pupila. La dimensión de la pupila, por consiguiente la conformación del iris, determina la cantidad de luz que ingresa en el ojo. Mientras que la región anteromedial del coroide está formada por cuerpos ciliares y unidos a estos se encuentran unas pequeñas fibras denominadas zónulos, que mantienen al cristalino suspendido dentro del ojo.

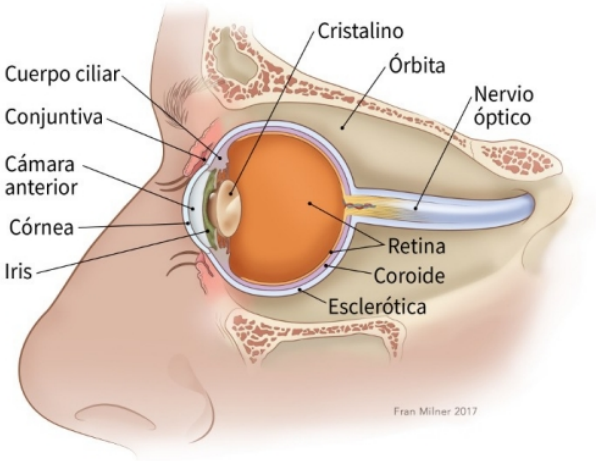


FIGURA 1.5. Estructura anatómica del ojo .[29]

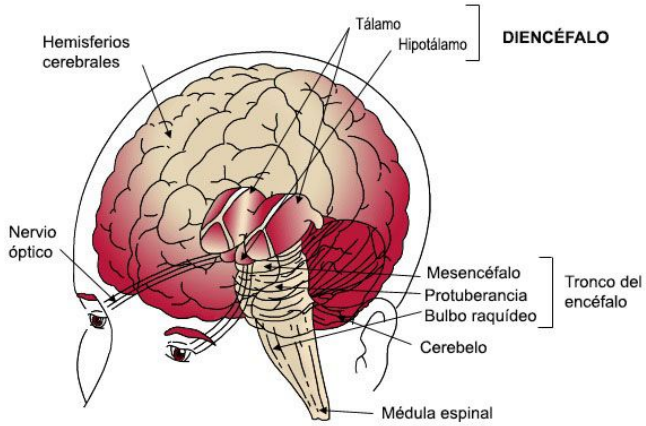


FIGURA 1.6. Sistema visual [30]

.

La retina está conformada por millones de fotorreceptores que captan los rayos de luz y los convierten en impulsos eléctricos. Éstos viajan a través del nervio óptico hasta el cerebro, donde se convierten nuevamente en imágenes. En resumidas cuentas, la retina inicia el procesamiento de la información visual y proyecta al diencéfalo, mesencéfalo, principalmente al tálamo, y desde aquí a la corteza cerebral visual, de donde pasa a las cortezas cerebrales asociativas (ver **Figura 1.6**). Sin embargo, es necesario aclarar que el ojo humano no puede percibir todo el espectro de ondas electromagnéticas, sino solo el llamado espectro visible, es decir, longitudes de onda entre 380 nm (violeta) y 760 nm (rojo oscuro) (ver **Figura 1.7**). Esto se debe a los receptores de la retina, y a la luz que llega a estos. Los receptores que conforman la retina se dividen en dos sistemas, el

sistema de conos (visión diurna) proporciona mayor agudeza visual en las longitudes de onda del verde y rojo, mientras que el sistema de bastones (visión nocturna), si bien no percibe colores, es más sensible en la banda de azul y verde. La cantidad de luz que llega a la retina depende de tres factores: la luminancia de la fuente, la transmitancia del ojo y la dimensión pupilar [31].

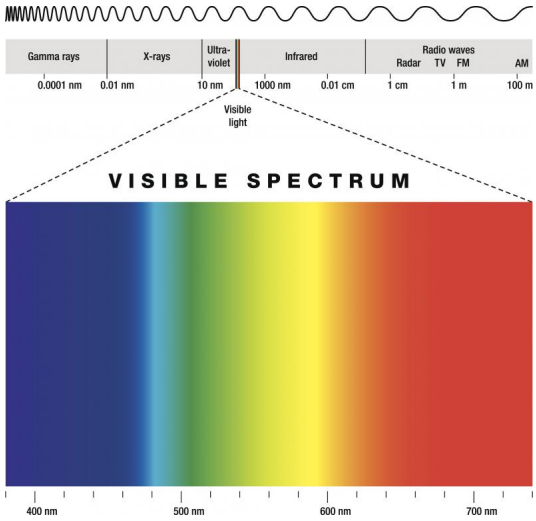


FIGURA 1.7. Espectro de luz visible [32]

.

El coeficiente de transmisión bloquea fuertemente los rayos UV y violetas, protegiendo de esta manera a la retina, mientras que la transmisión en el rango visible es de aproximadamente el 50%, con un ligero incremento hacia el rojo. A longitudes mayores la transmisión se ve limitada por la baja energía de los fotones infrarrojos, que no alcanzan para activar a los receptores (ver **Figura 1.8**).

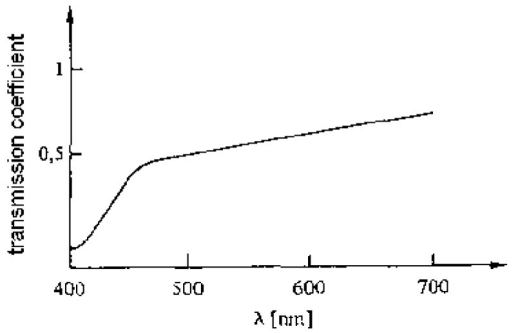


FIGURA 1.8. Función de la transmitancia del ojo. [33]

Los ojos tienen tres músculos lisos intrínsecos: el músculo ciliar, el músculo constrictor y el dilatador. El primero cambia la curvatura del cristalino (para enfocar la imagen en la retina), los otros, en cambio, controlan el diámetro de la pupila [28]. La pupila reacciona con miosis

(contrayéndose) a la iluminación y al mirar o enfocar de cerca y, con midriasis (dilatándose) bajo condiciones opuestas.

La pupila normal mide entre 1.5 y 8mm, y cambia continuamente de tamaño según las condiciones de iluminación. También se ve afectada por otra serie de factores, como son el estado emocional, la fijación de la mirada a diferentes distancias, el sueño, algunos medicamentos, etc. Además tiende a ser más grande en la niñez y más pequeña de forma progresiva, con el aumento de la edad. Su forma es circular y centrada, aunque puede haber cierta irregularidad y desplazamiento dentro de lo normal. Las pupilas reaccionan de manera sincronizada en ambos ojos, por lo que sus dimensiones deben ser iguales, pero una diferencia de hasta 2mm se considera normal. Con una medida mayor se dice que hay anisocoria [31].

La acomodación es el proceso por el cual el ojo hace foco en una imagen que se encuentra a una corta distancia, para lo cual cambia la curva del cristalino y contrae la pupila. Esto requiere que el cerebro detecte desenfoque, lo cual se hace en un nivel cortical, esto lleva a que no se considere un reflejo sino un fenómeno sinérgico. Los verdaderos reflejos pupilares son los que se producen cuando a un aumento de iluminancia, la pupila se contrae. Estos son los conocidos como PLR.

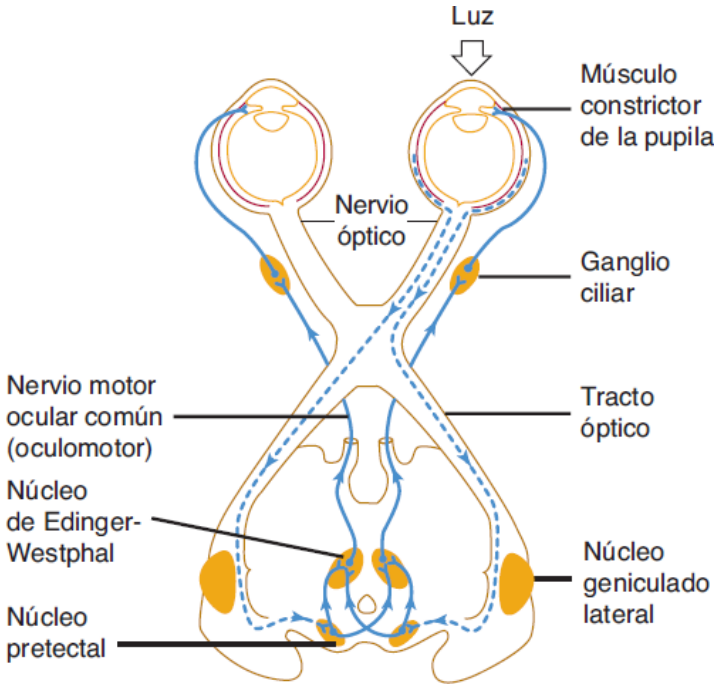


FIGURA 1.9. Reflejo pupilar. [34]

Los reflejos pupilares son de gran importancia en el exámen oftalmológico y neurológico, porque indican una transmisión normal del estímulo visual desde la retina al SNC. El reflejo está mediado por el sistema simpático, se origina en la retina y se transmite por el nervio óptico siguiendo las vías ópticas que llevan axones directos y cruzados hasta los núcleos pretectales. Allí

hay neuronas intercalares que se conectan con el núcleo de Edinger-Westphal de ambos lados, luego van a los ganglios oftálmicos (ganglios ciliares) y de allí las fibras van a los nervios ciliares cortos a inervar los músculos constrictores, produciendo contracción del músculo y miosis (ver **Figura 1.9**) [31]. Debido a que la proyección en el núcleo de Edinger-Westphal es bilateral, un estímulo lumínico en un ojo ocasiona que ambas pupilas se contraigan. A una disminución de la iluminancia se utiliza la misma vía, pero se produce inhibición parasimpática y, en consecuencia, se produce relajación del músculo circular y midriasis.

Si bien los movimientos de la pupila más marcados se deben a un cambio de iluminancia, contrayéndose cuando aumenta y dilatándose cuando disminuye, incluso cuando la luz es constante la pupila está en constante oscilación, aumentando y disminuyendo su tamaño. Esto se debe a que la pupila no solo regula el flujo de luz entrante sino que además oscila en respuesta a actividades del sistema autónomo, que se originan debido a estímulos psico-sensoriales. Por lo que la pupila siempre representa un estado de homeostasis entre la actividad del sistema parasimpático que la contrae y el simpático que la dilata. Sin embargo, los cambios dinámicos generados por un estímulo lumínico proveen la información más confiable sobre el sistema nervioso.

El PLR, en lo que se centra el presente trabajo, se caracteriza en un primer momento por una contracción pupilar debido a un estímulo lumínico en un ambiente oscuro, seguida a continuación por una redilatación; efecto que en conjunto dura aproximadamente tres segundos. Si la iluminancia se mantiene constante la pupila oscila hasta que un cambio induzca un nuevo PLR [35].

CAPÍTULO 2

ENTREVISTAS

Realizamos entrevistas a pediatras, neurólogos, terapistas ocupacionales, psicólogos y padres, para obtener así una opinión mas formada del trastorno, analizar la viabilidad del producto y adaptar el dispositivo a las necesidades reales de los niños que se encuentran dentro del espectro autista.

(a)

(b)

(c)

FIGURE 2.1. (a) Modelo de sombrero. (b) Modelo con *chinrest* (c) Modelo inalámbrico .

Entre los puntos que se trataron estuvo la discusión sobre el modelo del dispositivo que les parecía podía ser mejor tolerado por el niño, siendo las opciones (ver **Figura 2.1**) que éste se ubique en la cabeza del niño (modelo sombrero), que sea inalámbrico, o que sea utilizado en conjunto con un *chinrest* (soporte de mentón).

Todos los entrevistados estuvieron de acuerdo en que el modelo del sombrero no sería tolerado por el niño, ya que estos evaden el contacto físico, sobre todo en la cabeza, mientras que el modelo inalámbrico sería el que resultaría más agradable al niño, tomando en consideración además su parecido con un teléfono celular, lo que lo hace más llamativo. Considerando las entrevistas llegamos a la conclusión de que un *chinrest* sería una buena opción, comprometiendo en cierta medida la comodidad del niño pero obteniendo medidas más confiables.

Otro tema que se trató fue si, en su opinión, los médicos estaban capacitados para detectar un caso de sospecha de autismo. Todos los entrevistados estaban de acuerdo en que, si bien algunos si lograban detectarlo, la mayoría no lo hacía; menos aún en las entidades públicas, dado que los tiempos de atención para cada paciente son muy cortos. Y que, si bien las nuevas generaciones de médicos cada vez saben más sobre el TEA debido al gran número de niños que se encuentra dentro del espectro, en la carrera de medicina casi no se aborda el tema, por lo que el conocimiento con el que cuentan depende de las capacitaciones que realicen. Además, en la actualidad los *screening* llevan tiempo y por lo general no se hacen en la consulta, por lo que la detección solo suele hacerse a partir de la preocupación de un padre. A su vez, se analizó si los psicólogos están preparados para detectar características o rasgos de espectro autista y resultó que no todos lo están. Tanto la psicología como la terapia ocupacional son carreras muy amplias por lo que no se da una formación específica en la detección temprana de autismo.

Otro punto analizado fue la importancia de la detección temprana, con lo que todos los especialistas estuvieron de acuerdo en que es fundamental. Ya que, cuanto antes se trabajan los desafíos presentes en el niño mayor la posibilidad de progreso e inclusive de reversión de los síntomas. Por lo que consideraban que un dispositivo de *screening* que agilizara la detección de autismo sería muy bien recibido en la comunidad.

Además, teniendo en cuenta que el presente dispositivo solo podría realizar una detección a partir de los dos años de edad se analizó a partir de qué edad suelen comenzar a consultar los padres. Según los especialistas consultados, los que lo hacen de forma más temprana son como mínimo de un año y medio, pero muchos son derivados cuando entran al colegio, por lo que la gran mayoría son detectados a los cuatro o cinco años. Sin embargo, hay un lapso entre que se realiza la primer consulta y que se llega a un diagnóstico. Este tiempo varía mucho dependiendo de si la asistencia es pública o privada y de la dedicación que le puedan dar los padres. El tiempo mínimo es de alrededor de cuatro meses pero, según nuestros entrevistados, suele llevar un año hasta que consiguen el diagnóstico.

Realizamos, a su vez, un curso de Paradigmas, Pesquisas, Detección e Intervención Temprana en PANAACEA para formalizar el conocimiento que ya habíamos adquirido durante el desarrollo del proyecto. En el curso se habló de una encuesta llevada a cabo por la REAL en Argentina, Brasil, Chile, Venezuela, Uruguay y República Dominicana, que arrojó resultados aún mas desalentadores, ya que en promedio en la Argentina la primer consulta se hace a los 23 meses pero recién se diagnostica a los 47 meses.

Además entrevistamos a dos madres, para poder ver el enfoque de un familiar. Ambas eran profesionales de la salud y comenzaron a realizar las consultas por sus hijos cuando estos tenían más de dos años y medio. Ellas hicieron foco en que el diagnóstico no solo afecta al niño sino a toda la familia, que tiene que adaptarse y aprender a acompañar al niño.

CAPÍTULO 3

DESARROLLO DEL DISPOSITIVO

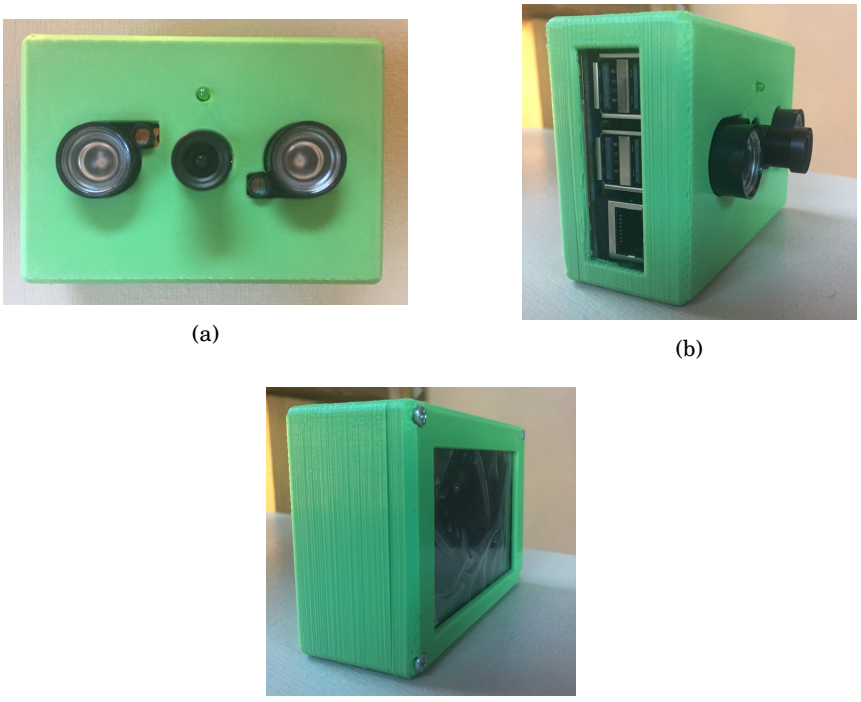
3.1 Desarrollo del Hardware

El dispositivo cuenta tanto con una parte de hardware como con una parte de software. A continuación se detalla en primera instancia el diseño y desarrollo del hardware, que fue un condicionante para el desarrollo de los algoritmos, que se expone más adelante.

Para la generación del dispositivo (ver el modelo implementado en la **Figura 3.1**) fue necesario adquirir distintos componentes que cumplan con las especificaciones que se detallan a continuación:

- Cámara de video
  - 60fps; *frames per second* o cuadros por segundo.
  - 720p; el número 720 representa 720 líneas horizontales de resolución de pantalla, mientras que la letra p significa barrido progresivo. Tiene una resolución de 1280x720 píxeles = 921600 píxeles (0,9 megapíxeles).
  - Sensible al infrarrojo
- Raspberry Pi 3B+
- Computadora con MATLAB
- LED
  - Infrarrojo (850 nm)
  - Verde (565 nm)

- Pantalla touch compatible con Raspberry Pi 3
- Resistencia de 390Ω.
- Gabinete



(a) (b) (c)

FIGURE 3.1. Distintas vistas del dispositivo implementado

3.1.1 Cámara de video

Una forma de obtener buenas imágenes de muestra consiste en utilizar las llamadas cámaras NIR (Near Infrared). Este tipo de cámaras tienen una sensibilidad capaz de captar el espectro de luz infrarroja localizado entre 700 y 1200nm (0.7 – 1.2µ). De esta manera se logra eliminar el ruido debido a reflexiones y refracciones sobre el iris y la pupila, los cuales hacen prácticamente imposible la visualización de lo que hay debajo. Para la adquisición de la cámara de video se realizó un estudio de mercado considerando que esta debía contar con al menos 60fps (como en los estudios realizados por Lynch et al.[4]) y ser sensible al infrarrojo. Es necesario remarcar que el primer requisito era necesario siendo que los parámetros de tiempo utilizados para diferenciar entre las personas dentro de espectro y las que no se encontraban dentro de éste difieren en torno a los 10ms.

En un primer momento buscando la cámara surgió la marca Tobii, debido a que en gran parte de las investigaciones en las que se basó este proyecto esta era la marca de preferencia. Se contactó entonces al gerente de NeuroResearch para capacitarnos en los distintos *eyetrackers* marca Tobii con los que cuenta EYEONMEDIA. Esta empresa tiene una gran variedad de *eyetrackers* que van desde los 30 hasta los 1200fps con un valor mínimo de 5000 USD, un valor notablemente superior al que se le puede asignar a un proyecto final de carrera. Fue el mismo gerente quien nos avisó de la existencia de un *eyetracker* en el ITBA, que cumplía con todos nuestros requisitos. El mismo pertenecía al departamento de Informática y se encontraba en Parque Patricios. Se concretó una reunión para ver el dispositivo y analizar si su utilización para el proyecto era factible. Lamentablemente, se le estaba dando mucho uso dentro del departamento y de prestárnoslo la movilidad estaría restringida a la sede de Parque Patricios. Por lo que fue necesario buscar otra cámara de video que cumpliera con los requisitos antes especificados.

Además, se consultó con el FLENI si contaban con algún neuropupilómetro que pudiésemos usar para analizar su funcionamiento y probar, en un futuro, la exactitud de las mediciones de nuestro dispositivo. Pero, lamentablemente, no poseen ninguno.

Se decidió trabajar con una Raspberry Pi y una cámara que sea compatible con esta. La cámara Kuman con visión noctura para Raspberry Pi (ver **Figura 3.2**) cumplía con los requisitos (ya que tiene una velocidad de 60 fps y dos LED IR) y el precio se ajustaba al presupuesto estimado.

FIGURA 3.2. Cámara Kuman para Raspberry Pi.

3.1.2 Raspberry Pi

Se utilizó el modelo Raspberry Pi 3B+ (ver **Figura 3.3**), que funciona con el sistema operativo Linux. Para utilizar la Raspberry Pi se suele necesitar una fuente de alimentación, un teclado, un mouse y una pantalla. Pero eso no solo es engorroso ya que hay que realizar varias conexiones sino que además disminuye la portabilidad del dispositivo. Fue por esto que se decidió realizar una conexión Ethernet entre la Raspberry Pi y la computadora mediante un cable UTP (Unshielded Twisted Pair) con adaptador Ethernet thunderbolt (ya que la computadora no contaba con esa entrada), y utilizando el programa de control remoto VNC viewer.

FIGURA 3.3. Raspberry Pi 3B+

3.1.3 Pantalla touch

Para realizar una adquisición más precisa se incorporó al prototipo una pantalla táctil (ver **Figura 3.4**) compatible con la Raspberry Pi. De esta manera fue posible ver el ojo mientras se calibraba el dispositivo en las distintas personas y observar que no ocurra ningún inconveniente mientras se realizaban las pruebas.

FIGURA 3.4. Pantalla Touch

3.1.4 Gabinete

Se comenzó analizando la opción de un gabinete genérico, probando distintos modelos en negocios de venta al público en Buenos Aires, pero había que realizarles muchas modificaciones para que se adaptaran al dispositivo. Por otra parte, se indagó en la compra de un gabinete específico para Raspberry Pi con pantalla táctil, pero éstos no contaban con espacio ni orificios suficientes para la cámara y los LED. Entonces se decidió diseñar un gabinete específico para el producto, el cual fue impreso en 3D. Para ello se consultó al experto Diseñador Industrial, Jorge Leporati quien nos asistió y aconsejó en repetidas ocasiones.

(a)

(b)

FIGURE 3.5. Renders del gabinete en consultorios pediátricos, el gabinete se puede observar en verde

El diseño cuenta con una caja con orificios para los puertos de la Raspberry Pi (fuente de alimentación, USB, HDMI, etc), para el LED verde, y para la cámara y sus LED infrarrojos; y una tapa con abertura para la pantalla táctil. La tapa cuenta con guías para que el encastre de la tapa con la caja sea sencillo y con orificios para atornillar la tapa a la caja. Se decidió hacer las paredes de 2mm de espesor para que fueran resistentes y se permitiera redondear los bordes sin agregar demasiado volumen. Además, el hecho de atornillar la tapa a la caja le agrega robustez al diseño, siendo éste un requisito esencial en un dispositivo pediátrico.

Para realizar el diseño se tomó en cuenta la información provista por la página oficial de Raspberry Pi para el modelo 3B+ [36], se tomaron medidas del dispositivo en su conjunto con un calibre digital y se tomó en cuenta que la impresora realiza una contracción del 2,3%.

Los tornillos utilizados son Philips de 2,5 mm de diámetro, que son habituales en los dispositivos electrónicos. En base a estos se terminó de realizar el diseño tanto de la caja como de la tapa. Los orificios de la tapa se hicieron de 2,6 mm para que el tornillo pase de forma corrediza mientras que el de la caja se hizo del tamaño de la mecha, es decir 2,07 mm, para que roscara en la caja (dicha medida se obtuvo de la tabla Uranga).

Se evitó que hubiera bordes rectos que pudieran dañar al usuario o al niño por lo que se redondearon todos los vértices y aberturas. A su vez, se intentó que el diseño permitiera que la Raspberry Pi tuviera cierta ventilación para evitar su sobrecalentamiento. Para esto se pusieron unos pequeños topes en el fondo de la caja que hacen que la Raspberry Pi se apoye sobre éstos, de esta manera hay una mejor ventilación y la cámara no sostiene el peso de la Raspberry Pi.

Por último se realizaron distintos modelos de *renders* de la carcasa para visualizar como se vería el producto en un consultorio pediátrico (ver **Figura 3.5**).

3.1.5 LED

Para la estimulación de la pupila se utilizó un LED de color verde (565 nm). La intensidad del estímulo depende de la corriente que circula por el LED, la cual se reguló mediante una resistencia. Además, en su momento se pensó comprar un filtro de densidad neutra para regular la intensidad del LED, pero al realizar un estudio de mercado se optó por trabajar solamente con una resistencia

Adicional al LED verde, se utilizaron los dos LED infrarrojo (850 nm) que proporcionaba la cámara descripta en el inciso anterior. Dichos LED son necesario para procesar las imágenes de la pupila sin estimularla. De no contar con ellos la imagen sería demasiado oscura para su correcto procesamiento.

3.1.5.1 Teoría

Para analizar tanto los LED implementados en el dispositivo, como el ambiente en el que se realizan las pruebas, se utilizan mediciones radiométricas y fotométricas (ver **Tabla 3.1**) . La radiometría es la detección y medición de la radiación electromagnética en todo el espectro, independientemente del sujeto y la longitud de onda. Por otro lado la fotometría, es una rama de la radiometría, que se centra en las mediciones subjetivas de la luz, es decir, escala las mediciones radiométricas por la respuesta espectral del ojo humano. Por lo tanto, las longitudes de onda fuera del rango del visible tienen una medición fotométrica de cero.

Radiometría			Fotometría		
Medida	Símbolo	Unidad	Medida	Símbolo	Unidad
Potencia o flujo radiante	φ_e	W	Flujo luminoso	F	Lumens (lm)
Intensidad radiante	I_e	W/sr	Intensidad luminosa	I_v	$cd = lm/sr$
Irradiancia	E_e	$W/(m^2)$	Iluminancia	E_v	$lux = lm/m^2$
Radiancia	L_e	$W/(sr * m^2)$	Luminancia	L_v	$lm/(m^2 * sr)$

Tabla 3.1: Medidas radiométrcias y fotométrias más características.

Para convertir entre unidades radiométrcias y fotométricas, se utiliza la curva de eficiencia luminosa espectral fotópica V(λ) presente en la **Figura 3.6**, que da la respuesta espectral del ojo humano a las distintas longitudes de onda. Si bien la curva original adoptada en 1924 por la comisión en iluminación (CIE) todavía se usa hoy en día, se le han hecho algunas modificaciones. La función CIE 1978 V(λ) es considerada actualmente la descripción más exacta de la sensibilidad de ojo en el régimen de visión fotópica.

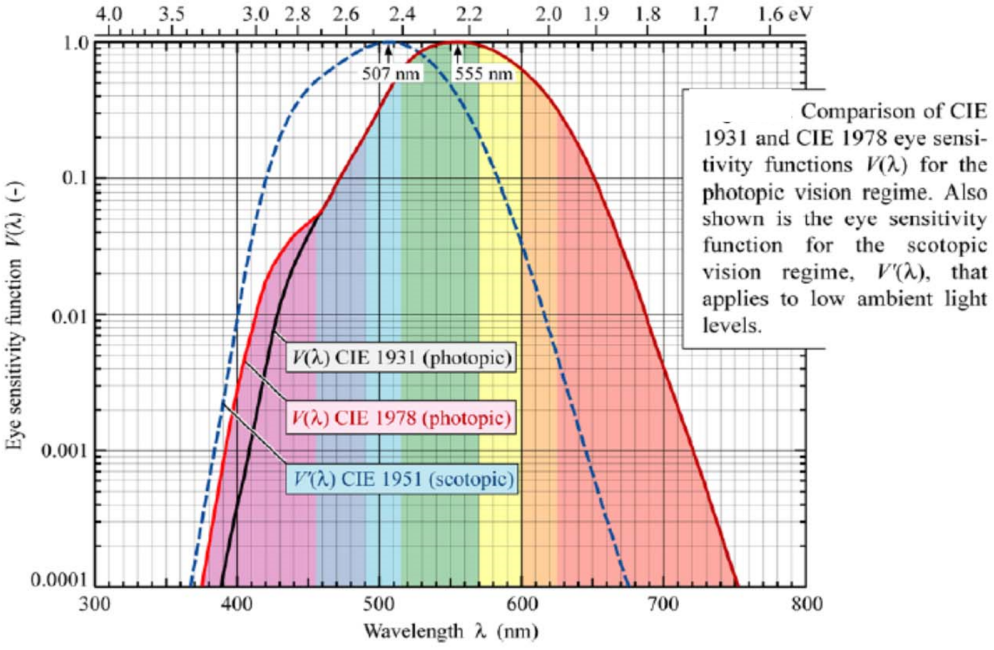


FIGURA 3.6. Curva de eficiencia luminosa espectral fotópica.[37]

Empíricamente se ha demostrado que la curva tiene un máximo a los 555nm, que es la longitud de onda a la que el ojo es más sensible, y disminuye a valores de hasta 10^{-5} para longitudes menores a 370nm y mayores a 780nm. Las luces verdes y amarillas son las que reciben valores mayores, ya que estimulan al ojo más que las luces rojas o azules a igual potencia radiométrica; es por ello que en este proyecto se estimula el ojo con un LED verde. El lumen es el

equivalente fotométrico del Watt, cuyo valor se corresponde con la respuesta estándar del ojo. La ecuación de conversión está dada por:

$$Unidad\,Fotométrica = Unidad\,Radiométrica * 683 * V(\lambda)$$

Una potencia radiante de 1 Watt a 555nm es equivalente a un flujo luminoso de 683 lumens. Para convertir una unidad radiométrica, de una fuente monocromática, a fotométrica simplemente se debe reemplazar en la ecuación. Ahora bien, si se desea convertir la fuente de luz no monocromáticas de unidades radiométricas a fotométricas se utiliza la siguiente ecuación:

$$F = 683 lm/W * \int_{380}^{830} V(\lambda) * \phi_e(\lambda) d\lambda$$

donde F es el flujo luminoso en lumens y $\phi_e(\lambda)$ es la potencia radiante [37].

3.1.5.2 Mediciones

Para analizar el ambiente donde se realizan las pruebas se decidió medir la iluminancia allí presente. Ésta es la medición de la cantidad de luz incidiendo (iluminando) y expandiéndose en una superficie determinada. En primera instancia, se probó medirla utilizando una aplicación compatible con un teléfono celular, ya que constituía una manera sencilla y práctica de medir la iluminancia en los distintos ambientes. Lamentablemente cuando se verificó su exactitud y precisión, comparándola con un luxómetro, ésta no cumplía con las expectativas. Entonces se utilizó un luxómetro para medir la iluminancia a la hora de realizar las pruebas.

Por otra parte, para caracterizar la luz emitida por los LED se analizó su potencia radiante, que es toda la potencia óptica emitida por una fuente de luz. Se utilizó un potenciómetro, que determinó una potencia de 4,80mW para el LED verde y 17,5mW para los LED infrarrojo. En base a esto y a que el diámetro del sensor del potenciómetro es de 14,4mm, se estimó la irradiancia (E_e) (cantidad de flujo radiante incidente en un área conocida) en 29,5nW/cm^2 para el LED verde y 107nW/cm^2 para los LED infrarrojo.

3.1.5.3 Seguridad

Para analizar los posibles riesgos de utilizar LED en un dispositivo médico se tuvo en cuenta la norma de referencia EN 62471, la cual sirve de guía para evaluar la seguridad fotobiológica de las lámparas y los sistemas de lámparas. Esta se centra en los límites de exposición, y técnicas de medición y clasificación de riesgos fotobiológicos de todas las fuentes de luz eléctricas (incluyendo a los LED pero excluyendo los lasers) entre los 200nm y 3000nm. En nuestro caso, se debe tener especial cuidado con los LED que emiten en el infrarrojo ya que tiene una alta transmitancia y

que, a diferencia de las luces azules, verdes y amarillas que son absorbidas por los vasos, el IR afecta el epitelio pigmentado, rico en melanina, pudiendo producir quemaduras.

Los límites de exposición representan las condiciones bajo las cuales casi toda la población puede exponerse repetidamente sin sufrir efectos adversos. Sin embargo, estos no aplican a individuos fotosensibles o a individuos que están constantemente expuestos a agentes fotosensibilizantes. La susceptibilidad de individuos fotosensibles varía enormemente, por lo que es imposible fijar límites de exposición para esa población [38].

Para determinar los límites fue preciso calcular la radiancia (L_e) y la radiancia espectral. La radiancia es la intensidad radiante (cantidad de flujo emitido por un ángulo sólido) emitida por un área conocida de la fuente, y la radiancia espectral es la radiancia por longitud de onda. Un ángulo sólido (ver **Figura 3.7**) es el análogo tridimensional de un ángulo ordinario, y se calcula como el área A de la superficie de una esfera de radio r, dividido por el cuadrado de r, siendo su unidad estereorradianes. Si el área de una porción de esta esfera es r^2, el ángulo sólido comprendido entre esta porción y el centro de la esfera es de un estereorradián.

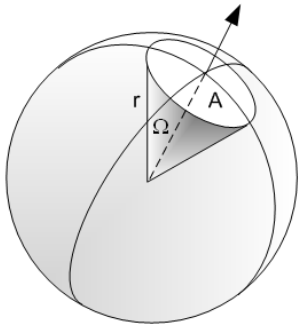


FIGURA 3.7. Ángulo sólido [39]

La intensidad radiante se define entonces como $I_e = F/(A/r^2) = E_e * r^2$, siendo r la distancia del LED al detector y A el área de la fuente. Si bien la medición de la irradancia se hizo con el detector muy cerca del LED, prácticamente en contacto, supondremos una distancia mayor para tener mayor tolerancia al error. Esto se debe a que a igual E_e pero mayor r mayor será I_e y si incluso esta intensidad mayor no genera riesgos para el ojo humano menos lo hará la intensidad real. Asumiendo una distancia de 1 cm, la intensidad radiante del LED verde es $29{,}5nW/sr$ y la de los LED infrarrojo es de $107nW/sr$. La radiancia, en cambio, se define como $L_e = I_e/$(Área del emisor), y si suponemos que el LED tiene la superficie de una semiesfera, entonces para un LED de 3mm de diámetro se dividirá por $2*\pi*(0{,}3cm/2)^2$, dando como resultado una radiancia de $208nW/(sr.cm^2)$ para el LED verde y de $759nW/(sr.cm^2)$ para los IR.

Se comenzó analizando el punto 4.3.3 de la EN 62471 [38], límite de exposición a la luz azul de la retina. La cual se centra en proteger a la retina de heridas fotoquímicas producidas por exposición crónica a luz azul. Según la norma, la radiancia ponderada para luz azul, L_B, no debe

superar el nivel definido por:

$$L_Bt = \sum_{300}^{700} \sum_{t} L_\lambda(\lambda,\text{t})B(\lambda)\Delta\text{t}\Delta\lambda \leq 10^6 J/(m^2 sr)$$

En este caso solo se toma en consideración el LED verde, que tiene un pico de longitud de onda en $565nm$, un ancho de banda de $30nm$, B(λ) (función de peligro de la luz azul) de $5,01.10^{-3}$ (según tabla), L_λ(λ,t) de $2,08 * 10^6 nW/(sr * nm * m^2)$ y la estimulación dura $100ms$ por lo que t=0,1s. Dando como resultado un L_Bt de $31,35 * 10^3 J/(sr * m^2)$ que se encuentra dentro de los límites de exposición (ver **Tabla 3.2**).

Luego se pasó al punto 4.3.6, límite de exposición a peligro térmico de la retina a estímulos débiles, que establece:

$$L_{IR} = \sum_{780}^{1400} L_\lambda * R(\lambda) * \Delta\lambda \leq 6000/\alpha W/(m^2 sr)$$

La radiancia espectral de los LED infrarrojo es de $7,58 * 10^6 nW/(nm * sr * m^2)$ cada uno, por lo que en total hay una radiancia de $15,16 * 10^6 nW/(nm * sr * m^2)$, R(λ), la función ponderada de peligro a quemadura, es 0,5 para los LED infrarrojo, con un pico de longitud de onda en $850nm$ y se asume un ancho de banda de $30nm$, dando como resultado una L_{IR} de $227,4W/(sr * m^2)$, que se encuentra dentro de los límites establecidos (ver **Tabla 3.2**).

Se continuó con el punto 4.3.7, límite de exposición de radiación infrarroja a los ojos, que se centra en evitar heridas térmicas a la córnea y posibles efectos retrasados en el cristalino (cataractogenesis). Para lo cual no se debe exceder el límite dado por la siguiente expresión:

$$E_{IR} = \sum_{780}^{3000} E_\lambda * \Delta\lambda \leq 100 W/m^2$$

Siendo la irradiancia espectral (E_λ) $1,073W/m^2 nm$ y un ancho de banda estimado en $30nm$, se calcula un E_{IR} de $32,19W/m^2$ (ver **Tabla 3.2**).

Por último, se analizó el punto 4.3.8, el límite de exposición a peligros térmicos de la piel a radiación visible e infrarroja, el cual está definido por:

$$E_Ht = \sum_{380}^{73000} \sum_{t} E_\lambda(\lambda,\text{t})B(\lambda)\Delta\text{t}\Delta\lambda \leq 20000 t^{0,25} J/m^2$$

La norma de referencia no contaba con límites establecidos para períodos de exposición mayores a 10 segundos. La irradiancia espectral (E_λ) es de 1,073 W/m^2nm para cada LED infrarrojo y de 0,29W/m^2nm para el LED verde, y consideramos que estimula durante 10s, que es el peor escenario, dando como resultado 730,8J/m^2 que es menor a $20000 * 10^{0,25} J/m^2$.

Por lo que se puede afirmar que tanto el LED verde como los IR no tienen efectos negativos sobre el paciente.

Análisis de seguridad bajo la norma EN 62471		
Artículo de la norma	Parámetro del dispositivo	Límite de seguridad
4.3.3	$L_B t = 31,35 * 10^3\ J/(sr * m^2)$	$\leq 10^6 J/(m^2 sr)$
4.3.6	$L_{IR} = 227,4 W/(sr * m^2)$	$\leq 6000/\alpha W/(m^2 sr)$
4.3.7	$E_{IR} = 32,19 W/m^2$	$\leq 100 W/m^2$
4.3.8	$E_H t = 730,8 J/m^2$	$\leq 20000 t^{0,25} J/m^2$

Tabla 3.2: Análisis de seguridad bajo norma EN 62471

3.2 Desarrollo del Software

3.2.1 Raspberry Pi

Con la Raspberry Pi se realizó la estimulación de la pupila y la grabación del video (ver punto uno de la **Figura 3.8**), para lo que se escribió el programa en lenguaje Python, ya que es un lenguaje amigable, y se cuenta con mucha documentación y ejemplos del mismo. Primero se acomoda la cámara a la altura del ojo, utilizando para ello la pantalla táctil. Luego se enciende la cámara 2s antes de iniciar la grabación, debido a que la cámara requiere de un período de adaptación antes de comenzar a grabar. Entonces se comienza a grabar y a los 0.5s de comenzada la grabación se estimula al ojo, es decir, se enciende el LED por 100ms. Después se graban 2.4s más, que serán usados para analizar cómo reacciona el ojo a dicho estímulo, dando como resultado una grabación total de 3s.

Para la adquisición de las imágenes se consideraron dos métodos, capturando imágenes de forma sucesiva y también mediante la adquisición de secuencias de video que luego eran convertidas a imágenes. El primer método tenía una velocidad muy baja, ya que actualmente hay un problema en las Raspberry Pi que ocasiona que la mitad de las "ventanas" (*frames*) se salteen, ocasionando de esta manera que el *framerate*, o velocidad de captura, disminuya a la mitad. Para este proyecto 60fps ya era la velocidad de captura mínima tolerable, por lo que dicho método fue descartado.

El segundo método contaba con una velocidad marcadamente superior pero no siempre otorgaba los 180 *frames* esperados (en algunos casos otorgaba 179) cuando en MATLAB se lo convertía a imágenes. Esto se debe a que la Raspberry Pi trabaja con un sistema operativo

Linux y que el programa está hecho en Python, ambos generan potenciales retrasos en un código dependiente del tiempo. Para futuros desarrollos aconsejamos se utilice hardware con precisión en el rango de los milisegundos.

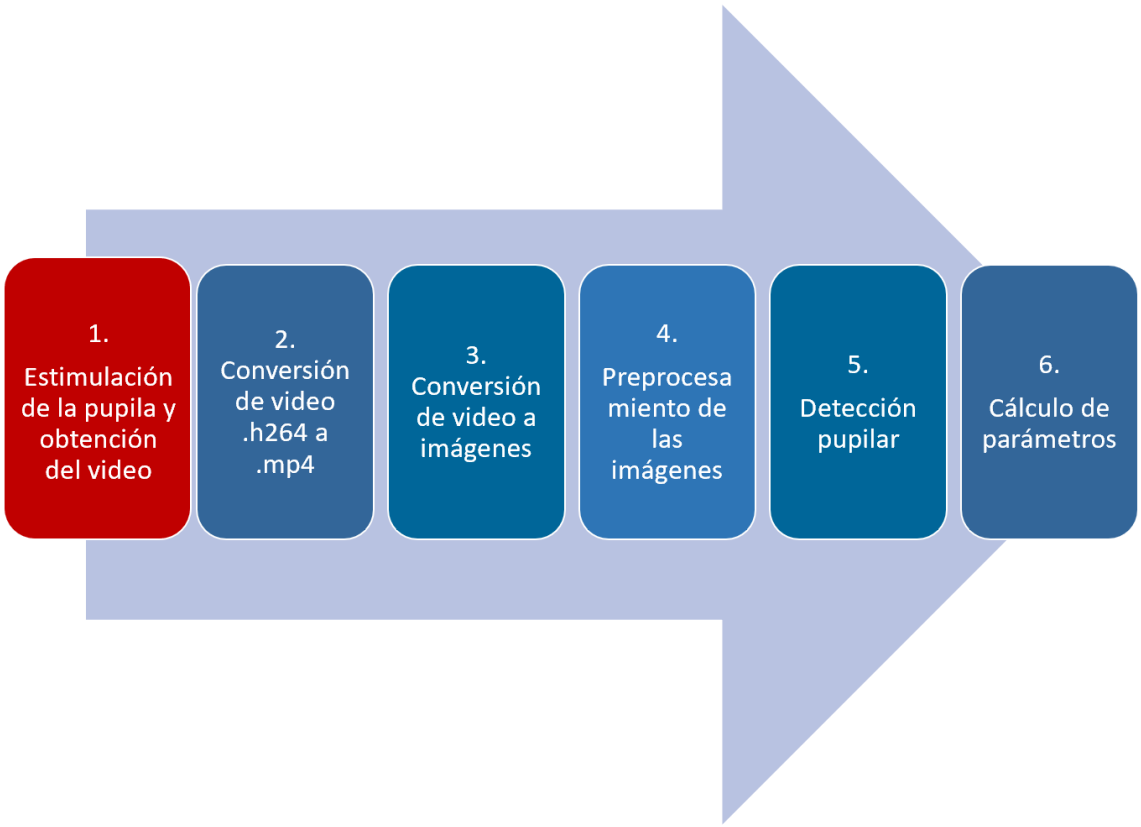


FIGURA 3.8. Diagrama en bloques. En rojo se observa el paso realizado en la Raspberry Pi, mientras que en azul los pasos realizados en la computadora personal

3.2.2 MATLAB

Una vez obtenidos los videos, fue necesario su procesamiento en la computadora (ver puntos dos a seis de la **Figura 3.8**). La parte del proyecto de procesamiento de imágenes fue hecha en MATLAB, debido a nuestra experiencia y a su alto rendimiento en el análisis de imágenes. Se descartó la opción de realizar el procesamiento en la Raspberry Pi ya que, de acuerdo al modelo de negocio que se quiere adoptar, es preferible minimizar el procesamiento y subirlo a una base de datos de AWS (Amazon Web Services) o similar en la que se vaya nutriendo el historial y al mismo tiempo se evalúe en linea todo lo realizado . A continuación se detallan los pasos implementados en dicha plataforma.

3.2.2.1 Convertir video

Los videos obtenidos con la Raspberry Pi se encontraban en formato .h264, una codificación digital para videos de alta definición. Como MATLAB no reconoce este formato, el primer paso fue convertir los videos a .mp4 a través de la plataforma FFmpeg.

3.2.2.2 Paso de video a imágenes

Una vez obtenido el video en el formato correspondiente, se lo pasó a imágenes, es decir, se subdividió al video en imágenes independientes para poder así generar un análisis de cada una de ellas. Debido a que la duración total del video es de $3s$ y la cámara es de 60fps, se generó un total de 180 imágenes para procesar. Los casos en que no generaba 180 se los descartaba ya que era imposible detectar si el cuadro faltante era el primero o el último, lo cual afectaba las mediciones de tiempo de latencia.

3.2.2.3 Procesamiento de las imágenes

La capacidad de detección de la pupila depende principalmente de la *performance* de la cámara de video infrarroja y del procesamiento de la imagen. Es por esto que la implementación de los siguientes pasos fue de vital importancia:

- Preprocesamiento de la imagen
- Detección pupilar

3.2.2.4 Cálculo de parámetros

Una vez detectada la pupila y por lo tanto obtenido su radio, es posible calcular el t_L, t_C y $C\%$, siempre teniendo en cuenta que, como se detalló en secciones anteriores, el más importante es el tiempo de latenica.

CAPÍTULO 4

ALGORITMOS IMPLEMENTADOS

4.1 Preprocesamiento de la imagen

Para leer una imagen en MATLAB se utilizó la función *imread*. Debido a que esta devuelve una matriz en tres dimensiones (R,G,B) al detectar una imagen en colores, fue necesario como un primer paso convertir la imagen a escala de grises.

A continuación, se aplicó un filtro de mediana para eliminar el ruido "salt-and-pepper", que se caracteriza por ser un ruido impulsivo en donde puntos de la imagen tienen niveles de intensidad que difieren considerablemente de los niveles de los puntos de su entorno. Dicho filtro actúa confiriéndole a cada píxel el valor de la mediana de sus píxeles vecinos.

Para reducir el ruido de los reflejos se utilizaron operaciones morfológicas, las cuales se caracterizan por simplificar la imagen y conservar las principales características de las formas de los objetos a través de la utilización de un elemento estructurante. La idea básica es probar una imagen con una forma predefinida simple analizando cómo esta forma encaja o no en la imagen original. Esta forma se llama elemento estructurante, y es en sí misma una imagen binaria.

Las operaciones utilizadas fueron las de apertura y cierre. La apertura suaviza los contornos de una imagen y elimina pequeños salientes. Mientras que el cierre elimina pequeños huecos (rellenándolos) y une componentes conexas cercanas.

Antes de ahondar en los conceptos de apertura y cierre, es importante el entendimiento de otras dos operaciones morfológicas llamadas dilatación y erosión. La primera, es una operación lógica OR ($\oplus$) entre el elemento estructurante y el píxel de entrada. La erosión, en cambio, es una operación lógica AND ($\ominus$) entre el elemento estructurante y el píxel de entrada [40]. Siendo A la imagen original y B el elemento estructurante, la **Figura 4.1(a)** muestra la dilatación A$\oplus$B y la **Figura 4.1(b)** la erosión A$\ominus$B.

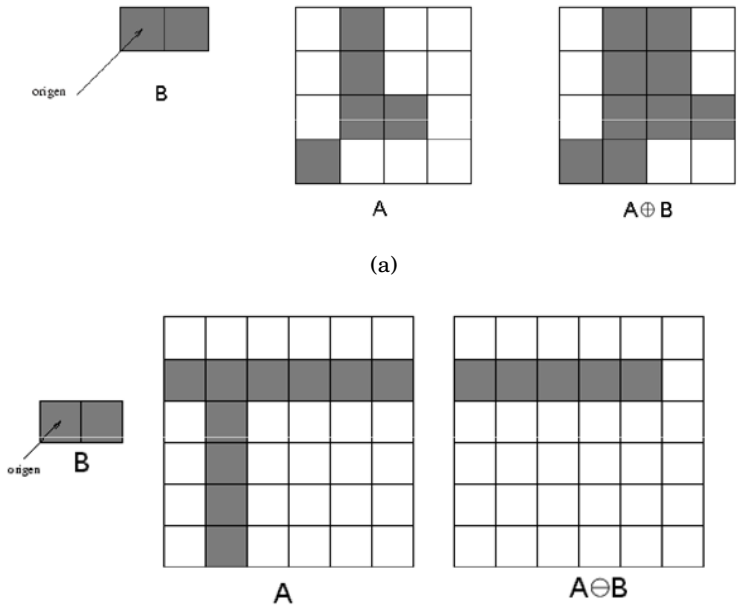
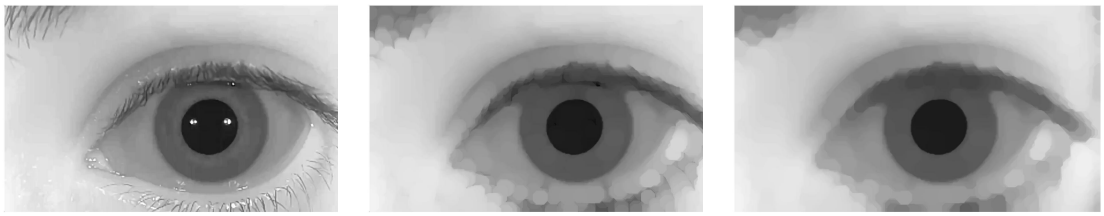


FIGURE 4.1. Operadores morfológicos. (a) Dilatación. (b) Erosión

La apertura de A por un elemento estructural B se define como AoB=(A⊖B)⊕B, lo que establece que la apertura de A por B es simplemente la erosión de A por B, seguido de la dilatación del resultado por B [40]. La **Figura 4.2(b)** muestra la apertura de la imagen. Se utilizó como elemento estructurante un disco con radio de 24 píxeles, logrando remover los objetos pequeños de la imagen y preservando la forma y el tamaño de los objetos más grandes. De esta manera fue posible eliminar los reflejos de la imagen [41].



(a) (b) (c)

FIGURE 4.2. (a) Imagen Original. (b) Apertura. (c) Cierre.

El cierre de A por un elemento estructural B se define como A· B=(A⊕B)⊖B en donde se genera la dilatación de A por B, seguido de la erosión del resultado por B [40]. Utilizando como elemento estructurante un disco de 20 píxeles de radio se logró suavizar la imagen **Figura 4.2(c)**, rellenando los pequeños huecos pero a la vez, preservando su forma y tamaño.

Luego del procesamiento descrito hasta el momento, en la mayoría de los casos fue posible identificar la pupila. En los reducidos casos en lo que esto no fue posible, se continuo con el preprocesamiento generando una expansión del rango dinámico de la imagen. Además, dos filtros adicionales fueron implementados, uno de dilatación y otro de erosión.

Para mejorar la calidad de una imagen de rango dinámico reducido se realizó una expansión de dicho rango (ver **Figura 4.3)**. Para esto, se caracterizó el nivel de intensidad en todos los puntos de la imagen mediante la función de expansión de contraste definida en la siguiente ecuación:

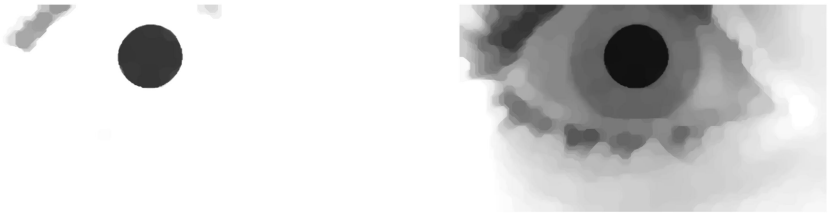
$$g(x,y) = \frac{255}{J_{max} - J_{min}}(f(x,y) - J_{min})$$

donde $f(x,y)$ es el nivel de gris de la imagen de entrada, $g(x,y)$ el nivel de gris de la imagen de salida, $J_{máx}$ el mayor valor del nivel de gris en la imagen de entrada y $J_{mín}$ el menor valor del nivel de gris de la imagen de entrada. A través de pruebas empíricas, se llegó a la conclusión de que $J_{máx}$ debía tomar el valor de 153 y $J_{mín}$ de 0. Con un valor de $J_{máx}$ pequeño aparecían zonas claras en la pupila aumentando de esta manera los casos en los que no se lograba detectar la pupila (ver la **Figura 4.4(a)** en donde se tomó un valor de $J_{máx}$=76). Mientras que con un valor de $J_{máx}$ mayor a 153 (ver la **Figura 4.4(b)** en la que $J_{máx}$=230) no se generaba una diferencia notoria con la imagen antes de realizar la expansión del histograma (ver la **Figura 4.3(a)**), por lo que no afectaba significativamente el número de detecciones pupilares. A través de prueba y error con distintos valores de $J_{máx}$ se llegó al valor de 153.

(a) (b)

FIGURE 4.3. Maximización del rango dinámico (a) Antés de la mejora en el contraste. (b) Luego de la mejorar en el contraste.

A través de la expansión se logró utilizar al máximo el rango dinámico del dispositivo de presentación (0-255). La imagen resultante se observa en la **Figura 4.3 (b)** y debido a que se ha aumentado la separación de los niveles de gris que la componen, hay una mejoría de contraste considerable [42], haciendo de esta manera más fácil la detección pupilar.



(a) (b)

FIGURE 4.4. Maximización del rango dinámico (a) Con Jmáx=76. (b) Con Jmáx=230.

En la búsqueda de mejoras en el preprocesamiento de la imagen se implementaron dos funciones, la Transformación Logarítmica seguida de la Power-Law Transformation, esperando aumentar el número de detecciones pupilares. Dado que no se obtuvieron mejoras significativas y que a medida que se agregaban funciones el tiempo de ejecución del algoritmo era mayor, dichas funciones no fueron implementadas. Fue un compromiso entre mejoras en el preprocesamiento y el tiempo de ejecución.

La Transformación Logarítmica es utilizada generalmente para la reducción del contraste de las regiones brillantes; elementos tales como las cejas, la sclera y parte del párpado pueden ser removidos con esta. La ecuación a implementar es la siguiente:

$$s = clog(1+r)$$

En donde r representa la imagen procesada, s la imagen de salida y c es una constante.

A continuación se implementó la Power Law Transformation, la cual genera un mayor contraste entre las regiones brillantes de la imagen. Esto se logra a través de la siguiente ecuación:

$$s = cr^{\gamma}$$

En donde s es la imagen de salida, dado por c y γ, dos constante positivas. Al aumentar el valor de γ la imagen se torna más oscura y por el contrario, achicando este valor, la imagen se torna más brillante [43].

4.2 Detección de la pupila

A continuación se explican los dos algoritmos primordiales utilizados en la detección pupilar, el primero es el llamado Starburst y el segundo Transformada de Hough. Luego, se explicará el por qué de la elección del segundo algoritmo en el presente trabajo.

4.2.1 Algoritmo de Starburst

Este algoritmo trabaja en la premisa del balance óptimo entre el tiempo de ejecución del algoritmo y la precisión de detección, por lo que es utilizado comúnmente cuando se quiere realizar procesamiento en tiempo real. La siguiente figura muestra los pasos para la implementación del mismo:

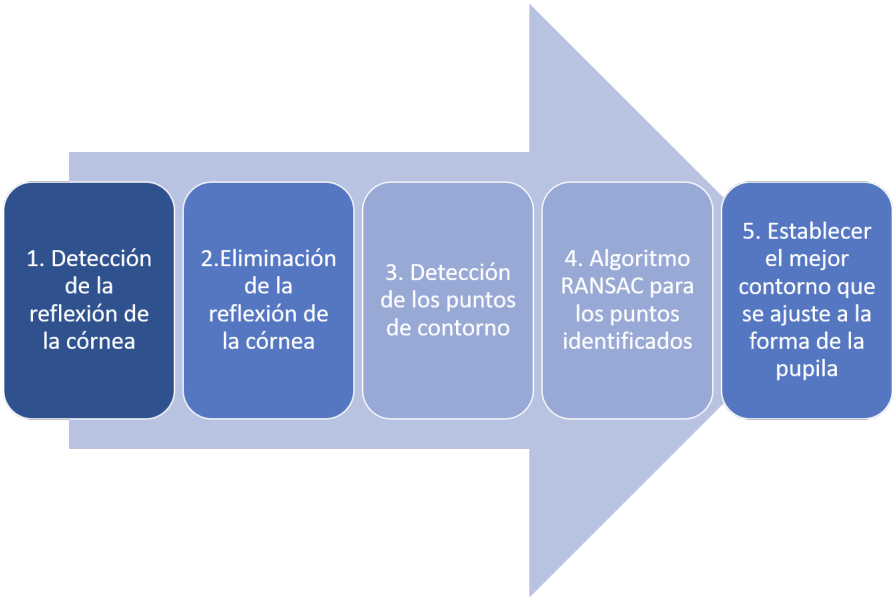


FIGURA 4.5. Pasos del algoritmo de Starburst

Los pasos uno y dos son implementados para remover el ruido generado por el reflejo de la córnea, siendo este el punto más brillante de la imagen. El reflejo de la córnea puede ser identificado debido a su naturaleza y removido aplicando un umbral. Sin embargo, debido al preprocesamiento aplicado no fue necesario realizar los primeros dos pasos.

Los pasos tres, cuatro y cinco de la **Figura 4.5** son los realmente necesarios para la detección del contorno pupilar. Mientras otros métodos aplican detección de bordes a toda la imagen del ojo o a una región de interés alrededor de la ubicación estimada de la pupila, Starburst detecta bordes a lo largo de un número limitado de rayos que se extienden desde la posición más probable del centro de la pupila (ver **Figura 4.6(a)**). Debido a que el contorno de la pupila usualmente ocupa una pequeña parte de la imagen y no todos los puntos de su contorno son necesarios para su estimación, la metodología implementada por este algoritmo es más eficiente a nivel

computacional. Además, para una mayor robustez del programa, en caso de que el punto de comienzo (la posición más probable del centro de la pupila) haya sido muy mal definido, también se detectan bordes a lo largo de rayos que se extienden desde el conjunto de puntos (candidatos) detectados inicialmente en la dirección del punto de inicio (ver **Figura 4.6(b)**).

En el punto tres, para cada "ventana", se comienza por establecer el punto inicial, que es la posición estimada del centro de la pupila. Para la primera ventana se utiliza el centro de la imagen como centro de la pupila, para las siguientes se toma como centro de pupila estimado el centro de la pupila que se definió para la ventana anterior. Luego, se evalúan las derivadas (Δ) de los 18 rayos que parten desde el punto inicial, hasta que el valor umbral (φ=20) es sobrepasado. Siendo solo las derivadas positivas (aquellas cuya intensidad se ve incrementada en el respectivo rayo) tomadas en consideración. Cuando el φ es sobrepasado, se define a ese punto como posibles candidato para el contorno de la pupila y se "frena" el análisis de ese rayo. En el caso en el que el valor umbral no sea sobrepasado, y el rayo llegase al borde de la imagen, para ese rayo no hay puntos a considerar como posibles candidatos.

Un inconveniente que se debe enfrentar es el caso en el que el punto inicial sea pobremente seleccionado (ver **Figura 4.6(c)**), ya sea porque es la primera ventana del video, porque el movimiento del ojo es muy rápido o porque se usa una velocidad de captura muy baja (pocas ventanas por segundo). Es por eso que el punto tres cuenta con una segunda etapa donde para cada punto candidato, se repite el proceso anterior con rayos situados en un intervalo de +50° a -50° alrededor del rayo que originalmente generó al candidato (ver **Figura 4.6(b)**). De esta manera, cada punto candidato generará un nuevo conjunto de puntos candidatos que siguen la misma regla en donde la derivada tiene que ser mayor a un valor umbral. La razón por la que se limitan los rayos que vuelven, es debido a que si en efecto el candidato se encuentra en el borde de la pupila los rayos que vuelven generarán más candidatos en el lado opuesto de la pupila. Esto permite determinar más puntos situados en el contorno de la elipse de la pupila, es decir, nuevos puntos candidatos. Por otro lado, si el candidato no se encuentra en el borde de la pupila este proceso generará puntos candidatos que no necesariamente se encuentran situados en el contorno de la pupila (ver **Figura 4.6(d)**). Dado que los candidatos generados por un gran valor de Δ se encuentran con mayor probabilidad en el contorno de la pupila (ya que son los bordes más fuertes), el número de rayos generados por candidato es $5\Delta/\varphi$, donde Δ es el valor de la derivada del punto candidato analizado y ϕ es el umbral. El número mínimo de rayos por candidato es cinco, ya que $\Delta \geq \phi$.

Si bien el contorno de la pupila puede ser establecido con la primera etapa de punto tres (ver **Figura 4.6(a)**), en el caso que el punto inicial no fuese el centro de la pupila, el contorno de la elipse va a tener un *offset*(desplazamiento) muy grande (ver **Figura 4.6(c)**). Es por esto que el algoritmo corre una serie de iteraciones en las que calcula nuevos puntos candidatos a partir de los puntos candidatos ya obtenidos (ver **Figura 4.6(b)**). A partir de la segunda iteración, se utiliza el promedio de todos los candidatos a contorno para definir el centro de la pupila de la

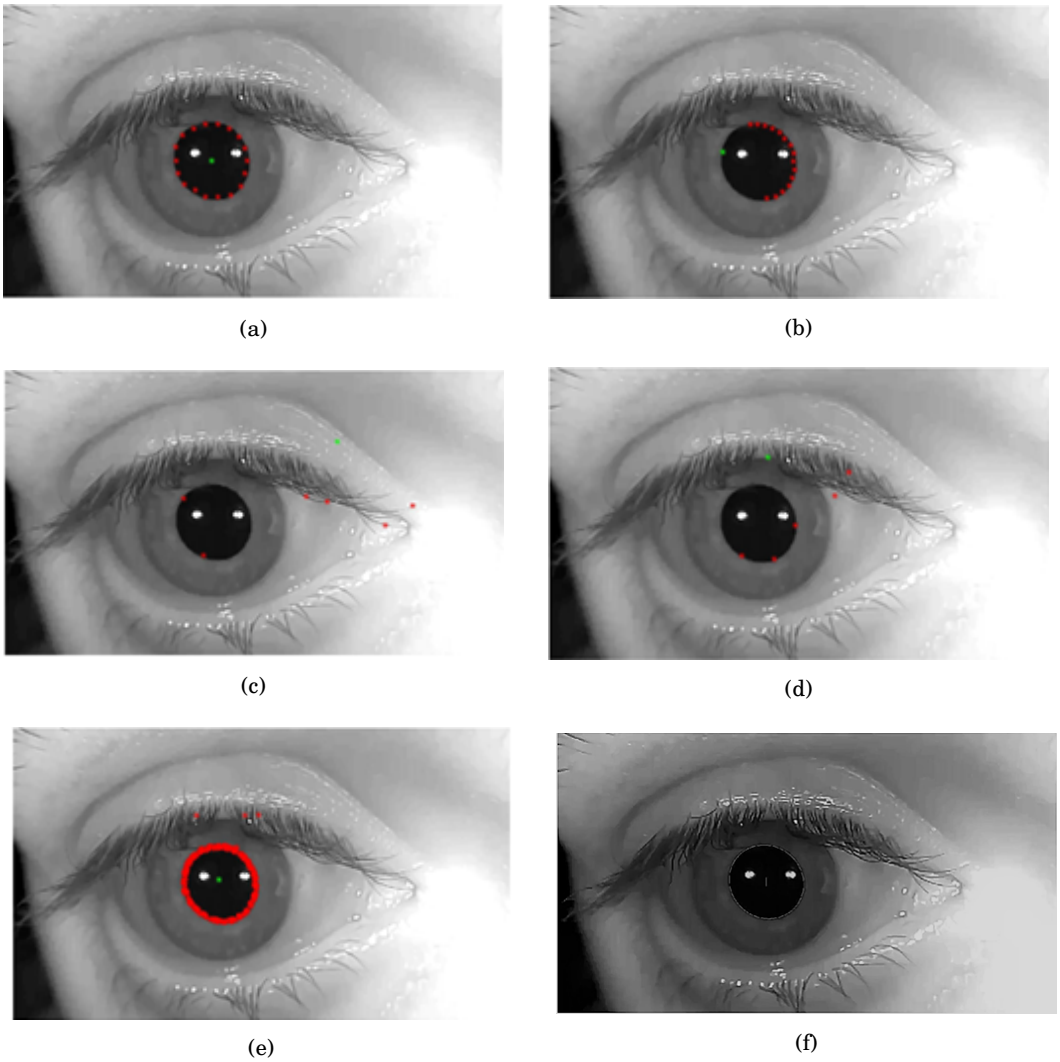


FIGURE 4.6. (a) En esta figura se ve en verde el centro estimado de la pupila y en rojo los bordes detectados en los rayos que se extienden desde este. (b) En verde se ve un punto candidato y en rojo los bordes detectados a partir de los rayos emitidos desde este en dirección al centro estimado de la pupila.(c)Es un claro ejemplo de un punto inicial que se encuentra alejado del centro de la pupila. En verde se encuentra el centro estimado y en rojo los bordes detectados a partir de rayos que salen de este. (d) En verde se ve un punto candidato pobremente seleccionado y en rojo los bordes detectados a partir de los rayos emitidos desde este en dirección al centro estimado de la pupila. (e) Detección de los puntos de contorno en rojo y en verde el centro de pupila, una vez finalizada la etapa 3. (f). Contorno y centro de la pupila detectada mediante el algoritmo de Starburst, se le modifico el contraste a la imagen para que se pueda observar mejor a simple vista.

iteración siguiente. Con el nuevo centro estimado se repite el punto tres, y se continúa el proceso de iteración, el cual se frena cuando se detecta un cambio menor a 10 píxeles entre los centros de

dos iteraciones consecutivas. Por lo que, si el punto inicial corresponde al centro de la pupila, una sola iteración será suficiente. Cuando la primera elección del centro no es buena, generalmente unas pocas iteraciones son necesarias para que converja. El proceso iterativo hace que haya un aumento significativo en la cantidad de puntos candidatos (ver **Figura 4.6(e)**).

Una vez que se tienen todos los puntos candidatos, el paso siguiente es encontrar la elipse que mejor se ajuste, utilizando el algoritmo RANSAC (Random Sample Consensus). El mismo es una técnica efectiva para encontrar modelos que se ajusten a una muestra que tenga un gran pero desconocido porcentaje de *outliers*. Un *inlier* es una muestra que pertenece a la data que representa el mecanismo a modelar, en nuestro caso pertenece al contorno de la pupila, mientras que un *outlier* es una muestra generada por error y que no se desea tomar en cuenta a la hora de realizar el modelado. RANSAC es un algoritmo que admite la presencia de *outliers* y usa solo una parte de la muestra para generar el modelo. Es un proceso iterativo que utiliza pequeños conjunto de puntos candidatos elegidos aleatoriamente para ajustar el modelo y seleccionar el que mejor se adapta a la muestra en su totalidad.

En primer lugar se seleccionan cinco de los puntos candidatos de manera aleatoria, siendo éste el número mínimo de muestras necesario para determinar los parámetros de una elipse. Por medio de matrices de descomposición de valor singular se buscan los parámetros que se adaptan perfectamente a los cinco puntos. Los parámetros deben ser reales, el centro de la elipse debe estar en la imagen y el eje mayor debe ser menor a dos veces el eje menor. De no ser así, se selecciona de manera aleatoria otro conjunto de candidatos y se ajusta una nueva elipse, hasta que se cumpla con los requisitos mencionados. Entonces se cuenta el número de candidatos que coinciden con el modelo (los *inliers*). Al conjunto de candidatos que encaja con ese modelo se lo denomina el conjunto de consenso. Luego de varias iteraciones se consigue una elipse que se ajuste al conjunto de consenso más grande (ver **Figura 4.6(e)**)[44][45].

4.2.2 Algoritmo de Transformada Circular de Hough

El algoritmo de la Transformada Circular de Hough identifica los tres parámetros de un círculo: las coordenadas del centro (x_c e y_c) y su radio r, representados en la siguiente ecuación paramétrica para el contorno del círculo:

$$\mathrm{x} = x_c + r cos\theta$$
$$\mathrm{y} = y_c + r sen\theta$$

La implementación del algoritmo de detección pupilar es un problema de tres dimensiones en donde se deben determinar las coordenadas del centro y el radio. El principio del funcionamiento de la Transformada Circular de Hough se basa en la capacidad del borde de describir círculos con

radios óptimos que se intersectan en el mismo punto del centro del círculo que se desea detectar, ver **Figura 4.7**. [45]

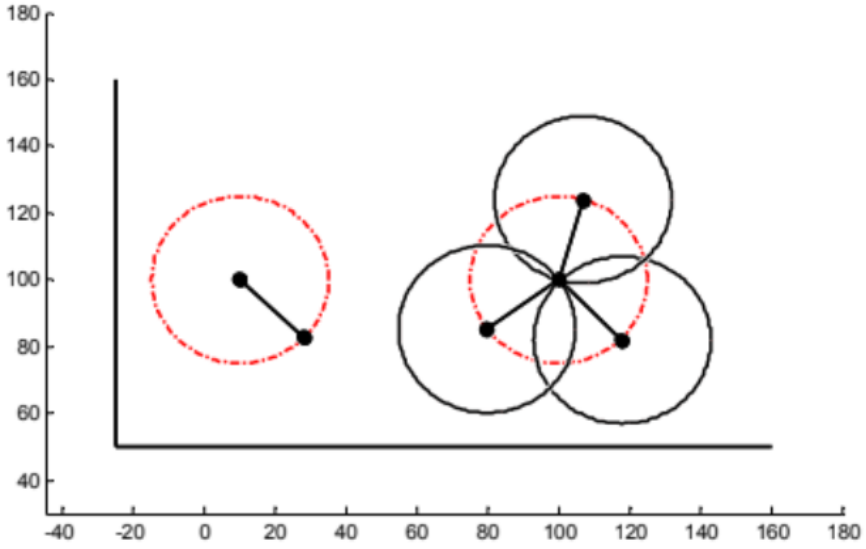


FIGURA 4.7. Principio de Transformada de Hough [45]

A continuación se resume en cuatro grandes pasos el algoritmo utilizado (**Figura 4.8**).

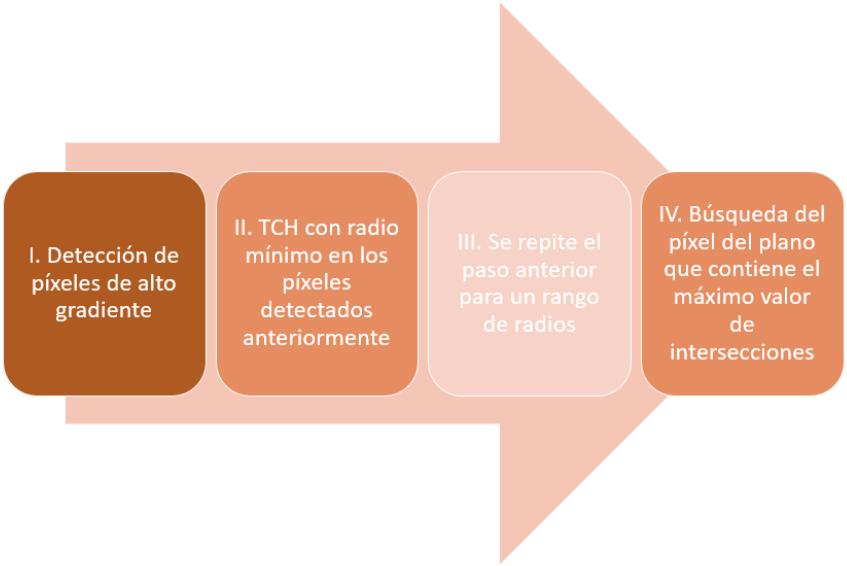


FIGURA 4.8. Pasos a reaizar para la implementación de la Transformada de Hough

PASO I

Tomando como entrada la imagen binaria obtenida luego del preprocesamiento, se encuentran los píxeles de interés, que son tales que tienen un alto gradiente, y se obtienen sus coordenadas (x_q, y_q) con q=1,2,....Q.

PASO II

Teniendo en cuenta un radio inicial R_{min}, se aplica la Transformada de Hough de manera que para cada punto (x_q, y_q) del espacio de la imagen, en el espacio de parámetros se tiene un círculo de radio R_{min}. Considerando los Q puntos del espacio de la imagen, se tienen Q círculos que se intersectan en algunos puntos del plano (a,b). Se cuentan las intersecciones que se ocasionan entre los Q círculos (**Figura 4.9(a)**).

PASO III

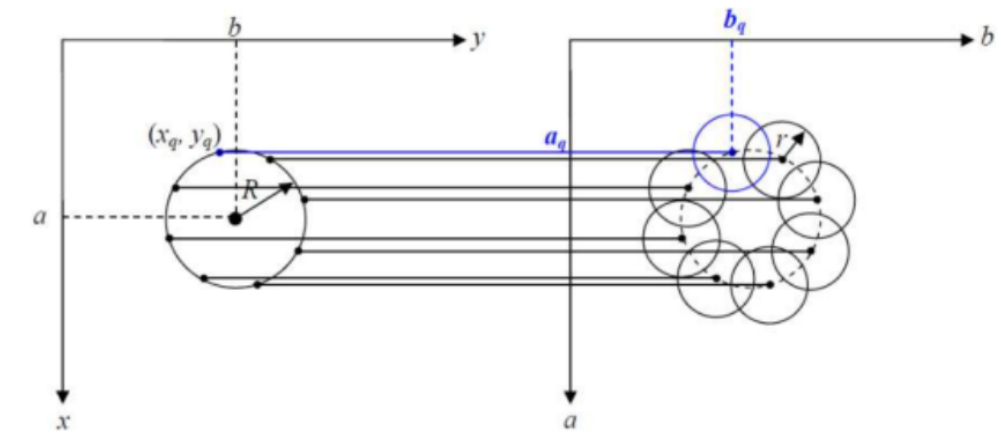
Se repite el procedimiento descrito en el paso anterior para un rango de radios r_k de interés y se evalúa el número de intersecciones. Los resultados obtenidos para cada r_k se guardan en en un vector de datos acumulados.

PASO IV

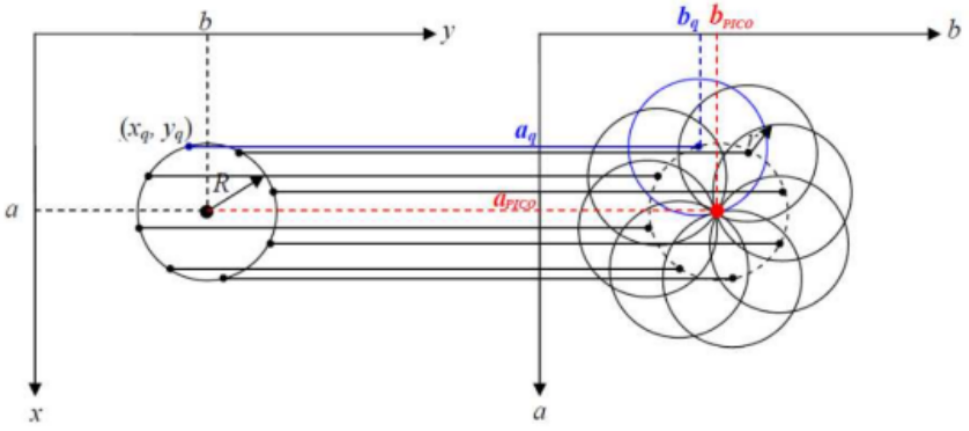
Se busca en el vector de datos acumulados el píxel del plano (a,b) que contiene el máximo número de intersecciones y se denomina r_{pico} al valor de r_k en esta capa. Las coordenadas (a_{pico},b_{pico}) de este píxel en el plano (a,b) coinciden con las coordenadas del centro del círculo en el plano (x,y) y el radio r_{pico} correspondiente a esta capa, es el radio del círculo detectado (**Figura 4.9(b)**) [42].

4.2.3 Algoritmo elegido

Si bien ambos métodos detectan correctamente la pupila, el algoritmo de Starburst al ser diseñado para *eyetracking* se centra en el rápido procesamiento (tardando $72 \pm 27s$ contra los $241 \pm 40s$ de la Transformada) en vez de centrarse en el dimensionamiento pupilar. La Transformada Circular de Hough, en cambio, demostró ser más eficiente en la determinación de los bordes y, ya que el procesamiento no tiene que realizarse en tiempo real necesariamente pero las medidas deben ser lo más exactas posibles, se decidió implementar la Transformada Circular de Hough.



(a)



(b)

FIGURE 4.9. Transformada de Hough con radio variable [42] (a) Transformada de Hough para r<R. (b) Transformada de Hough para r=R.

4.3 Cálculo de parámetros

Una vez detectada la pupila a lo largo del tiempo, se calcularon los parámetros: tiempo de latencia, porcentaje de contracción y tiempo de contracción. Para el cálculo del primero se tuvo en cuenta la investigación realizada por Oliver Bergamin y Randy H. Kardon que establece que, para determinar de manera óptima el inicio del reflejo pupilar es necesario utilizar un filtro y generar un análisis tanto de la primera como de la segunda derivada de los movimientos pupilares [46].

Como se definió en secciones anteriores, el tiempo de latencia es el tiempo entre que se estimula la pupila y el *onset* de contracción de ésta. Para determinar el momento en el cual ocurre dicha contracción es necesario hallar el valor absoluto máximo de la aceleración a través de su segunda derivada (**Figura 4.10**)[46]. Para determinar con precisión este dato, fue necesaria la implementación de una serie de pasos previos. Se comenzó por aplicar un filtro de mediana al vector de radios para luego implementar un filtro de Savitzky-Golay de segundo orden suavizando de esta manera el dicho vector. Éste último es un filtro pasabajos, que actúa en el dominio del tiempo suavizando las señales [47] (ver **Figura 4.11**).

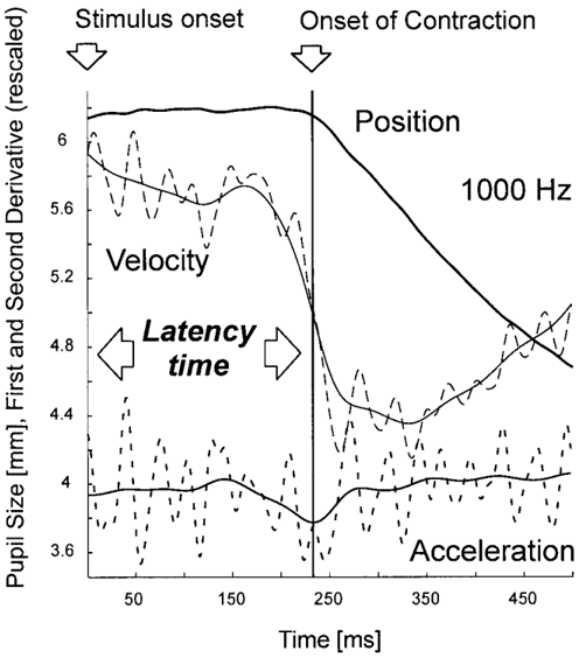


FIGURA 4.10. Determinación del tiempo de latencia a través del análisis de la primera y segunda derivada [46]

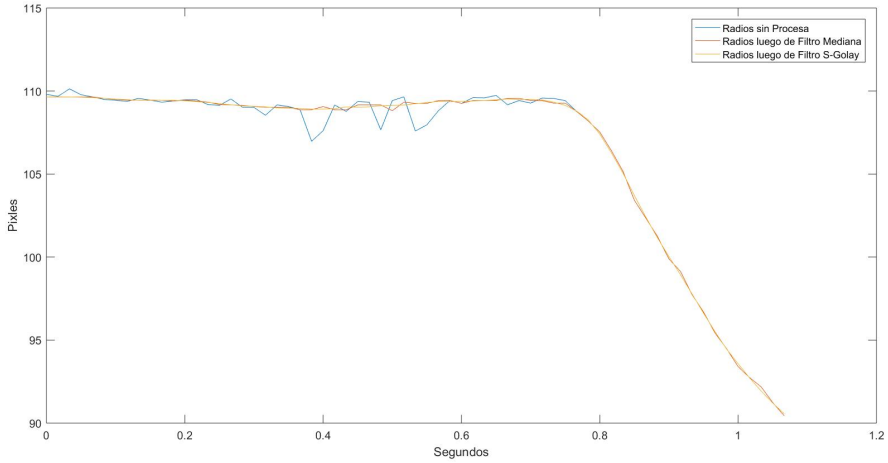


FIGURA 4.11. Azul: Radios obtenidos luego de procesar las imágenes; Rojo: Radios luego de aplicarle un filtro de mediana; Amarillo: Radios luego de aplicarle el filtro de Savitzky-Golay

Luego se implementó una interpolación de Spline cúbica, logrando de esta manera aumentar al doble el tamaño del vector de radios, como así su frecuencia de muestreo. A continuación se generó la primera derivada de dicho vector y se aplicó nuevamente el filtro de Savitzky-Golay de orden dos generando el suavizado de la señal de velocidad (**Figura 4.12**).

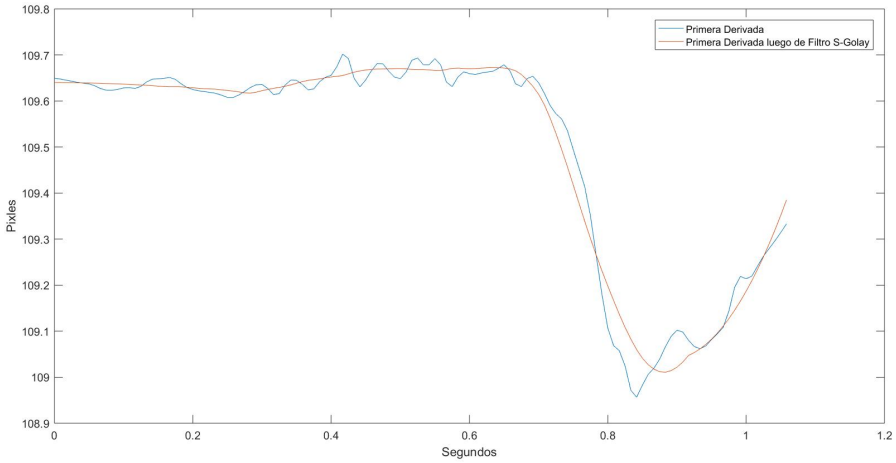


FIGURA 4.12. Azul: Vector velocidad; Rojo: Vector velocidad luego de aplicarle el filtro de Savitzky-Golay

Por último, se calculó la segunda derivada y se halló su máximo absoluto (**Figura 4.13**) obteniendo de esta manera el *onset* de contracción de la pupila. Como se fijó en 0,5s el momento en que se estimula la pupila en las distintas pruebas (siendo el momento cero cuando se empieza a grabar la pupila), al tiempo calculado del *onset* se le resta 0,5s para obtener así el t_L.

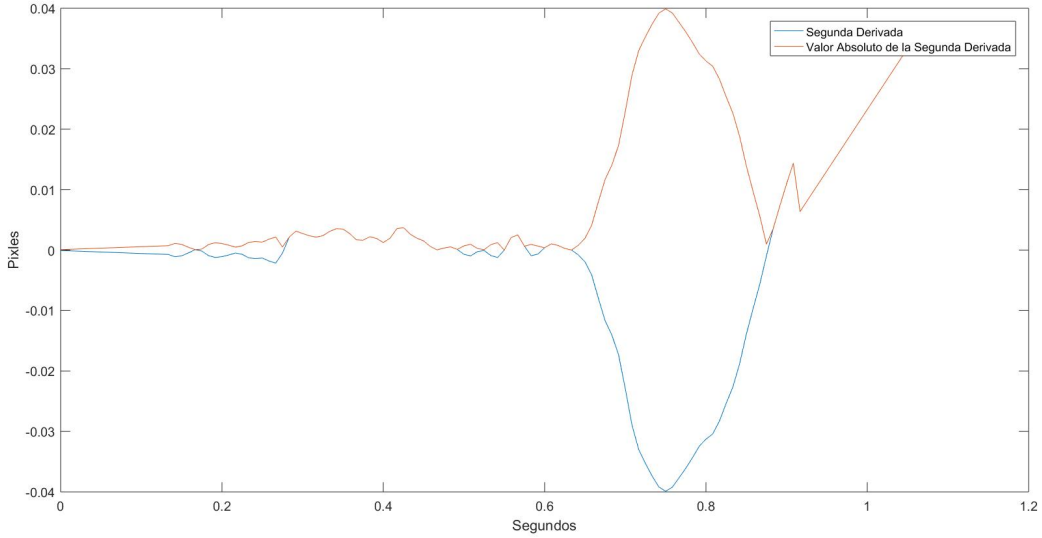


FIGURA 4.13. Azul: Vector aceleración; Rojo: Valor absoluto de la aceleración

El porcentaje de contracción relativa se obtuvo a través de la siguiente ecuación:

$$\frac{r_0^2 - r_{min}^2}{r_0^2}$$

en donde r_o es la media de los radios antes de la contracción y r_{min} es el radio mínimo obtenido luego de la contracción y antes de la dilatación del ojo. Al vector de radios se le aplicó el filtro de mediana, el de Savitzky-Golay (**Figura 4.11**) y la interpolación de Spline cúbico antes de la obtención de los parámetros r_o y r_{min}.

Una vez obtenidos estos parámetros fue sencillo obtener el tiempo de contracción como la diferencia entre el tiempo en el cual el radio es mínimo y el tiempo en el que ocurre el *onset* de contracción.

4.4 GUIDE

Para una visualización más amena del procesado, se optó por generar una GUIDE en MATLAB. Como se observa en la **Figura 4.14**, una GUIDE es una interfaz gráfica con distintas herramientas, capaz de mostrar información de manera sencilla.

FIGURA 4.14. GUIDE: Para la visualización de los resultados.

Es posible dividir la GUIDE en cuatro sectores. El primero denominado *Procesamiento de Video*, es el encargado de convertir los videos del formato .h264 al formato compatible con MATLAB .mp4; luego, el botón *Video a Imagen* como lo indica su nombre convierte el video en 180 imágenes. A continuación de apretar este botón se visualiza la primera imagen del video seleccionado con el radio de la pupila marcado (**Figura 4.15**).

FIGURA 4.15. GUIDE: Luego de haber convertido el video y pasar de éste a imágenes.

El segundo sector es el encargado del procesamiento de las imágenes. Por una parte, el botón *Procesar* analiza todas las imágenes y guarda en archivos *.mat* los radios hallados. Por otra parte, el botón *Pasos procesamiento* permite observar tanto los pasos realizadas antes de la implementación de la Transformada de Hough de la imagen seleccionada,como el radio obtenido para dicha imagen luego de la Transformada (**Figura 4.16**).

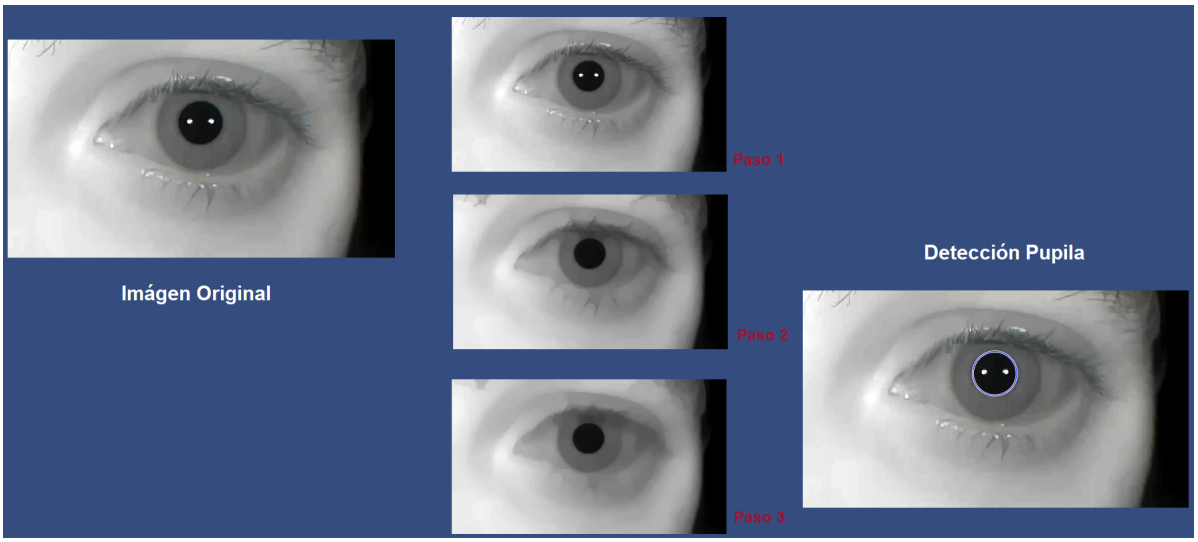


FIGURA 4.16. GUIDE: Pasos del procesamiento de la imagen.

En el sector Pruebas Guardadas es posible seleccionar pruebas ya realizadas mediante el botón *Sujeto*, de esta manera se cargan en la GUI los archivos .mat de los radios previamente obtenidos, y pueden observarse los parámetros de dichas pruebas en el sector *Parámetros* (**Figura 4.17**). Por su parte, el botón *Promedio Radios* genera el promedio de los radios tanto del ojo derecho como del ojo izquierdo y de ambos ojos. Es posible visualizar los parámetros de dichos promedios y ver la gráfica contrastada del ojo derecho y el izquierdo (**Figura 4.18**).

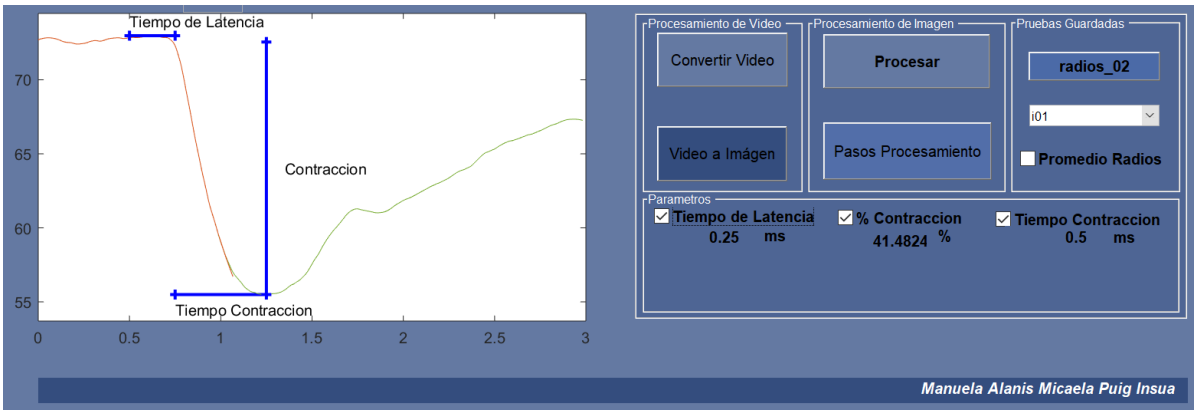


FIGURA 4.17. Visualización de los parámetros con pruebas precargadas en la GUIDE.

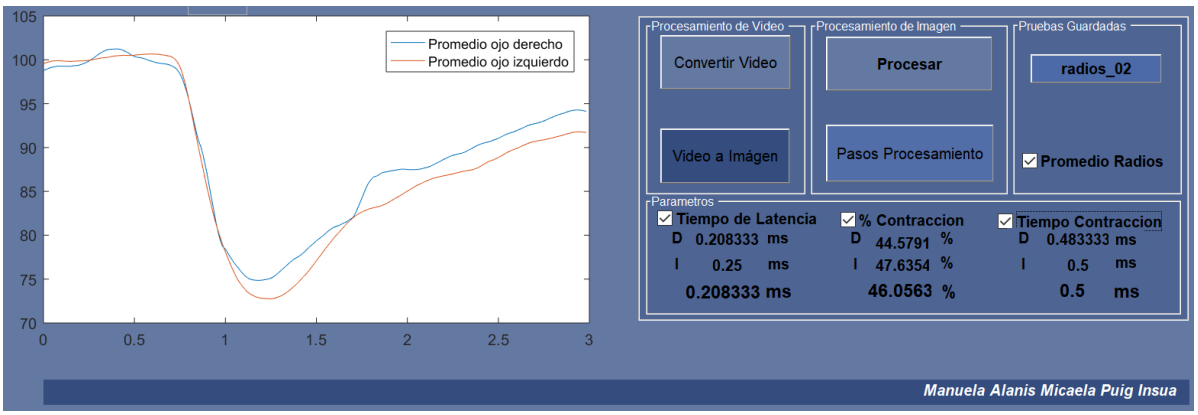


FIGURA 4.18. Visualización de los parámetros con los promedios de pruebas precargada en la GUIDE.

CAPÍTULO 5

PRUEBAS

5.1 Participantes

Se realizaron pruebas a un total de 14 sujetos presuntamente neurotípicos, libres de medicación y , cuyas edades variaban entre los 23 y los 33 años (edad promedio $27,71 \pm 3,87$), de los cuales seis eran hombres (edad promedio $28,66 \pm 4,54$) y ocho mujeres (edad promedio $27 \pm 3,46$). Se solicitó a los participantes que en caso de tener lentes de contacto se los quitaran, ya que la luz reflejada en dichos lentes podía perjudicar la detección de la pupila.

Se decidió realizar las pruebas inicialmente en estos sujetos en vez de en niños con CEA para evitar hacer perder tiempo a las familias e incomodar innecesariamente a los pacientes antes de que el equipo de prueba este perfeccionado.

5.2 Procedimiento

Las pruebas se llevaron a cabo en una habitación oscura, con una luminancia de 6 lux para el ambiente (la cual subía a 25 lux cuando se apuntaba el luxometro al LED IR), buscando de esta manera mantener las variables del ambiente lo más controladas posible.

Primero se le concedió al participante un período de algunos minutos para que se aclimate al sitio donde se llevaría a cabo la evaluación. Una vez aclimatado, se ubicaba el mentón del participante en un apoyo para evitar movimientos involuntarios que pudieran afectar las medidas. Durante cada prueba se grababan imágenes pupilares por 3s comenzando 0.5s antes de estimular el ojo con un LED verde (530nm) por 100ms y manteniendo un mínimo de 20s entre pruebas consecutivas (ver **Figura 5.1**). Se llevaron a cabo un total de cuatro evaluaciones por ojo, por consiguiente cada participante proporcionó ocho evaluaciones.

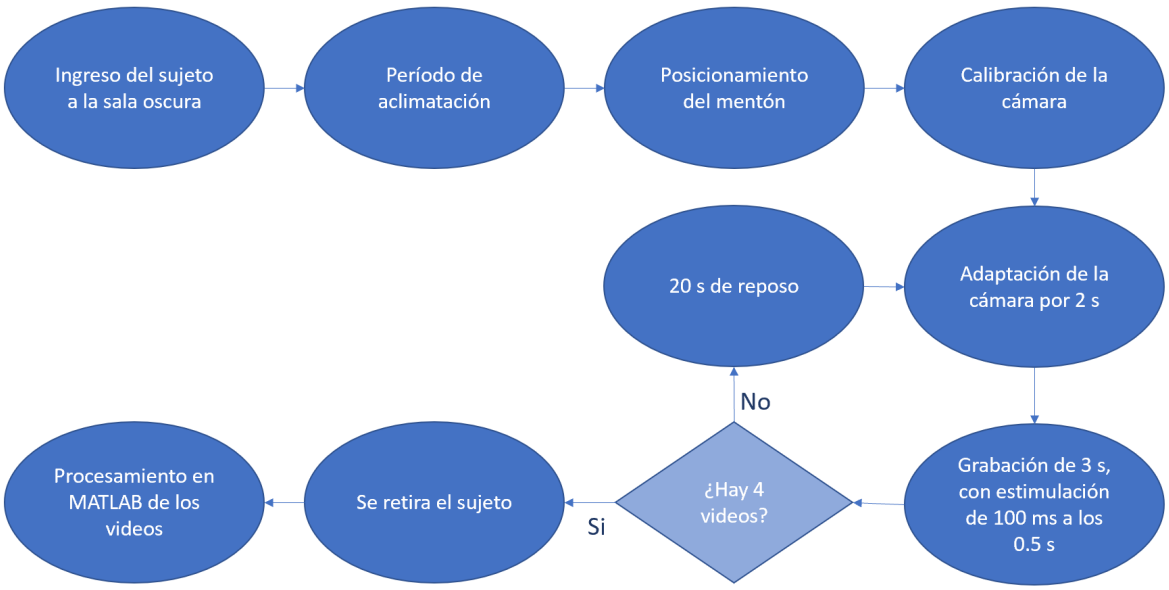


FIGURA 5.1. Procedimiento.

Las evaluaciones donde el sujeto pestañeó durante la estimulación, cerró los ojos o movió el ojo fuera del área de grabación fueron descartadas. A su vez, durante el desarrollo del dispositivo se descubrió que los tiempos de grabación en la Raspberry Pi no eran siempre confiables, haciendo que algunas grabaciones no entregaran los 180 *frames* esperados. En dichos casos se repitieron las pruebas hasta alcanzar el mínimo de cuatro pruebas por ojo. Luego, las grabaciones obtenidas con la Raspberry Pi fueron procesadas en MaTLAB en la computadora para obtener el pupilograma (gráfico de los cambios de tamaño de la pupila en el tiempo). Los parámetros del pupilograma que se tomaron en consideración fueron el tiempo de latencia, el tiempo de contracción y el porcentaje de contracción.

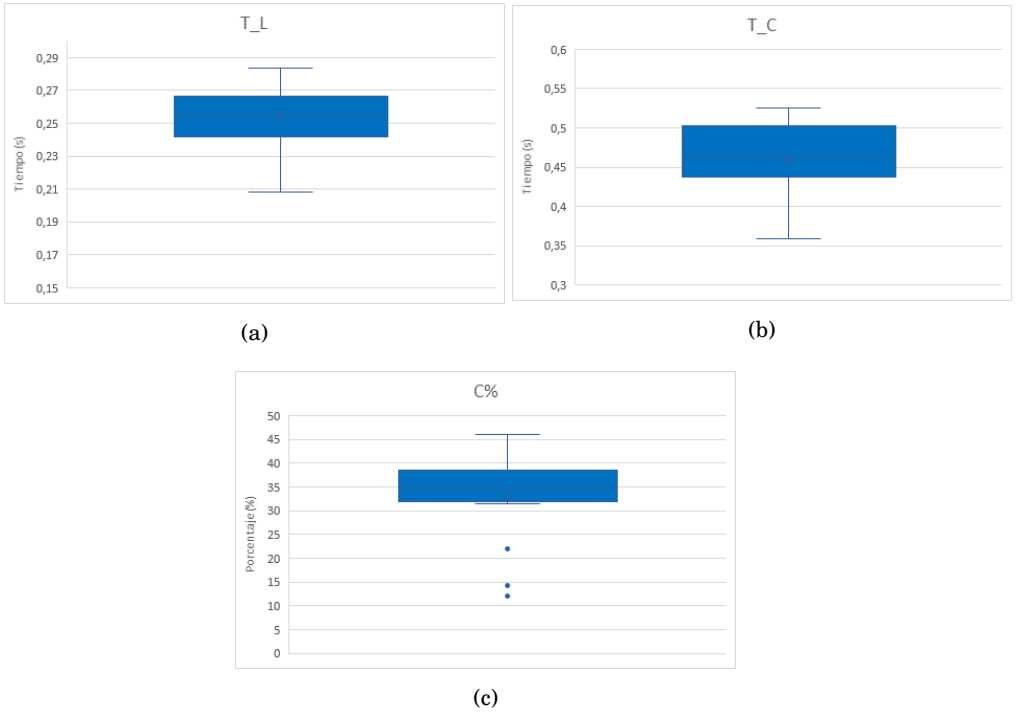
5.3 Resultados

El sistema pupilar es ruidoso, debido a la existencia de distintos factores (los párpados y las pestañas entre otros) que contribuyen en cantidades desconocidas, por lo que no se pueden remover totalmente sin arriesgarse a sesgar los resultados. Para mejorar la proporción de señal/ruido y obtener así medidas más precisas se promediaron las señales de cada ojo. A los vectores de radios, previo a su promedio, se los dividió por r_o, ya que era posible que la persona variara la distancia a la cámara entre las distintas pruebas. De esta manera, se logra normalizar dicho vector, desplazando las señales a un punto similar sin variar su forma.

A la señal resultante del promedio se le calculó t_L, $C\%$ y t_C. El análisis estadístico se llevó a cabo en Excel para Office 365. Se realizaron comparaciones de los parámetros para ojo izquierdo

y derecho para descartar posibles casos de acomodación o anisocoria. Analizar la respuesta pupilar bilateral permite detectar si hay respuestas atípicas entre los ojos, que podría sugerir la existencia de un déficit en la vía visual ipsilateral. Para analizar homogeneidad en la varianza se realizó un *f-test* con un nivel de significancia de 0,05, el cual no pudo rechazar la hipótesis nula de que la varianza en los parámetros es igual para ambos ojos (P>0,05), por lo que se puede afirmar que ambos ojos tienen igual varianza. A continuación, se realizó un *t-test* emparejado para determinar si había variaciones en las medias de los parámetros entre los ojos, y no se halló una diferencia significativa (P>0,05). Del análisis previo se puedo interpretar que había reflejo consensual y se promediaron las señales de ambos ojos obteniendo así una señal mas limpia por sujeto, que se usó para calcular t_L, $C\%$ y t_C.

El t_L promedio obtenido fue de 254 ± 19ms (media comparable con las halladas por Fan et al. [48] y un desvío menor al esperado cuando se consulta la documentación provista por Bergamin et al.[46]), el $C\%$ es de $32,68 \pm 10,05$ (que es comparable con los hallazgos de Fan et al. [48]), y el t_C es de 459 ± 52ms (no se logró encontrar el valor esperado para sujetos de la edad que se estaba analizando, pero dada la evolución de este parámetro en el tiempo observada por [24] los resultados se encuentran dentro de lo esperado y su desvío es ligeramente mayor) (ver **Figura 5.2**).

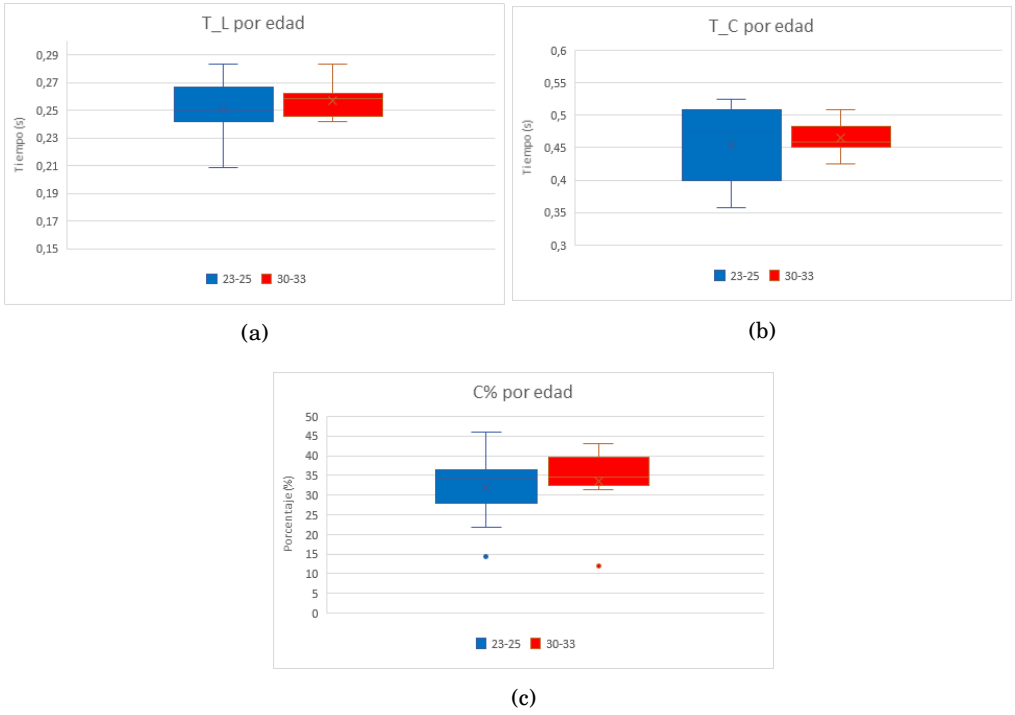


(a) (b)

(c)

FIGURE 5.2. Parámetros de PLR: t_L, t_C y $C\%$ (a) t_L (b) t_C (c) $C\%$

El siguiente paso fue analizar si la edad tenía efecto significativo sobre los parámetros, para lo que se dividió a la muestra en dos grupos, entre 23 y 25 años, y entre 30 y 33 años. En primer lugar se analizó la homogeneidad de la varianza en ambos grupos, por medio de un *f-test*, y se notó que el único parámetro con varianza heterogénea entre grupos era t_C (ya que P=0,02). Se realizó a continuación un *t-test* para cada parámetro, tomando en consideración la heterogeneidad de las varianzas para t_C. Dicha prueba demostró que la edad no generaba diferencias significativas para ninguno de los parámetros (ver **Figura 5.3** y **Tabla 5.1**), lo cual se corresponde con las observaciones realizadas por Daluwatte et al. [25], quienes establecieron que el único parámetro que se ve afectado significativamente por la edad es el t_L y que éste se estabiliza luego de los 10 años.



(a) (b)

(c)

FIGURE 5.3. Efectos de la edad en los parámetros del PLR (a) Efecto de la edad en t_L (b) Efecto de la edad en t_C (c) Efecto de la edad en $C\%$

Por último se analizó el posible efecto del sexo de los sujetos en los parámetros medidos. Se comenzó, como en el caso anterior, analizando la homogeneidad de la varianza. Resultó que, al igual que en el análisis de la edad, sólo en t_C había una diferencia significativa entre ambos grupos. Se realizó a continuación un *t-test* para cada parámetro, tomando en consideración la heterogeneidad de las varianzas para t_C. Dicho test demostró que el sexo no genera diferencias significativas para ninguno de los parámetros (ver **Figura 5.4** y **Tabla 5.1**). En la documentación provista por Fan et al. [48] el único parámetro que se ve levemente afectado por el sexo es el t_L y

sólo bajo luminancias bajas y con intensidad de estímulos muy altas, por lo que no sorprende que en este proyecto no se hayan observado diferencias significativa.

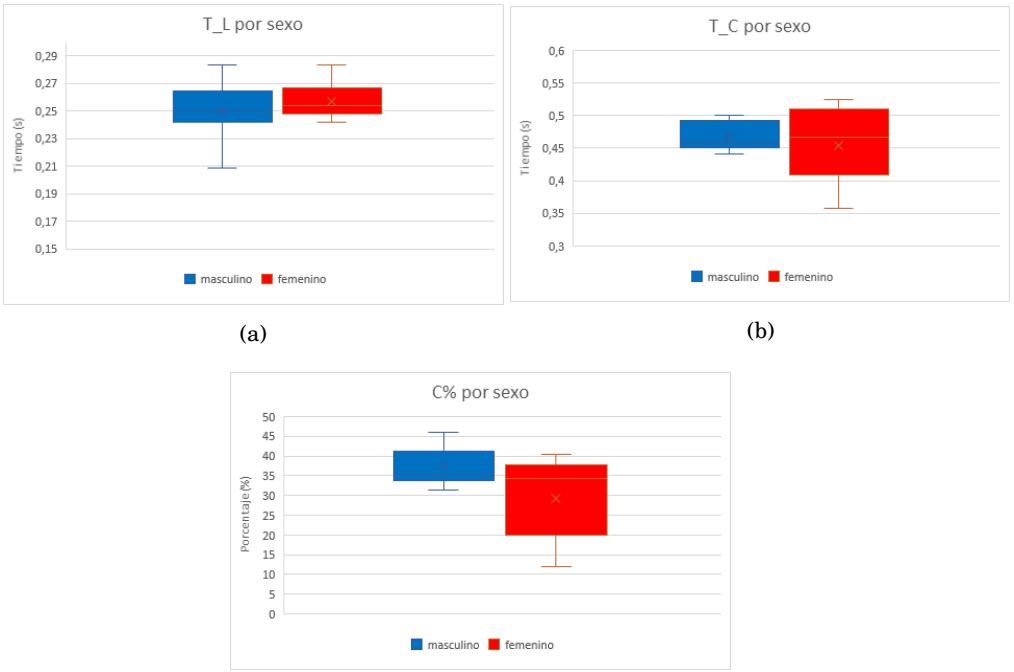


FIGURE 5.4. Efectos del sexo en los parámetros del PLR (a) Efecto del sexo en t_L (b) Efecto del sexo en t_C (c) Efecto del sexo en $C\%$

	P-values		
Factor	T_L	T_C	$C\%$
Edad	0,59	0,69	0,79
Sexo	0,51	0,58	0,13

Tabla 5.1: Resultados estadísticos del análisis de los efectos de la edad y el sexo en los parámetros del PLR

Se puede concluir entonces que las mediciones realizadas en este grupo de 14 personas neurotípicas coinciden con lo establecido por la bibliografía de referencia, demostrando así la eficacia del dispositivo para calcular los parámetros. Se podría avanzar entonces con las pruebas en sujetos con CEA, para analizar si es posible la clasificación en grupos de alto y bajo riesgo de estar dentro del espectro autista.

CAPÍTULO 6

FUTUROS DESARROLLOS

En primera instancia creemos que lo más importante es conseguir desarrollar un dispositivo con mayor precisión en el rango de los milisegundos, para disminuir la cantidad de pruebas que hay que realizar a cada persona. Siguiendo con esa línea de pensamiento, otro avance que se podría llevar a cabo es conseguir una cámara más veloz, para tener una mayor tolerancia al error a la hora de clasificar en los dos grupos: con y sin trastorno del espectro autista. Además se debería pensar en un dispositivo que sea capaz de realizar todo el procesamiento por si mismo, sin tener que depender de una computadora. Para esto, sería necesario incorporar una batería para darle autonomía al dispositivo.

En lo que a software se refiere creemos sería conveniente desarrollar el código en un software abierto, lo que facilitaría enormemente su comercialización. Se podría utilizar Python, que serviría no solo para unificar los lenguajes utilizados, sino que además cuenta con la biblioteca *OpenCV* que facilitaría enormemente el procesamiento de imágenes.

Por otra parte, para realizar la clasificación es necesario contar con una base de datos, como por ejemplo la que posee el NIMH Data Archive (NDA), que es una infraestructura para compartir data de humanos (protegiendo su anonimato) entre investigadores. Dicha data fue recolectada por cientos de proyectos de investigación de variados campos y fue estandarizada. Actualmente, la mayor parte de información que recolecta el NDA proviene de la página del National Data Base for Autism Research (NDAR), que es el archivo usado por la comunidad de investigación del autismo.

El hecho de que una base de datos de estas dimensiones ya se encuentre en funcionamiento es muy alentador, dado que se la podría utilizar para entrenar un clasificador y utilizarlo en el presente dispositivo. Sin embargo, el acceso no es sencillo. Para solicitar acceso a información detallada de sujetos humanos se debe estar patrocinado por un instituto reconocido por el NIH

(National Institute of Health de los Estados Unidos) y estar realizando una investigación que esté relacionada con el autismo, y que por ende requiera acceso al NDA.

Se intentó acceder a la base de datos por diversos medios, en primer lugar por cuenta propia explicando en la solicitud los motivos que nos llevaban a necesitar dicha información. Pero la solicitud no podía ser procesada, ya que el NIH solicitaba detallar información sobre la beca de investigación que poseíamos. Fue por eso que se recurrió a un doctorando, que se ofreció a registrarse con la esperanza de que a él le dieran acceso. Lamentablemente el ITBA no es un Instituto reconocido por el NIH por lo que todos los intentos fueron en vano.

Se le escribió entonces a los autores de los artículos de referencia, en un intento de que compartieran con nosotros información más detallada de la que presentaron en sus artículos. Pero debido a la naturaleza de la información, es decir, que pertenece a sujetos humanos, no se encontraban en libertad de compartirla.

Por lo que para pasos posteriores se sugiere obtener reconocimiento por el NIH y así tener acceso a la base de datos, o elaborar un experimento en el que se construya una base de datos, con la que generar un modelo de clasificación. Este modelo se utilizará para diferenciar dos grupos: con y sin riesgo de tener un trastorno del espectro autista. El clasificador deberá contar con alta sensibilidad, ya que es mas importante detectar a todos los que cuentan con condiciones del espectro autista, mientras que un falso positivo no conlleva grandes problemas para el niño.

Se espera comercializar el dispositivo en un futuro. Para esto, en primer lugar se tendrá en cuenta al ente regulatorio ANMAT. Como primera aproximación a la comercialización del dispositivo, participamos en el concurso Potenciate Tecnológico de la Ciudad de Buenos Aires, obteniendo el primer lugar (ver **Apéndice B**).

CAPÍTULO 7

REGULACIÓN Y NORMATIVA

Para realizar la comercialización de un producto médico dentro del territorio nacional argentino se requiere que dicho producto esté registrado en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT). Pero, antes de proceder al registro del mismo la empresa fabricante o importadora debe estar habilitada ante la ANMAT.

En primer lugar se debe tener en cuenta si la ANMAT considera que dicho producto es un producto médico. Según la disposición 2318/02 un dispositivo médico es un "Producto para la salud tal como equipamiento, aparato, material, artículo o sistema de uso o aplicación médica, odontológica o laboratorial, destinada a la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación o anticoncepción y que no utiliza medio farmacológico, inmunológico o metabólico para realizar su función principal en seres humanos, pudiendo entretanto ser auxiliado en su función, por tales medios". Dado que nuestro dispositivo es un aparato destinado a la detección (pudiendo ser interpretada como un primer diagnóstico) y que no utiliza para ello un medio farmacológico, inmunológico o metabólico; se puede confirmar que es un producto médico y comenzar con la habilitación de la empresa.

7.1 Habilitación de la empresa

Para realizar la habilitación de la empresa se deben tener en cuenta las siguientes disposiciones:

- 2319/02
- 3266/13
- 7425/13
- 4930/17

Para comenzar con el proceso de habilitación se deberá proceder de acuerdo a la disposición 2319/02, presentando la solicitud de autorización de funcionamiento de empresa, la solicitud de inscripción del responsable técnico de la empresa, solicitud de inspección para la verificación de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de Productos Médicos, el comprobante de pago de arancel correspondiente a la autorización de funcionamiento de empresa, planos de la distribución edilicia, documentos comprobatorios de la constitución legal de la empresa, copia del documento que compruebe la licencia de funcionamiento de la empresa o constancia de iniciación del trámite frente a la autoridad que corresponda (municipal y/o departamental/ provincial) y el certificado otorgado por órganos fiscales.

Una vez entregada dicha documentación se realiza la inspección para la verificación de las BPF. En la disposición 3266/13 se encuentran los requisitos de las buenas prácticas de fabricación para métodos y controles usados en el diseño, compras, fabricación, envasado, rotulado, almacenamiento, distribución, instalación y asistencia técnica de los productos médicos. En la inspección se verificará el cumplimiento de dichos requisitos, y en el caso de que se cumplan se otorgará a la empresa el certificado de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos, siendo la validez de este certificado de dos años, según la disposición 7425/13. La renovación de las mismas se debe hacer dentro de los 120 días previos a su vencimiento, de acuerdo a la disposición 4930/17.

Una vez obtenido dicho certificado se le otorgará a la empresa la autorización de funcionamiento [49][50][51][52].

7.2 Registro del producto

Una vez obtenida la habilitación se puede iniciar el procedimiento de registro del producto, para lo cual se toman en consideración las siguientes disposiciones:

- 4306/99
- 2318/02
- 5706/17

En primer lugar se debe tener en cuenta la clasificación del producto, que de acuerdo a la disposición 2318/02 es Clase II, ya que es un producto médico activo con fines de diagnóstico, cuya función es la iluminación del organismo del paciente tanto en el espectro visible como en el infrarrojo.

Antes de presentar la solicitud de registro se deberán analizar los requisitos esenciales de seguridad y eficacia, según la disposición 4306/99. Entre los principales requisitos se encuentran el presentar ensayos clínicos, probar la seguridad eléctrica y verificar la precisión de las mediciones.

Para realizar el trámite de registro se tiene en cuenta la disposición 5706/17, en la cual se estipula que se debe entregar comprobante de pago de arancel, formulario de registro, copia de la Disposición y Certificado de Autorización de Funcionamiento de Empresa según la disposición 2319/02, declaración de conformidad inicial, copia del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente según la disposición 3266/13 de la empresa que solicita la inscripción.[53][54][55]

Una vez terminado el registro este tendrá validez por un periodo de 5 años.

APÉNDICE A

M-CHART-R/F

Se presenta el cuestionario utilizado para evaluar el riesgo de que un niño pueda tener una condición del espectro autista. Son 20 preguntas que se contestan por sí o por no, y que pueden ser completadas por los padres, cuidadores u otro adulto que conozca bien al niño (ver **Figura A.1**)

M-CHAT-R™

Por favor responda estas preguntas sobre su hijo o hija. Tenga en cuenta cómo se comporta su hijo o hija normalmente. Si ha visto el comportamiento algunas veces, pero su hijo/a no lo hace habitualmente, por favor conteste **no**. Por favor, rodee con un círculo la opción **sí** o **no** para cada pregunta. Muchas gracias.

1.	Si Ud. señala algo que está del otro lado de la habitación, ¿su hijo o hija mira hacia allí? (**POR EJEMPLO**: si Ud. señala un juguete o un animal, ¿su hijo o hija mira al juguete o al animal?)	Sí	No
2.	¿Alguna vez se preguntó si su hijo o hija era sordo o sorda?	Sí	No
3.	¿Su hijo o hija juega a simular, hacer "como si", o juegos de imaginación? (**POR EJEMPLO**: simula que toma de una taza vacía, finge hablar por teléfono, o hace como que le da de comer a una muñeca o a un peluche?)	Sí	No
4.	¿A su hijo o hija le gusta treparse a las cosas? (**POR EJEMPLO**: muebles, juegos de la plaza, o escaleras)	Sí	No
5.	¿Su hijo o hija hace movimientos raros con los dedos cerca de sus ojos? (**POR EJEMPLO**: ¿mueve o agita los dedos cerca de sus ojos de manera rara?)	Sí	No
6.	¿Su hijo o hija señala con el dedo cuando quiere pedir algo o buscar ayuda? (**POR EJEMPLO**: señala algún alimento o juguete que está fuera de su alcance)	Sí	No
7.	¿Su hijo o hija señala con el dedo cuando quiere mostrarle algo interesante? (**POR EJEMPLO**: señala un avión en el cielo o un camión muy grande en la calle)	Sí	No
8.	¿Su hijo o hija se interesa por otros niños? (**POR EJEMPLO**: ¿mira a otros niños, les sonríe, se acerca a ellos?)	Sí	No
9.	¿Su hijo o hija le muestra cosas, trayéndoselas o alzándolas para que Ud. las vea – no para buscar ayuda sino simplemente para compartirlas con Ud.? (**POR EJEMPLO**: le muestra una flor, un peluche, o un camión de juguete)	Sí	No
10.	¿Su hijo o hija responde cuando lo/la llama por su nombre? (**POR EJEMPLO**: ¿su hijo o hija lo mira o la mira, habla o balbucea, o interrumpe lo que está haciendo cuando lo/la llama por su nombre?)	Sí	No
11.	Cuando le sonríe a su hijo o hija, ¿le devuelve la sonrisa?	Sí	No
12.	¿A su hijo o hija le molestan los ruidos comunes de todos los días? (**POR EJEMPLO**: ¿su hijo o hija grita o llora cuando escucha una aspiradora, una licuadora, una moto, la radio, música fuerte u otro ruido común?)	Sí	No
13.	¿Su hijo o hija camina?	Sí	No
14.	¿Su hijo o hija lo/la mira a los ojos cuando le está hablando, jugando con él/ella, o cuando lo/la está vistiendo?	Sí	No
15.	¿Su hijo o hija trata de copiar lo que Ud. hace? (**POR EJEMPLO**: decir adiós con la mano, aplaudir, o hacer un ruido gracioso cuando Ud. lo hace)	Sí	No
16.	Si Ud. se da vuelta para mirar algo, ¿su hijo o hija gira la cabeza para ver lo que Ud. está mirando?	Sí	No
17.	¿Su hijo o hija intenta hacer que Ud. lo/la mire? (**POR EJEMPLO**: ¿su hijo o hija lo/la mira para que lo/la felicite, o dice "mirá" o "mirame"?)	Sí	No
18.	¿Su hijo o hija entiende cuando Ud. le dice que haga algo? (**POR EJEMPLO**: si Ud. no se lo señala, ¿su hijo o hija entiende cuando le pide "poné el libro sobre la silla" o "traeme la frazadita"?)	Sí	No
19.	Si pasa algo nuevo, ¿su hijo o hija lo/la mira a la cara para ver qué hace Ud.? (**POR EJEMPLO**: si su hijo o hija escucha un ruido raro o gracioso, o ve un juguete nuevo, ¿lo/la mira a la cara?)	Sí	No
20.	¿A su hijo o hija le gustan las actividades de movimiento? (**POR EJEMPLO**: hamacarse o jugar al "caballito" sobre sus rodillas)	Sí	No

© 2009 Diana Robins, Deborah Fein, & Marianne Barton

FIGURA A.1. Cuestionario M-Chart-R [56]

APÉNDICE B

Concurso Potenciate Tecnológico

Si bien en el concurso participamos con una propuesta de emprendimiento, que abarca mucho más que el proyecto final, pareció que podían ser de interés los pasos por los que atravesamos. Encontramos una publicidad que anunciaba la oportunidad de participar en un concurso tecnológico patrocinado por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, el “Potenciate Tecnológico”, que nos resultó de interés, y el 7 de mayo del 2018 nos inscribimos. Para inscribirse había que presentar una breve descripción de las personas que conformaban el equipo, la razón por la que se quería emprender, la propuesta de valor del proyecto y material multimedia, en este caso se presentó un archivo en formato powerpoint.

FIGURA B.1. Concurso "Potenciate Tecnológico".

A mediados de Junio, se dieron a conocer los semifinalistas del concurso entre los cuales nos encontrábamos nosotras. Ahí comenzó una etapa de capacitaciones y evaluaciones, que no solo nos ayudaron a visualizar errores del proyecto y así poder solucionarlos, sino que además resultó un proceso muy motivante. Se separó a los 90 semifinalistas en grupos de acuerdo al tipo de proyecto (este proyecto se vio asociado a los pocos proyectos que contaban con hardware, ya que la mayoría eran solo de software) y cada grupo participó de cuatro capacitaciones, también llamados *coworks*. El primer *cowork* se llevó a cabo en Huawei y trató sobre "Innovación tecnológica", el segundo en Cisco sobre "Escalabilidad y finanzas", el tercero en Lenovo sobre "Administración y comercio electrónico" y por último en SAP sobre "Marketing y comunicación digital". Si bien ninguna de las empresas antes mencionadas pertenecía al rubro de la bioingeniería muchos de los conceptos que dieron podían ser trasladados y aplicables a este proyecto. Por ejemplo en Cisco, se habló sobre la función de un equipo y bajo qué condiciones tenía que funcionar. Ellos lo comparaban con el caso de la señal de celular que no es lo mismo si funciona en un caso ideal que durante un recital. En nuestro caso se podría pensar que restricciones se podía poner para que el dispositivo funcione correctamente, como puede ser el caso de la iluminación con que cuenta el lugar donde se realiza la evaluación, ya que no es lo mismo que se evalúe en nuestras instalaciones que en las de los médicos.

Una vez terminada la etapa de capacitaciones se pasó a la etapa de consolidación, realizada en Accenture el día 13 de julio, donde se capacitó a todos los semifinalistas para realizar el Plan de Negocios. Esta era una etapa muy importante ya que el Plan de Negocios definía si llegábamos a la etapa final. El Plan de Negocios consistía en contar la historia de los participantes (quienes son y porque desean emprender), el *elevator pitch* (que es una manera de vender en pocos minutos un emprendimiento), el público objetivo (a quién está dirigido y qué medios se utilizarán para comunicar), cómo se utilizaría el capital semilla, que oportunidades podrían ayudar a impulsar el emprendimiento, y, lo más importante, el *canvas*. El *canvas* funciona como un mapa de negocios de un emprendimiento, resumiéndolo de una forma muy visual. Consiste en la propuesta de valor, los socios clave, las actividades clave, los recursos clave, los costos, los ingresos, la experiencia con el cliente, los canales y los segmentos de clientes.

Afortunadamente, el 18 de Julio se dieron a conocer los 15 finalistas y nosotras formábamos parte de ese grupo. Los finalistas pasamos a la etapa de materialización que se llevó a cabo el viernes 20 de julio en la Casa de Gobierno. En esta etapa se realizó una jornada de capacitación sobre el *elevator pitch*, para nutrirse de estrategias de oratoria y exposición de ideas frente a un jurado. El *elevator pitch*, o discurso de ascensor (porque dura tan poco como la conversación que podríamos tener durante un viaje en un ascensor), es una herramienta muy utilizada por el emprendedor para contarle a los inversores en qué consiste su empresa y lograr atraer su inversión. Entre sus principales características se destaca que es un discurso corto, de no más de 90 segundos. Consiste en llamar la atención del oyente en unos 60 segundos, de los cuales, en los 15 primeros, el público tiene que quedar "enganchado", y el resto para generarles intriga. El

mensaje debe ser claro y contener, al menos, una idea innovadora. Además, se debe proveer la información que pueda parecer de mayor interés para el proveedor, como porque es el indicado para llevarlo a cabo, qué necesidad resuelve, etc..

El 23 de julio se realizó la final, que se transmitía en vivo. Un dato no menor ya que el *pitch* debía durar un minuto de reloj y como no era grabado sólo se contaba con una oportunidad para hacerlo bien. El jurado estaba conformado por Fernando Carolei (periodista de América TV), Valeria Landi (Country Manager de Pedidos Ya), Matías Botbol (CEO de Taringa), y Sofia Contreras (Fundadora de Chicas En Tecnología). El mismo, luego de deliberar sobre las distintas propuestas seleccionó las tres propuestas que resultaban más innovadoras, creativas y viables. Nos complace decir que el proyecto detecTEA, que consistía en una empresa que produce y comercializa dispositivos médicos de *screening* para la detección del autismo mediante mediciones pupilares, obtuvo el primer puesto (ver **Figura B.1**). Esto consistía no solo en el reconocimiento por parte del jurado y el Gobierno de la Ciudad, sino también en capital semilla para llevarlo adelante y tutelado en Plan de Negocios.

BIBLIOGRAFÍA

[1] CDC: Center for Disease Control and prevention, "Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014", *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 67, no. 6, pp. 1–23, 2018.

[2] L. Kanner, "Autistic disturbances of affective contact", *Nervous child*, vol. 2, pp. 217–250, 1943.

[3] N. Grañana, *Manual de intervención para trastornos del desarrollo en el espectro autista*. Ediciones Paidós, 2014.

[4] G. Lynch, S. James, and M. VanDam, "Pupillary response and phenotype in ASD: Latency to constriction discriminates ASD from typically developing adolescents", *International Society for Autism Research*, vol. 11, pp. 364–375, 2017.

[5] *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del dsm-5*, American Psychiatric Association, 2013.

[6] "Encuesta de necesidades de cuidadores de personas con TEA", REAL, Tech. Rep., 2016.

[7] G. G. Bernston and J. T. Cacioppo, *Handbook of neuroscience for the behavioral sciences*. Wiley, 2009.

[8] D. P. Buxhoeveden and M. F. Casanova, "The minicolumn hypothesis in neuroscience", *Brain*, vol. 125, no. 5, pp. 935–951, 2002.

[9] R Adolphs, L Sears, and J Piven, "Abnormal processing of social information from faces in autism", *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 13, no. 2, pp. 232–240, 2001.

[10] J. E. Ledoux, "Emotional memory systems in the brain", *Behavioural Brain Research*, vol. 58, pp. 69–79, 1993.

[11] K. M. Dalton, B. M. Nacewicz, T Johnstone, H. S. Schaefer, M. A. Gernsbacher, H. H. Goldsmith, and R. J. Davidson, "Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism", *Nature neuroscience*, vol. 8, pp. 519–526, 2005.

[12] S Baron-Cohen, H. A. Ring, E. T. Bullmore, S Wheelwright, C Ashwin, and S. C. R. Williams, "The amygdala theory of autism", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 24, pp. 355–364, 2000.

[13] C. M. Schumann, J Hamstra, B. L. Goodlin-Jones, L. J.L. H. Kwon, and M. H. Buonocore, "The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages", *Journal of Neuroscience*, vol. 24, 6392–6401, 2004.

[14] B. M. Nacewicz, K. M. Dalton, T Johnstone, M. T. Long, E. M. McAuliff, and T. R. Oakes, "Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism", *Archives of General Psychiatry*, vol. 63, pp. 1417–1428, 2006.

[15] B. S. McEwen, "Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders", *The New York Academy of Sciences*, vol. 1032, no. 1, pp. 1–7, 2004.

[16] C. M. Schumann and D. G. Amaral, "Stereological analysis of amygdala neuron number in autism", *Journal of Neuroscience*, vol. 26, pp. 7474–7679, 2006.

[17] M. J. Hollocks, P Howlin, A. S. Papadopoulos, M Khondoker, and E Simonoff, "Differences in hpa-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children with autism spectrum disorders with and without co-morbid anxiety", *Psychoneuroendocrinology*, vol. 46, pp. 32–45, 2014.

[18] N. M. Kleinhans, L. C. Johnson, T Richards, R Mahurin, J Greenson, G Dawson, and W Jones, "Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion", *Nature*, vol. 459, pp. 257–261, 2009.

[19] T Beauchaine, "Vagal tone, development, and gray's motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology", *Development and psychopathology*, vol. 13, pp. 182–214, 2006.

[20] L. S. Rubin, "Patterns of pupillary dilation and constriction in psychotic adults and autistic children", *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 133, pp. 130–142, 1961.

[21] X. Fan, J. H. Miles, N. Takahashi, and G. Yao, "Abnormal transient pupillary light reex in individuals with autism spectrum disorders", *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 39, pp. 1499–1508, 2009.

[22] C. Daluwatte, J. H. Miles, S. E. Christ, D. Q. Beversdorf, T. N. Takahashi, and G. Yao, "Atypical pupillary light reflex and heart rate variability in children with autism spectrum disorder", *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 43, 1910–1925, 2013.

[23] V. Y. Kang, M Pereverzeva, S. T. Geller, S Lo, L. V. Ibanez, W. L. Stone, and S. O. Murray, "Evaluation of the pupillary light reex as a potential biomarker in children with autism spectrum disorder", *Internation Society for Autism Research*, 2016.

[24] M. R. Dinalankara, J. H. Miles, T. N. Takahashi, and G. Yao, "Atypical pupillary light reflex in 2–6-year-old children with autism spectrum disorders", *International Society for Autism Research*, vol. 10, no. 5, pp. 829–838, 2017.

[25] C. Daluwatte, J. H. Miles, S. E. Christ, D. Q. Beversdorf, A. Lofgreen, N. Berliner, and G. Yao, "Age-dependent pupillary light reflex parameters in children", *34th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2012.

[26] P. Nystrom, G. Gredeback, S. Bolte, and T. Falck-Ytter, "Hypersensitive pupillary light reex in infants at risk for autism", *Molecular autism*, vol. 6, p. 10, 2015.

[27] C. A. Hall and R. P. Chilcott, "Eyeing up the future of the pupillary light reex in neurodiagnostics", *Diagnostics*, vol. 8, p. 19, 2018.

[28] G. D. Castillo and J. L. V. de Jorge, *Anatomía y fisiología del sistema nervioso central*. CEU, 2015.

[29] "Cancer de ojo", American Cancer Society. Internet: www.cancer.org, 2018 [2019].

[30] "El diencéfalo: Tálamo, hipotálamo, subtálamo y epitálamo", Psicoactiva. Internet:www.psicoactiva.com, 2017 [2018].

[31] J. A. Bestene, *Introducción a la clínica*. U. Javeriana, 2003.

[32] F. Pino, "El espectro visible de luz", Vix. Internet:www.vix.com, [2019].

[33] R. Barbieri, "The visual system, bioengineering of neurosensory systems", Bioingeniería del sistema neurosensorial, Facultad de bioingeniería, Politécnico de Milán, 2016.

[34] G. D. Hammer and S. J. McPhee, *Fisiopatología de la enfermedad*. Mcgraw Hill, 2015.

[35] R. Hepach and G. Westermann, "Pupillometry in infancy research", *Journal of Cognition and Development*, vol. 17, no. 3, pp. 359–377, 2016.

[36] *Raspberry pi 3 model b+ mechanical drawing*, Internet: www.raspberrypi.org.

[37] W Wang, "Radiometry and photometry", Department of Power Mechanical Engineering, National TsingHua University.

[38] *Photobiological safety of lamps and lamp systems,* EN *62471*, 2008.

[39] A. M. Téllez, "Esparcimiento clásico de partículas", Internet: www.la-mecanica-cuantica.blogspot.com, 2009, [2018].

[40] F. Milano, "Procesamiento de imágenes biomédicas", ITBA, 2017.

[41] H Shyu and R. Hillson, *Using morphological filters for pupil detection in infrared videos*. Naval Research Laboratory,Washington DC, Estados Unidos, 2010.

[42] A Bianchetti, "Medición de diámetro pupilar ocular", Coordinación de Innovación Técnica, dependiente de Gerencia de Sistemas y Telecomunicaciones (GSyT) de ANSES, 2009.

[43] R. A. Ramlee, A. R. Ramli, and Z. M. Noh, "Pupil segmentation of abnormal eye using image enhancement in spatial domain", *IOP Science*, vol. 210, 2017.

[44] D. Li and D. J. Parkhurst, "Starburst: A robust algorithm for video-based eye tracking", *Elsevier Science*, 2005.

[45] A. Păsărică, R. G. Bozomitu, V. Cehan, and R. G. Lupu, "Pupil detection algorithms for eye tracking applications", *IEEE 21st International Symposium for Design and Technology in Electronic Packaging (SIITME), Brasov, Romania*, 2015.

[46] O. Bergamin and R. H. Kardon, "Latency of the pupil light reflex: Sample rate, stimulus intensity, and variation in normal subjects", *Investigative Ophthalmology Visual Science*, vol. 44, pp. 1546–1554, 2003.

[47] W. Press and S. Teukolsky, "Savitzky-golay smoothing filters", *American Institute of Physics*, vol. 4, p. 669, 1990.

[48] X. Fan, L. Hearne, B. Lei, J. H. Miles, N. Takahashi, and G. Yao, "Weak gender effects on transient pupillary light reflex", *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 147, no. 1-2, pp. 9–13, 2009.

[49] *Disposición n° 2319*. ANMAT, 2002.

[50] *Disposición n° 3266*. ANMAT, 2013.

[51] *Disposición n° 7425*. ANMAT, 2013.

[52] *Disposición n° 4930*. ANMAT, 2017.

[53] *Disposición n° 4306*. ANMAT, 1999.

[54] *Disposición n° 2318*. ANMAT, 2002.

[55] *Disposición n° 5706*. ANMAT, 2017.

[56] D Robins, D Fein, and M Barton, *Modified checklist for autism in toddlers*, 2009.