



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Compresión de vídeo en telepatología usando compressing sensing

Carlos Arturo Vargas Pulido

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Imágenes Diagnosticas
Bogotá, Colombia
2016

Compresión de vídeo en telepatología usando compresing sensing

Carlos Arturo Vargas Pulido

Tesis de grado presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ingeniería Biomédica

Director:

Ph.D. MD. Eduardo Romero Castro

Línea de Investigación:

Procesamiento de imágenes - Control

Grupo de Investigación:

Computer Imaging and Medical Applications Laboratory - CIM@LAB

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnosticas

Bogotá, Colombia

2016

Resumen

En las poblaciones apartadas el acceso servicios de salud y tecnológicos es bastante limitado, los recursos económicos son escasos, ya que actividades que son sencillas en las poblaciones principales están ausentes o tiene baja oportunidad en la poblaciones remotas, como por ejemplo el análisis de muestras citológicas de cuello uterino para las mujeres. Este trabajo explora técnicas y herramientas para crear una plataforma viable de telepatología, el problema se ha abordado en tres etapas. Primero se busco una solución para tener una navegación libre del patólogo sobre la muestra, para esto se construyo un sistema que es capaz de controlar con precisión los movimientos del microscopio. Segundo se desarrollo un sistema que fuera capaz de controlar dicho dispositivo desde un sitio remoto usando Internet. Por ultimo se explora una técnica de super-resolución de imágenes de una patología específica.

Palabras clave: Telepatología, telecontrol, vídeo, citología, super-resolución.

Contenido

Resumen	v
Lista de figuras	ix
Lista de tablas	1
1. Introducción	2
1.1. Telemedicina	2
1.2. Telepatología	3
1.2.1. Telepatología estática	3
1.2.2. Telepatología dinámica	3
1.3. Trabajo de tesis	4
1.4. Contribución y productos académicos	4
1.5. Organización de la Tesis	5
2. Plataforma para robotizar un microscopio óptico convencional	6
2.1. Resumen	6
2.2. Introducción	6
2.3. Metodología y resultados	7
2.3.1. Mecanismo	7
2.3.2. Electrónica	9
2.3.3. Control	10
2.3.4. Aplicación de operación del microscopio	12
2.4. Aplicaciones	13
2.5. Pruebas de telepatología dinámica	13
2.5.1. Resultados	14
2.6. Conclusiones	14
3. Super-resolución de imágenes de citología usando wavelet basada en búsqueda de parches	15
3.1. Resumen	15
3.2. Introducción	15
3.3. Super-Resolución	16

3.4. Metodología	17
3.4.1. Captura y transmisión	18
3.4.2. Creación de la base de datos	19
3.4.3. Búsqueda de parches	19
3.4.4. Reconstrucción	19
3.4.5. Procesamiento del color	19
3.5. Resultados Experimentales	20
3.5.1. Descripción de la base de datos	20
3.5.2. Resultados	20
3.6. Conclusiones y trabajo futuro	21
4. Conclusiones y perspectivas	24
4.1. Perspectivas	24
A. Anexo: Patente del microscopio robotizado	25
Bibliografía	39

Lista de Figuras

1-1. Sistema básico de telepatología dinámica con un microscopio robotizado . . .	4
2-1. Platafoma Robotizada para Microscopio: vista del montaje microscopio, base y actuadores	9
2-2. Platafoma Robotizada para Microscopio: actuador lineal acoplado al microscopio	9
2-3. Platafoma Robotizada para Microscopio: acople de los electroimanes en los dos ejes de navegación de la muestra	10
2-4. Platafoma Robotizada para Microscopio: vista del montaje microscopio, base y actuadores	11
2-5. Sistema de control de la plataforma robotizada	12
3-1. Esquema general del protocolo de transmisión. El ancho de banda requerido es reducido considerablemente cuando imágenes submuestreadas o escaladas	17
3-2. Un ejemplo de la descomposición wavelet en 2D de una imagen de citología. Solo los coeficientes de baja frecuencia (esquina de arriba a la izquierda) son transmitidos, efectivamente se reduce la carga en el canal de transmisión . .	18
3-3. Detalles de la imagen reconstruida. Desde arriba a la izquierda en sentido de las manecillas del reloj: Imagen Original (a), imagen reconstruida usando solamente los coeficientes de baja frecuencia transmitidos(b), imagen reconstruida usando únicamente los parches de alta resolución de la base de datos (c), y la imagen reconstruida de parches de alta resolución con los coeficientes de baja frecuencia reemplazados por los originalmente transmitidos (d) . . .	22
3-4. Detalles de la imagen reconstruida. Desde arriba a la izquierda en sentido de las manecillas del reloj: Imagen Original (a), imagen reconstruida usando solamente los coeficientes de baja frecuencia transmitidos(b), imagen reconstruida usando únicamente los parches de alta resolución de la base de datos (c), y la imagen reconstruida de parches de alta resolución con los coeficientes de baja frecuencia reemplazados por los originalmente transmitidos (d) . . .	23

Lista de Tablas

3-1. Resultados de 10 experimentos de reconstrucción. La columna a la izquierda muestra el PSNR de las reconstrucciones únicamente utilizando los coeficientes de baja frecuencia. En la columna del centro se muestra el PSNR de las reconstrucciones reemplazado en la imagen parches de alta resolución. Y en la columna de la derecha se muestra la reconstrucciones reemplazado en la imagen parches de alta resolución y realizando corrección con la bajas frecuencias transmitidas. 21

1. Introducción

1.1. Telemedicina

La telemedicina puede ser definida como el conjunto de procesos que facilitan la realización de actividades médicas utilizando algún canal de telecomunicaciones. Este tipo de actividades ha permitido, en nuestro país, llevar servicios médicos especializados a regiones remotas y de difícil acceso. Diferentes especialidades médicas han adaptado sus flujos de trabajo para prestar servicios a distancia, actividades promovidas por los grandes avances de nuestro tiempo en términos de manejo de la información médica, señales digitales y diferentes tipos de redes que han facilitado la codificación, transmisión y almacenamiento de esta información.

Aunque la Internet, y en general la tecnología, ha venido aumentando su influencia y su impacto en la vida de las sociedades, en regiones remotas de nuestro país este acceso es todavía limitado, principalmente por los costo que representa conectar con canales de comunicación de alta velocidad a estas poblaciones. Es esta misma dificultad de acceso la que impide la disponibilidad de médicos especializados para atender a la población y en general de servicios médicos de la calidad que se encuentra en los grandes centros urbanos. Sin embargo, diferentes herramientas y métodos pueden ayudar a optimizar el uso de los limitados recursos disponibles, como los que existen en gran parte del territorio nacional. Esta situación se puede ilustrar con las condiciones de una ciudad capital como Leticia, puerto amazónico de importancia estratégica que limita con Perú y Brasil, con una población de un poco más de 40.000 habitantes y a 754 Km de la carretera Colombiana más cercana (1080 Km de Bogotá). A pesar de su importancia, el acceso a Internet se hace a través de conexiones satelitales, las cuales son costosas y no ofrecen una gran velocidad.

En principio, cualquier especialidad médica puede realizar flujos de trabajo tele-médico. Sin embargo, algunas tienen más impacto por ser la base del diagnóstico en medicina. En particular, la radiología y la patología son fundamentales para que los profesionales de la salud puedan tomar decisiones. La radiología ha sido durante mucho tiempo la especialidad tele-médica por excelencia por cuanto su trabajo se basa en la interacción con la imagen y la mayoría de equipos modernos ya son digitales, con lo cual se facilita el intercambio de información. La patología, aunque se basa también en procesos que se realizan sobre imágenes, tiene la limitación de que la mayoría de los microscopios no son digitales y los disponibles en el mercado tienen costos del orden de los mil millones de pesos, un límite difícil de sortear en un país como el nuestro. Sin embargo, una vez que algún sistema acoplado al microscopio

digitaliza las imágenes del dispositivo, se pueden realizar actividades en tiempo diferido o real e integrarlas con el flujo de trabajo del laboratorio de patología.

1.2. Telepatología

La telepatología se basa en la digitalización de campos visuales del microscopio, con lo cual se facilita la interacción con un profesional en otra ciudad o la discusión entre profesionales. Además de disminuir costos en los posibles diagnósticos y sus tiempos de respuesta, esta actividad facilita la formación de los profesionales jóvenes. Para realizar telepatología se emplean dos estrategias: estática y dinámica.

1.2.1. Telepatología estática

La telepatología estática necesita personal capacitado para seleccionar campos de la muestra, considerados de interés para el patólogo. Los requerimientos técnicos son sencillos, se puede realizar enviando fotos de la muestra por medio de un correo electrónico o transmisión de archivos mediante ftp o algún mecanismo similar. Esta metodología sin embargo limita la interacción del profesional con la placa completa y el diagnóstico se realiza sobre la base de las muestras seleccionadas por el personal para-médico [Weinstein et al., 2001].

1.2.2. Telepatología dinámica

La telepatología dinámica permite al patólogo navegar libremente en la muestra, con lo cual su diagnóstico es más riguroso y utiliza la placa entera. En este caso los requerimientos técnicos son mayores: un sistema de navegación libre para el patólogo remoto y un canal con ancho de banda suficiente para poder transmitir todas la imágenes necesarias (video) para la navegación.

Se puede garantizar la libre navegación de la muestra de dos formas, la primera montando la muestra sobre un microscopio robotizado y permitiendo al patólogo el control remoto de este microscopio como se puede ver en la Figura 1-1. La segunda consiste en tener una imagen de la muestra con la suficiente resolución para que el patólogo pueda realizar un diagnóstico, mientras se ofrece acceso y navegabilidad de la imagen. Para tener una imagen de alta resolución de la muestra es necesario tener un microscopio robotizado que capture automáticamente los miles de campos que componen una imagen completa de una muestra y un canal capaz de transmitir la imagen final en el tiempo requerido [Schmid et al., 1996].

Las dos estrategias de telepatología dinámica requieren de un microscopio robotizado y de un canal adecuado para transmitir la información [Weinstein, 1986]. El microscopio es un dispositivo que se puede transportar a una región remota con alguna necesidad específica. El problema con el canal es diferente, esencialmente los recursos disponibles para disponer

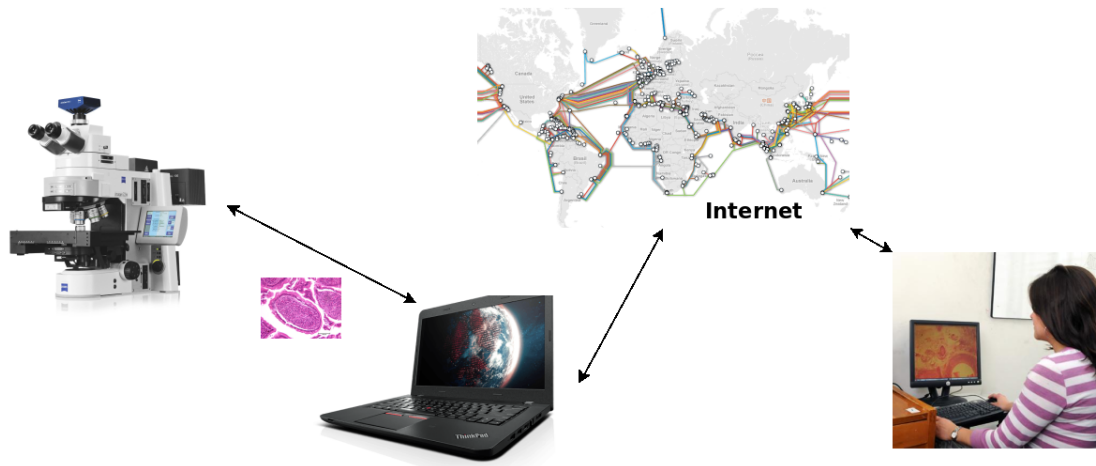


Figura 1-1.: Sistema básico de telepatología dinámica con un microscopio robotizado

de una canal adecuado en una región con poca infraestructura y que haga rentable el uso del canal.

1.3. Trabajo de tesis

El objetivo principal de este trabajo fue el de diseñar la infraestructura necesaria para construir una red de telepatología en nuestro país, capaz de funcionar en las condiciones reales con las cuales sobreviven muchas poblaciones remotas colombianas. Con la restricción de recursos que tienen todas estas regiones, un proyecto de telepatología no podría contar con un microscopio robotizado comercial, por lo cual fue necesario buscar la forma de reducir costos y aprovechar mejor los recursos existentes, como por ejemplo utilizar la red de microscopios ya existente. Bajo este conjunto de restricciones, este trabajo se enfocó en los siguientes subproyectos:

1. Construcción de un microscopio robotizado.
2. Construcción de un sistema de telecontrol del microscopio.
3. Optimización del flujo de datos para realizar una navegación fluida.

1.4. Contribución y productos académicos

Las soluciones desarrolladas son económicamente y técnicamente viables. Son soluciones que en la medida de lo posible han sido desarrolladas con componentes fabricados en el país. Los siguientes son los productos obtenidos en el desarrollo de este trabajo:

1. **Patente:** Vargas, C. & Romero, E. (2008) "Dispositivo Para Controlar La Platina De Un Microscopio Con La Ayuda De Un Computador". SIC. (Bogotá, Colombia). Ver anexo A.
2. **Microscopio Robotizado:** Como producto de principal del trabajo de tesis se ha desarrollado una plataforma no invasiva para mover un microscopio óptico convencional desde un computador personal. La aplicación desarrollada para la manipulación del microscopio funciona de forma local y remota permitiendo la teleoperación a través de Internet, esta misma aplicación también permite la programación de rutinas para la captura de mega imágenes de las muestras en el microscopio.
3. **Artículo en conferencia Internacional:** Vargas, C. & Romero, E. (2010) "Prototipo para robotizar microscopio para países en vía de desarrollo". CASEIB. (Madrid, España)
4. **Artículo en revista nacional:** Lasso, C., Vargas, C. & Romero, E. (2012) "Sistema Modular De Telepatología Para La Exploración Remota De Placas Histopatológicas Sobre La Red Renata". e-colabora. (Bogotá, Colombia)
5. **Artículo en conferencia Internacional:** Vargas, C. García, J. Romero, E. (2015) "Image super-resolution of cytology images using wavelet based patch search". 10th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis. (Cartagena, Colombia)

1.5. Organización de la Tesis

Este documento está organizado de la siguiente manera:

- **Capítulo 2: Plataforma para robotizar un microscopio óptico convencional.** Se describe el desarrollo de un sistema para mover con precisión un microscopio óptico convencional, se puede controlar remotamente y con programación de rutinas para captura automática de muestras.
- **Capítulo 3: Super-resolución de imágenes de citología usando búsqueda basada en wavelets de parches.** Exploramos una técnica para representar imágenes con la menor información posible y poder reconstruir la imagen con el menor error posible.
- **Capítulo 4: Conclusiones y perspectivas.** En el capítulo final se presentan las conclusiones de este trabajo, como puede ser usado en un ambiente real y como se está usando este trabajo para el desarrollo de cursos virtuales en la Facultad de Medicina por los departamentos de Patología y Morfología.

2. Plataforma para robotizar un microscopio óptico convencional

2.1. Resumen

El objetivo de este trabajo es desarrollar un sistema que permita el control robotizado a distancia de un microscopio óptico convencional para aplicaciones en telepatología. El sistema diseñado se integra de forma externa a cualquier tipo de microscopio, con lo cual se puede adaptar fácilmente y controlar la platina en sus movimientos convencionales. El prototipo desarrollado es modular, fácil de transportar y de ajustar a cualquier microscopio. La precisión del sistema es de $1\mu m$, lo cual se considera aceptable para aplicaciones de microscopía óptica.

2.2. Introducción

El desarrollo de nuevas tecnologías médicas en la última década han venido transformado la manera de almacenar información médica, al incluir dispositivos modernos que mejoran la captura haciéndola más rápida, confiable y a un costo mucho menor. Las imágenes médicas se caracterizan por la enorme cantidad de información y su variabilidad: radiografías, ecografías, MRI, TAC o imágenes microscópicas que se utilizan actualmente en la rutina clínica diaria.

Los laboratorios de patología han comenzado a utilizar herramientas como los microscopios virtuales en el flujo de trabajo diario. Un microscopio virtual es un sistema que emula un microscopio óptico convencional y cuyo objetivo es la visualización y el despliegue de diferentes regiones de una placa virtual comprimida en un computador o dispositivo de visualización. Estos microscopios empiezan a estar disponibles como productos comerciales, en diferentes versiones. Las placas virtuales se comienzan a almacenar en servidores que permiten, por ejemplo, implementar diferentes técnicas computacionales para reconocimiento y conteo de organismos microscópicos. Estas herramientas comienzan a cambiar los protocolos modernos de enseñanza y entrenamiento de especialistas. El control automático en estas tareas resulta fundamental, ya sea para generar estas placas virtuales, compuestas de cientos de miles de campos microscópicos, o para controlar estos dispositivos a distancia con el fin de realizar tareas diagnósticas cuando el especialista no tiene la posibilidad del contacto directo con

la placa física. En cualquiera de los dos escenarios, el proceso de captura de estos campos microscópicos es una tarea repetitiva, que necesita experiencia y precisión. Las técnicas de automatización del movimiento en tres ejes en microscopios de uso general permiten capturar y manejar grandes imágenes. Estos dispositivos, hechos a la medida de un fabricante en particular, no se pueden adaptar a los diferentes modelos de microscopios con los cuales se cuenta en un laboratorio de histopatología y esto obviamente limita su uso a la microscopía óptica. Aún más, un dispositivo tan costoso se convierte en un obstáculo real para el desarrollo de redes de telepatología, fundamentales en el manejo de algunas patologías de base como el cáncer del cuello uterino. El principal objetivo de este trabajo ha sido diseñar, desarrollar e implementar un dispositivo externo, fácilmente adaptable a cualquier tipo de microscopio y que permita automatizar el proceso de captura de un microscopio.

2.3. Metodología y resultados

En esta sección encontramos la descripción del actual diseño de la plataforma robotizada, este trabajo consiste en una serie de mejoras al primer prototipo que se realizó y se patentó (Ver Anexo A). En este capítulo no se describen los detalles del primer prototipo dado que los dos diseños realizados tienen varias partes en común y el principio de funcionamiento es el mismo, es decir, este capítulo describe el diseño del prototipo que actualmente está en funcionamiento.

El sistema completo está formado por un microscopio con una cámara montada sobre el triocular, la plataforma robotizada se acopla externamente al microscopio y mueve la platina del microscopio con precisión micrométrica, y un computador para que el usuario pueda usar la aplicación de operación. En el control de la plataforma tenemos un programa que se encarga del funcionamiento y comunicación, y en el computador instalamos una aplicación para que un usuario pueda usar el microscopio a través de la plataforma.

2.3.1. Mecanismo

El sistema mecánico está compuesto por una base, dos actuadores lineales y un mecanismo de enfoque.

Base de la plataforma

Este diseño ha sido adaptado a un microscopio óptico triocular convencional (CARL ZEISS Axiostar plus), pero puede ser fácilmente adaptable a cualquier otro microscopio óptico (NIKON E600 TE300, OLYMPUS BX41 BX51).

El microscopio y los actuadores mecánicos se ubican sobre la base del sistema, tal y como se muestra en la Figura 2-1. La base, fabricada en perfil de aluminio de marca Rexroth (Rexroth, Bosch Group), sirve de soporte de un vidrio de 20mm, sobre el cual se ubica

el microscopio, tal y como se ilustra en la misma figura. El microscopio se ubica sobre el vidrio, mientras que sobre los dos lados adyacentes se ubican dos postes móviles que son ajustados a la geometría del microscopio. Estos dos postes (ver Figura 2-1) sostienen los dos actuadores lineales, pero además permiten ajustar la posición de los actuadores a la geometría del microscopio. Una vez este esqueleto está armado y articulado con el microscopio, los actuadores se fijan con tornillos que permiten ajustar la altura.

Actuador lineal

Los actuadores para los dos ejes son mecanismos idénticos. Los actuadores deben funcionar de manera adecuada con cualquier tipo de microscopio.

Para tener un mejor desempeño se escogieron tornillos de bolas recirculantes, estos mecanismos al tener un rodamiento entre el tornillo y la tuerca tienen un coeficiente de fricción muy bajo, adicionalmente tiene un paso de 1mm, lo que significa que por cada vuelta del motor el actuador va a moverse 1mm, combinado con la resolución del motor podríamos tener movimientos lineales muy pequeños [Albert, 1971]. El movimiento en los actuadores es generado por un motor DC. Con el fin de lograr alta velocidad, precisión y resistencia a las perturbaciones en los movimientos de la platina del microscopio se seleccionó un motor de 12V , 9000rpm y de 91.4mNm (mili newton metro) por cuanto sus propiedades electromecánicas permiten un sistema con tiempo de respuesta pequeño y robusto a diferentes fuentes de perturbación como por ejemplo el uso de diferentes microscopios. El motor viene provisto con un encoder de doble cuadratura que permite tener una resolución de 4096 posiciones por vuelta y conocer el sentido de giro. El motor se acopla con un tornillo de bolas recirculantes [Albert, 1971], que funciona como transductor mecánico al convertir movimiento rotacional en movimiento lineal, tal y como se ilustra en la Figura 2-2. En un extremo del émbolo se fijan las tuercas del tornillo de bolas. El émbolo se fabrica en bronce fosforado por las propiedades auto lubricantes de este material, con lo cual se reduce la fricción mecánica. En el otro extremo del émbolo se coloca un electroimán (Figura 2-3) que finalmente transmite el movimiento sobre la platina del microscopio. Cuando el electroimán se prende, permite que el actuador lineal se fije a la platina realizando un movimiento lineal de forma activa en ambas direcciones del actuador (avance y retroceso). La platina se libera cuando el electroimán está apagado, caso en el cual se realizan movimientos pasivos de la platina en la dirección opuesta. Finalmente, todas las piezas se montan sobre un estructura en acero inoxidable, tal y como se observa en la Figura 2-2.

Mecanismo de enfoque

Para el control del tornillo micrométrico del microscopio se desarrolló como un sistema independiente que permite un enfoque a distancia en las tareas de exploración. Un requerimiento esencial de diseño es el acople externo al tornillo micrométrico del microscopio. El módulo está compuesto de un motor, con las mismas características de los motores usados para los

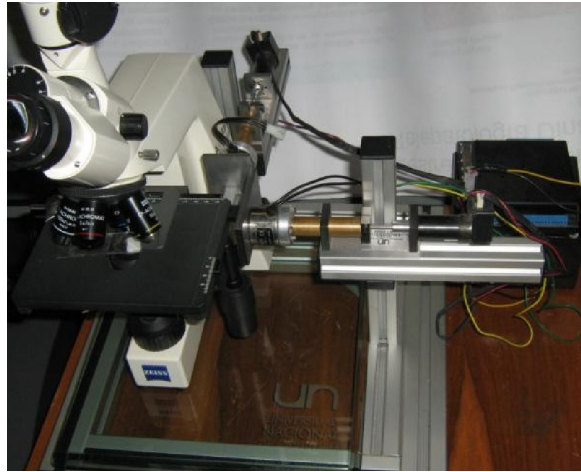


Figura 2-1.: Plataforma Robotizada para Microscopio: vista del montaje microscopio, base y actuadores

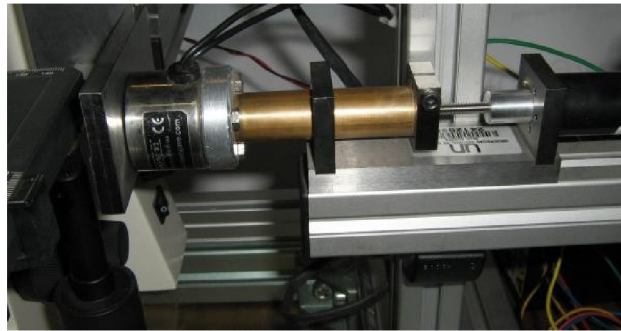


Figura 2-2.: Plataforma Robotizada para Microscopio: actuador lineal acoplado al microscopio

actuadores lineales, que se monta sobre un soporte que permite ajustar la altura del motor a la altura del tornillo micrométrico. El motor tiene montado en su eje un acople de aluminio, con forma cónica en su interior y con una cubierta de caucho para que la perilla del tornillo micrométrico del microscopio se ajuste. El recubrimiento en caucho impide algún deslizamiento entre la perilla y el acople, tal como se ilustra en la figura 2-4.

2.3.2. Electrónica

Para el control de los motores se utiliza un sistema embebido QWERK (trademark) desarrollado en la Universidad Carnegie Mellon como herramienta educativa para las prácticas de robótica. Este sistema viene provisto con todos los módulos necesarios para comunicación y conexión de los motores. El sistema embebido está compuesto básicamente de un procesador Cirrus Logic EP9302, memoria RAM y ROM, lo cual lo convierte en un minicomputador con capacidad para correr un sistema operativo que permita el uso eficiente del procesador

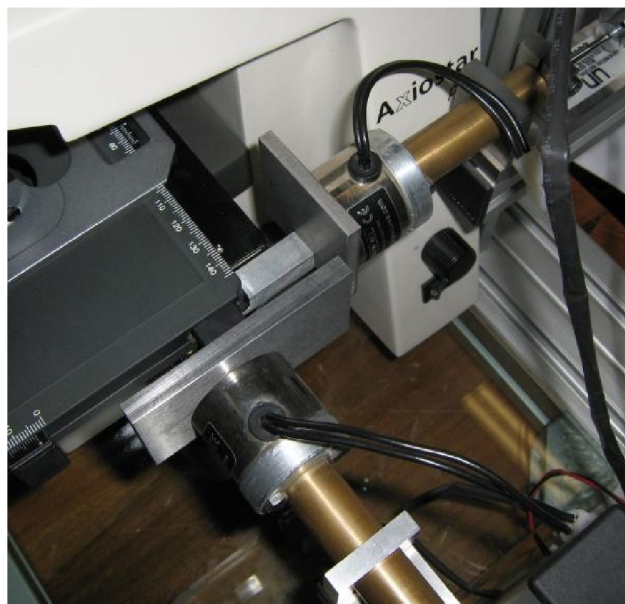


Figura 2-3.: Plataforma Robotizada para Microscopio: acople de los electroimanes en los dos ejes de navegación de la muestra

y de los periféricos, para este caso el sistema embebido cuenta con una versión adaptada de Linux. El otro componente que le da características especiales es una FPGA marca Xilinx, esta fpga permite implementar periféricos de alta velocidad como son los contadores de encoder, relojes y los PWM. Para un efectivo funcionamiento de los PWM se ha agregado una etapa de potencia permitiendo conectar los motores directamente al sistema embebido. El procesador del sistema embebido es construido con arquitectura ARM y tiene un reloj de 200MHz, velocidad suficiente para implementar un controlador digital. Además de otros puertos el sistema embebido cuenta con un puerto RJ-45 para conexiones de red de hasta 100 Mbs, este puerto brinda la posibilidad de conectar el dispositivo en una red de datos para conectarnos desde un computador. Por otra parte, entre los módulos disponibles en el sistema embebido hay cuatro salidas de PWM, cada salida con potencia suficiente para alimentar los motores del actuador, cuatro contadores de encoders de doble cuadratura, permitiendo aprovechar completamente las características de los motores.

2.3.3. Control

Para poder tener movimiento de gran precisión y aprovechar al máximo las características de los motores y los componentes mecánicos de alta precisión se implemento un control de lazo cerrado con retroalimentación negativa en el sistema embebido. El control para los motores se basa en el clásico sistema de control Figura 2-5, en donde tenemos una referencia de entrada (lo que deseamos), un error (lo que nos falta para llegar a lo deseado), un control (como vamos a llegar a lo deseado de la forma más eficiente posible) y por último la planta

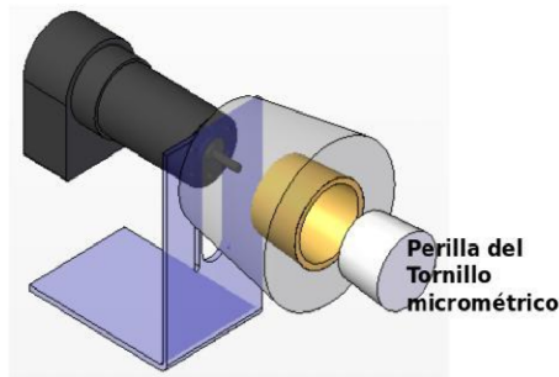


Figura 2-4.: Plataforma Robotizada para Microscopio: vista del montaje microscopio, base y actuadores

(que es lo que queremos controlar), con la plataforma robotizada tenemos en cada etapa la siguiente relación:

- **Referencia:** Es la posición deseada de la platina del microscopio convertida al valor que debería tener la cuenta del contador de encoders.
- **Retroalimentación negativa:** error en pulsos que le faltan al motor para llegar a la posición deseada.
- **Control:** Es un algoritmo implementado en C++ de un control PD (Proporcional - Derivativo) que calcula el valor del PWM de 255 bits que se le deba aplicar al motor, el control PD implementado tiene el siguiente modelo:

$$C = K_P * e + K_D * \Delta e.$$

$$C = \text{señal de control}, K_P = \text{Coeficiente de proporcionalidad}, K_D = \text{Coeficiente derivativo}, e = \text{Error}, \Delta e = \text{Velocidad del error}.$$
 Gracias a la fpga que tiene implementado el contador de encoder y un reloj podemos calcular con precisión el error y la velocidad del error.
- **Planta a Controlar:** Es el motor afectado por todo el sistema mecánico de los actuadores lineales y el sistema mecánico del microscopio, la entrada en una señal de PWM de 12V, y salida son los pulso generados por el encoder del motor.

En las pruebas realizadas, el control implementado en C++ en el sistema embebido con Linux, tiene un buen comportamiento, por lo que no es necesario implementar un control en tiempo real o un control implementado en hardware, adicionalmente como el control esta escrito en C++ se ha implementado directamente en la misma aplicación encargada de la comunicación con la aplicación remota.

Se ha optado por solo implementar un control proporcional-derivativo sin la etapa de integración porque los motores DC tienen de forma inherente una etapa integral.

Debido a que modelar los mecanismos del microscopio que afectan los motores es muy complicado y altamente impreciso, se han determinado de forma experimental los valores de las ganancias del controlador de cada motor, graficando la respuesta al paso y ajustando los valores para hasta logra una respuesta adecuada [Åström et al., 1988], este método es muy utilizado a nivel industrial por la misma razón: es muy difícil tener un modelo real de la planta. La única diferencia entre el controlador de los motores ya sean los que actúan sobre la platina o el que actúa sobre el tornillo micrométrico del microscopio es el valor de las ganancias proporcional y derivativa, por todo lo demás los controladores se comportan exactamente igual.

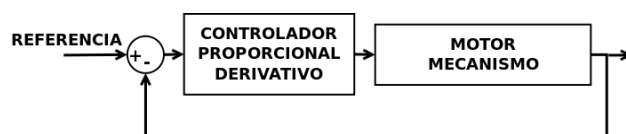


Figura 2-5.: Sistema de control de la plataforma robotizada

2.3.4. Aplicación de operación del microscopio

Para controlar el microscopio se desarrollaron dos aplicaciones, una en el sistema embebido y otra en un computador normal, las dos aplicaciones se pueden comunicar entre sí por medio de un puerto TCP/IP. Se ha establecido un protocolo de mensajes, de esta forma se pueden enviar comandos, respuestas, estados y demás información necesario para que las dos aplicaciones puedan operar efectivamente.

Aplicación del sistema embebido

Esta aplicación está escrita en C++ y contiene incorporado el control de los motores, funciona con dos procesos que se comunican entre sí:

1. **Proceso de control:** Este proceso tiene mayor prioridad en el procesador, se encarga de leer los encoders de los motores y calcular la señal de control, atiende un motor por cada iteración y cambia de motor en la siguiente iteración, de esta forma es capaz de controlar los tres motores de la plataforma.
2. **Proceso de comunicación:** Esta pendiente de los datos recibidos por el puerto TCP/IP y de la información que pueda generar el proceso de control, este proceso se encarga del protocolo diseñado y envía instrucciones al proceso de control.

Aplicación de usuario

Esta aplicación esta desarrollada en JAVA, tiene una interfaz gráfica que permite realizar las principales tareas sobre la plataforma robotizada, muestra la imagen capturada por la cámara montada en el microscopio. La aplicación esta hecha para funcionar de forma local o remota, cuando esta en modo local tiene la opción de correr un servidor para atender la aplicación cuando corre en modo remoto, en el modo remoto funciona como un cliente que se conecta a la aplicación en modo servidor. Respecto a la forma de usar el microscopio tiene dos modos de trabajo, el primero es el movimiento manual de microscopio y captura manual de los campos, en el segundo modo se puede programar barridos sobre la muestra con el fin de capturar todos los campos deseados para luego construir una mega imagen.

Para la captura del video se utiliza una cámara con salida de video digital IEEE1394. Con las librerías libraw1394, libdc, libavc1394, libiec61883 de Linux y JNI (Java Native Interface) se construyó una nueva librería que permite gestionar el video transmitido por la cámara desde una aplicación JAVA. Para que el sistema sea capaz de enfocar la imagen del microscopio se desarrolló una aplicación que se conecta con la aplicación principal del usuario, en resumen el enfoque se realizan haciendo un barrido en el eje de enfoque (siempre el mismo campo) y se selecciona la imagen que tenga la mayor métrica de enfoque, para nuestro caso utilizamos como métrica de enfoque la suma de gradiente de la imagen.

2.4. Aplicaciones

El sistemas ha sido utilizado en una red de telepatología real, como parte del proyecto “Sistema de Telepatología Dinámica para la Evaluación de Muestras de Patología Anatómica en Sitios Distantes sobre la Red Académica de Tecnología Avanzada (RENATA)”, también ha sido utilizado como herramienta del laboratorio del grupo de investigación Bioingenium de la Universidad Nacional de Colombia para la captura de las fotografías de muestras para la posterior construcción de megaimágenes.

2.5. Pruebas de telepatología dinámica

El sistema se validó mediante el control del microscopio robotizado, por parte de un conjunto de patólogos expertos dividido en dos grupos. Un grupo, desde el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga), y el segundo grupo, del Departamento de Patología de la Universidad Nacional de Colombia (Bogotá). A cada uno de los patólogos se les capacitó en el manejo de la aplicación y se les indicó que realizaran la navegación de un conjunto de placas, las cuales fueron seleccionadas por ellos mismos y constituyen una muestra significativa de las patologías más frecuentes en el Departamento de Patología de la Universidad Nacional.

El nivel de concordancia de los diagnósticos en los dos grupos de patólogos fue medido con un

estadístico de Kappa; este método calcula la concordancia inter-observador. El coeficiente de Kappa puede tomar valores entre -1 y +1, mientras más cercano a +1, mayor es el grado de concordancia inter-observador; por el contrario, mientras más cercano a -1 mayor es el grado de discordancia inter-observador. Un valor de $k = 0$ refleja que la concordancia observada es precisamente la que se espera a causa exclusivamente del azar.

Para medir la efectividad de transmisión sobre diferentes tipos de redes, se realizaron pruebas de tele-operación del sistema sobre la conexión de un módem convencional de internet, sobre la infraestructura de RENATA y en la red interna de la Universidad Nacional de Colombia.

2.5.1. Resultados

Se registró la velocidad de transferencia de las redes utilizadas usando una aplicación web. La velocidad de transferencia para cada una de las redes fue de 54 kbps para internet convencional y aproximadamente 1 Mbps para RENATA y la red interna de la Universidad Nacional de Colombia. Con esto, cuando se hace navegación por internet convencional se obtuvieron retardos de 5 segundos en promedio, mientras que usando RENATA se obtuvieron retardos inferiores a 1 segundo, lo cual permite una interacción en tiempo real, garantizando una navegación fluida con una interfaz amigable.

Se estimó la concordancia entre los diagnósticos cuando un grupo de patólogos explora las muestras usando el microscopio óptico tradicional y otro grupo lo hace usando el sistema de microscopio robotizado. Para este caso, el coeficiente de Kappa fue de 0,87, que significa una concordancia casi perfecta [Cerde and VILLARROEL DEL, 2008].

Cuando los dos grupos de patólogos exploran las muestras usando el sistema de microscopio robotizado, se estimó la concordancia entre los diagnósticos con un coeficiente de Kappa de 0,80, es decir, una concordancia casi perfecta [Cerde and VILLARROEL DEL, 2008].

2.6. Conclusiones

El sistema del microscopio robotizado presentado en este trabajo permite el control remoto de un mecanismo robotizado de coordenadas rectangulares que desplaza una placa histopatológica en los ejes X y Y, además de un ajuste controlado del foco. Este sistema, dadas sus características de flexibilidad y facilidad en su uso, tiene la potencialidad de generar un alto impacto en zonas remotas, en programas de asistencia en telecitología.

El sistema de telepatología para exploración remota de placas garantiza al especialista un ambiente apropiado para la navegación, lo cual le permite obtener conclusiones que tienen un grado de concordancia casi perfecto con respecto a las que haría usando un microscopio óptico convencional.

Teniendo en cuenta las ventajas que ofrece este sistema, especialmente cuando se utiliza sobre la infraestructura de RENATA, se concluye que es necesario que esta red tenga alcance para instituciones de salud, especialmente en zonas alejadas.

3. Super-resolución de imágenes de citología usando wavelet basada en búsqueda de parches

3.1. Resumen

La telecitología es una nueva área de investigación que tiene el potencial de reducir significativamente el número de muertes por cáncer de cuello uterino. Este capítulo presenta una novedosa técnica de super-resolución que acopla información de altas y bajas frecuencias con el fin de reducir el consumo de ancho de banda en la transmisión de imágenes de citologías cervicales.

El método propuesto inicia con la descomposición de imágenes de alta resolución en wavelet y transmitiendo únicamente los coeficientes de baja frecuencia. Los coeficientes transmitidos se utilizan para hacer una reconstrucción de la imagen en tamaño original. Se agrega información adicional reemplazando pequeños parches de la imagen con parches similares de alta resolución obtenidos de un banco de imágenes previamente adquirido. Por último, los coeficientes originales de baja frecuencia se utilizan para corregir la imagen final. Los resultados muestran una relación señal ruido más alta del método propuesto que si simplemente se descartaran los coeficientes wavelet de alta frecuencia o reemplazando directamente con parches de alta frecuencia del banco de imágenes.

3.2. Introducción

El cáncer de cuello uterino es el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres en todo el mundo con 530.000 nuevos casos y 270.000 muertes cada año [WOH, 2013]. A diferencia de otras formas de cáncer agresivo, el cáncer de cuello uterino se desarrolla lentamente y tiene una alta probabilidad de supervivencia si es detectado a tiempo.

Actualmente la citología de cuello uterino [Papanicolaou, 1942] es la técnica más usada a nivel mundial para la detección temprana de cáncer de cuello uterino. En el examen citológico un experto entrenado revisa el extendido en un microscopio óptico en busca de células precancerosas, cancerosas y células con cambios morfológicos. En términos de coste-efectividad este método es considerado la mejor opción para detectar tempranamente

cáncer [WOH, 2013].

A pesar de los impresionantes resultados obtenidos por los programas de detección de cáncer de cuello uterino y su probada relación coste-eficacia, en las regiones pobres las mujeres no tienen acceso a la revisión oportuna de sus muestras por un experto. La telecitología, es decir, el análisis remoto de muestras capturadas *in-situ*, tiene el potencial de superar este obstáculo y de mejorar la atención de las mujeres en los países en desarrollo, donde se presentan el mayor número de muertes relacionadas con el cáncer de cuello uterino.

De todos los obstáculos técnicos para realizar telecitología, el más difícil de superar es el limitado ancho de banda con que cuentan las poblaciones remotas, necesario principalmente para la transmisión de imágenes. Debido a los requisitos técnicos y legales no es suficiente comprimir las imágenes, ya que la imagen que finalmente ve el especialista no puede contener pérdidas de información que pueda afectar el diagnóstico.

En este capítulo se propone el uso de técnicas inspiradas en super-resolución para compensar ancho de banda limitado inherente a las poblaciones remotas, como se ve en la figura 3-1. A diferencia del enfoque tradicional de super-resolución en la que múltiples bases que representan la imagen son combinadas para obtener una imagen con mejor resolución, esta técnica busca aprovechar la redundancia y la poca densidad natural de las imágenes citológicas para reconstruir los detalles de alta resolución.

Con el fin de reconstruir una imagen de alta resolución usando únicamente los coeficientes de baja frecuencia de la transformada wavelet de Daubechies de la imagen original y un banco de imágenes que acopla altas y bajas frecuencias de las imágenes.

3.3. Super-Resolución

La super-resolución (SR) es el proceso de generar información de alta resolución (HR) a partir de una imagen de baja resolución (LR). En este caso HR y LR se refieren a la densidad de píxeles que está directamente relacionado con el nivel de detalle de la imagen de una escena. Un método bien conocido para lograr imágenes de HR es la "mezcla" la información de capturas múltiples de la misma escena. Esto se hace mediante la alineación de las múltiples imágenes de LR y luego usando un regularizador se realiza una interpolación para lograr una imagen nueva de HR [Borman and Stevenson,] [Filip Sroubek and Cristóbal, 2009]. Desafortunadamente, este enfoque no es útil para el problema en cuestión, es decir, para reducir el volumen total de datos transmitidos.

Una alternativa al uso de múltiples imágenes es utilizar una única imagen de LR e interpretarlo como una serie de muestras discretas de una escena de mayor resolución. En este ejemplo el enfoque basado en SR se aprovechan los beneficios de la escasez natural y redundancia de las escenas fotografiadas y permite asociar datos utilizando las bases de datos de imágenes previamente adquiridas.

Con algunas variaciones todas las aproximaciones SR son similares a las siguientes metodologías:

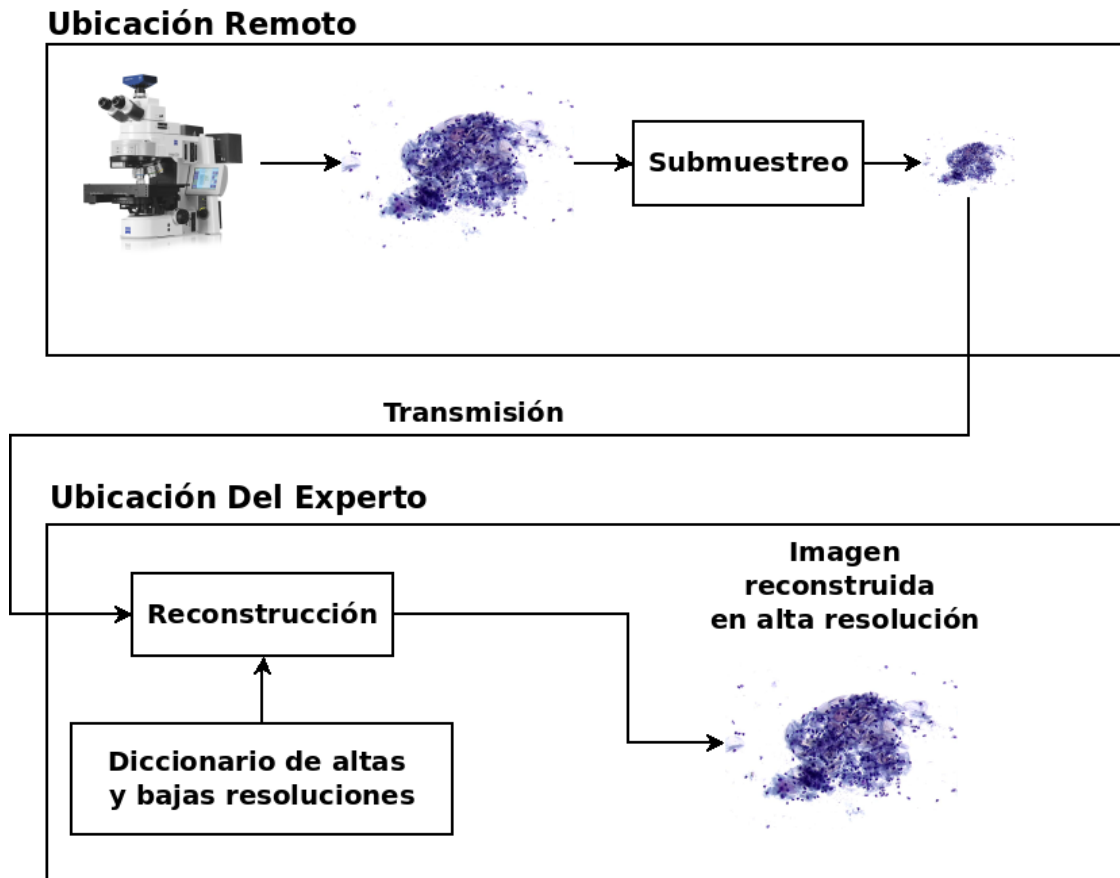


Figura 3-1.: Esquema general del protocolo de transmisión. El ancho de banda requerido es reducido considerablemente cuando imágenes submuestreadas o escaladas

- Las imágenes de entrada se dividen en parches LR.
- Cada parche se utiliza para buscar en una base de datos previamente adquirida de imágenes LR/HR los parches LR similares.
- Las versiones de HR correspondientes a los parches encontrados son utilizados para reconstruir una imagen de HR.

Este enfoque ha sido aplicado con éxito para imágenes naturales [Freeman et al., 2000] [Glasner et al., 2009] con algunas variaciones, sobre todo en relación con la construcción de bases de datos, búsqueda y efectos de frontera observada entre los parches vecinos.

3.4. Metodología

Sabiendo que las imágenes de las muestra citológicas son naturalmente redundantes, se propuso un método para transmitir información de baja frecuencias de la imagen y reconstruirla

a tamaño original usando técnicas de super-resolución y bancos de imágenes previamente adquiridos que acoplan información de baja y alta resolución. Esto permite usar solo una parte del ancho de banda necesario para transmitir imágenes de alta resolución.

3.4.1. Captura y transmisión

Usando una cámara montada en el triocular del microscopio, se captura un campo de visión de la muestra. En lugar de simplemente filtrar y submuestrear la imagen, como en los enfoques anteriores [Freeman et al., 2000] [Freeman et al., 2002] [Zeyde et al., 2012], este método aplica la transformada wavelet discreta de Daubechies 5. La imagen es descompuesta en coeficientes wavelets como se puede ver en la Figura 3-2, y solo se guardan los coeficiente de baja frecuencia.

Para minimizar el volumen de datos transmitidos, y por tanto el uso del ancho de banda del canal, sólo se transmiten los coeficientes de baja frecuencia de la imagen original (los coeficientes de la parte superior izquierda de la Figura 3-2).

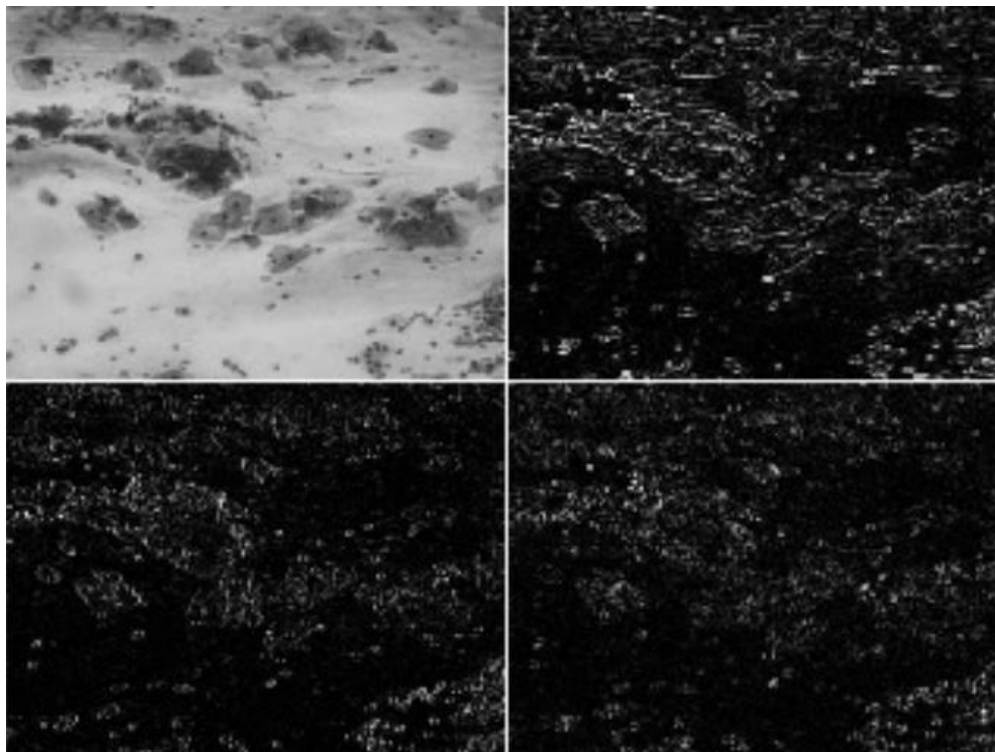


Figura 3-2.: Un ejemplo de la descomposición wavelet en 2D de una imagen de citología. Solo los coeficientes de baja frecuencia (esquina de arriba a la izquierda) son transmitidos, efectivamente se reduce la carga en el canal de transmisión

3.4.2. Creación de la base de datos

Para realizar la reconstrucción, previamente se adquieren imágenes de muestras citológicas con el mismo zoom óptico y la misma resolución que la imagen original que se desea reconstruir, el ideal sería que las condiciones de iluminación y tinción de las muestras fuese muy similar para reducir la diferencia entre las muestras. Las imágenes de la base de datos se convierten en coeficientes wavelet [Antonini et al., 1992] como se describe en la sección anterior. Además de la versión en alta resolución de la imagen (que conserva todos los coeficientes de alta frecuencia) se genera una versión de baja resolución de la imagen. Para hacer esto, todos los componentes de alta frecuencia de cada una de las imágenes transformadas se dejan en 0 y usando sólo los coeficientes de baja frecuencia, se reconstruye una imagen de tamaño original. Tanto la imagen original y reconstruida son guardadas y asociadas en la base de datos de imágenes.

3.4.3. Búsqueda de parches

Una vez que se reciben los coeficientes wavelet de la imagen a reconstruir, se dejan en 0 el valor de los coeficientes de alta frecuencia faltantes y se aplica la transformada wavelet inversa para tener una imagen de tamaño original y baja resolución. Esta imagen se divide en parches de 4x4 píxeles. A cada uno de estos parches, se le buscan los más similares dentro de la base de datos de imágenes de baja resolución previamente adquiridas, la búsqueda se realiza utilizando un enfoque de ventana deslizante. La métrica de similitud que se usa para comparar el parche en la imagen es la distancia euclidiana.

3.4.4. Reconstrucción

Una vez escogido los parches con máxima similitud dentro del banco de imágenes se busca su parche de alta resolución asociado a este. La construcción de la imagen con información de alta resolución simplemente consiste en reemplazar el parche de la imagen que se transmite con el obtenido de la base de datos de alta resolución. Para reducir los artefactos, se saca la transformada wavelet de la imagen previamente reconstruida y se reemplazan los coeficientes de baja frecuencia con los transmitidos originalmente.

3.4.5. Procesamiento del color

El color de la citología cervical proporciona información significativa que es utilizada por el patólogo para emitir un diagnóstico. Esto hace que los métodos simples de super resolución que sólo utilizan escala de grises no tengan en cuenta la información cromática de la imagen. La presente técnica se realiza todo el procesamiento en el espacio de color Y CbCr. La medida de similitud se calcula en cada canal de forma independiente y el resultado final es la suma de los tres valores. Dada la naturaleza de la textura en los parches en el canal

Y, estos predomina sobre los cromáticos, es decir, típicamente la medida de similitud en Y es un orden de magnitud mayor que las de los canales cromáticos. Cuando se ignoran los canales cromáticos se generan bordes de colores y mezcla incorrecta de parches en la imagen reconstruida.

3.5. Resultados Experimentales

Para probar la metodología propuesta se han usado imágenes reales de citologías. La imagen reconstruida usando sólo las bajas frecuencias es comparada con la imagen capturada inicialmente para medir el nivel de precisión de método. Los resultados cualitativos de la reconstrucción se pueden ver en las figuras **3-3** y **3-4**.

3.5.1. Descripción de la base de datos

El banco de imágenes se compone de 1.650 imágenes de citologías a color, todas adquiridos de una sola muestra. Una cámara Allied Vision Tech Pike-032 B/C Firewire con resolución de 640×480 píxeles es montada en un microscopio Carl Zeiss Axiostar Plus con triocular, se utiliza un adaptador de montaje C-Mount con la óptica necesaria para enfocar la imagen de la muestra que atraviesa la óptica del microscopio en el sensor de la cámara. Se utilizo el objetivo de $10 \times$ del microscopio. Las imágenes resultantes son de 640×480 píxeles con tres canales de color de 8 bits.

3.5.2. Resultados

Los resultados cuantitativos de la reconstrucción se obtuvieron mediante la comparación de la imagen reconstruida con su correspondiente versión de alta resolución utilizando el PSNR. Los resultados de 10 imágenes de citología que fueron reconstruidas con el presente método se presentan en la Tabla **3-1**.

Imagen enviada reconstruida únicamente con bajas frecuencias	Reconstrucción reemplazando parches de alta resolución	Reconstrucción reemplazando parches de alta resolución + corrección de baja frecuencia
34.6240dB	34.0469dB	35.6989dB
39.5109dB	38.3570dB	39.9655dB
30.5701dB	30.3492dB	31.8146dB
39.0624dB	38.0032dB	39.7226dB
35.1885dB	35.0728dB	36.6993dB
37.0463dB	36.4459dB	38.1190dB
31.7299dB	30.8480dB	32.4925dB
35.9255dB	34.7991dB	36.5774dB
42.6360dB	41.0512dB	42.7906dB
41.4220dB	40.0324dB	41.8023dB

Tabla 3-1.: Resultados de 10 experimentos de reconstrucción. La columna a la izquierda muestra el PSNR de las reconstrucciones únicamente utilizando los coeficientes de baja frecuencia. En la columna del centro se muestra el PSNR de las reconstrucciones reemplazado en la imagen parches de alta resolución. Y en la columna de la derecha se muestra la reconstrucciones reemplazado en la imagen parches de alta resolución y realizando corrección con la bajas frecuencias transmitidas.

3.6. Conclusiones y trabajo futuro

Los resultados muestran que el método inspirado en super resolución logra consistentemente resultados de PSNR más altos que una simple reconstrucción wavelet filtrada. El método presentado se beneficia de las ventajas de compresión y la redundancia de las wavelet respecto a las imágenes originales.

El trabajo futuro incluye pruebas más sólidas y criterios más robusto de similitud para la búsqueda de parches y la implementación de una búsqueda optimizada utilizando, por ejemplo, índices sobre las imágenes. Además, es importante extender el método a diversos niveles de escala. Esto mejoraría la eficiencia general de la etapa de transmisión con frecuencia más bajas y se tendrían que transmitir menos coeficientes.

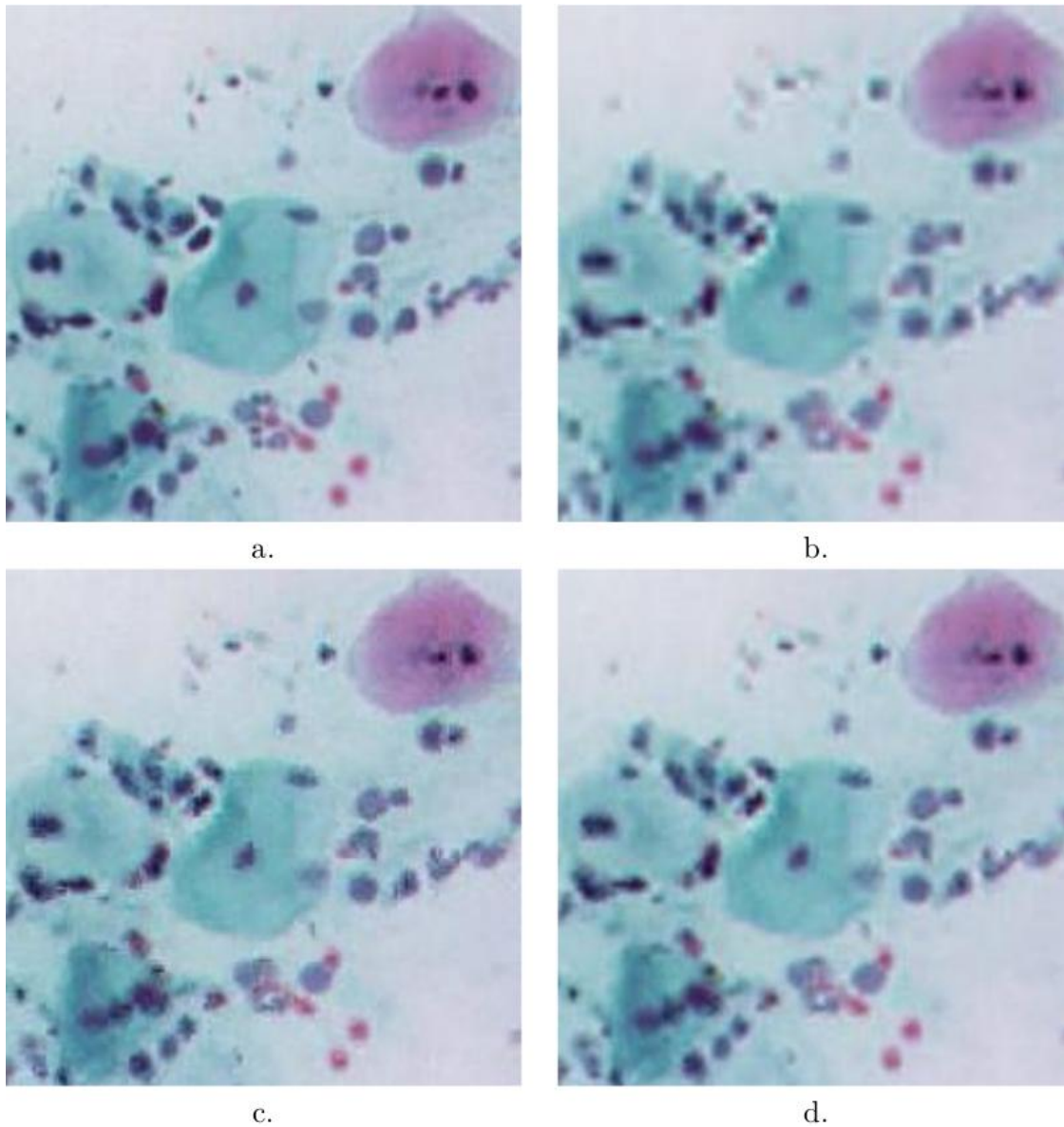


Figura 3-3.: Detalles de la imagen reconstruida. Desde arriba a la izquierda en sentido de las manecillas del reloj: Imagen Original (a), imagen reconstruida usando solamente los coeficientes de baja frecuencia transmitidos(b), imagen reconstruida usando únicamente los parches de alta resolución de la base de datos (c), y la imagen reconstruida de parches de alta resolución con los coeficientes de baja frecuencia reemplazados por los originalmente transmitidos (d)

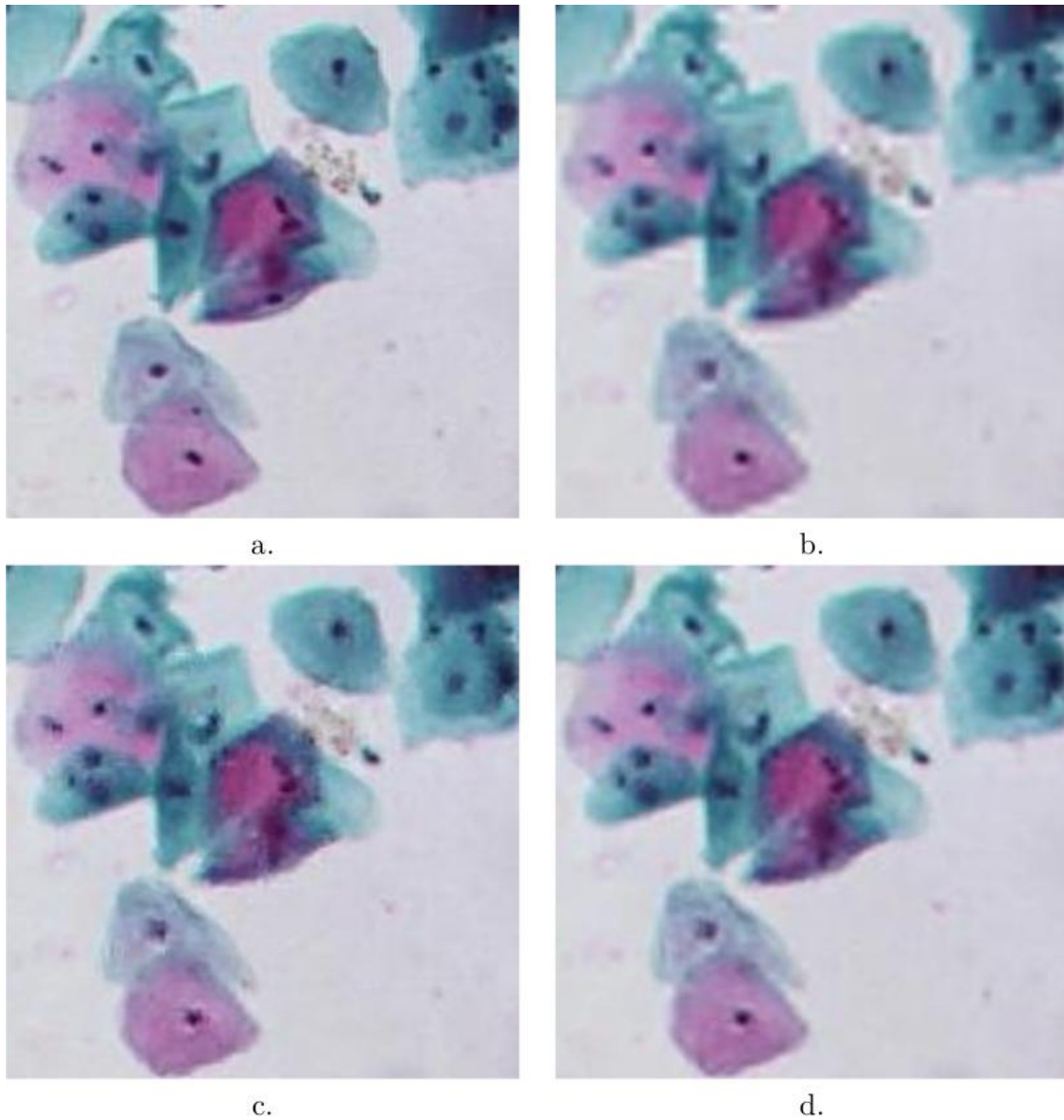


Figura 3-4.: Detalles de la imagen reconstruida. Desde arriba a la izquierda en sentido de las manecillas del reloj: Imagen Original (a), imagen reconstruida usando solamente los coeficientes de baja frecuencia transmitidos(b), imagen reconstruida usando únicamente los parches de alta resolución de la base de datos (c), y la imagen reconstruida de parches de alta resolución con los coeficientes de baja frecuencia reemplazados por los originalmente transmitidos (d)

4. Conclusiones y perspectivas

Producto del trabajo de esta tesis se han desarrollado una plataforma robotizada no invasiva para controlar un microscopio óptico convencional, actualmente es herramienta fundamental para la construcción de mega imágenes en la Universidad permitiendo desarrollar la línea de investigación de histopatología digital de la Universidad, entre otros objetivos esta línea está desarrollando un sistema de educación virtual en patología.

Se desarrolló una aplicación de teleoperación del microscopio, con la cual es posible que un operario visualice la muestra montada en el microscopio y puede controlar de forma fluida los movimientos de la platina del microscopio.

Por último, se desarrollaron las bases de una técnica de super-resolución de imágenes de histopatología capaz de mejorar los resultados obtenidos si se usaran reconstrucciones clásicas de la imagen.

4.1. Perspectivas

Este trabajo se puede convertir en un producto comercial, el prototipo construido es completamente funcional, pero hay mejoras que se pueden realizar en pro de la experiencia del usuario y en especial la velocidad de funcionamiento. Al momento de presentar este trabajo hay varias mejoras tecnológicas que se pueden incluir en el diseño para facilitar la operación de la plataforma, como es un sistema para la operación del microscopio que permita ser usado desde una aplicación en HTML, mejoras en el sistema de control. Otro tema que se puede explorar es buscar un diseño que permita reducir los costos para hacerlo más asequible a poblaciones o instituciones con recursos limitados.

A. Anexo: Patente del microscopio robotizado

DISPOSITIVO PARA CONTROLAR LA PLATINA DE UN MICROSCOPIO CON LA AYUDA DE UN COMPUTADOR

DESCRIPCIÓN

Sector Tecnológico de la Invención

El elemento aquí reivindicado y su aplicación está dirigido al telecontrol de un microscopio y a la digitalización automática de imágenes de muestras microscópicas, con el fin de almacenarlas y transmitir las. Este diseño puede ser fácilmente adaptado a cualquier microscopio convencional, al cual se le ha acoplado una cámara de video que permite la digitalización de imágenes microscópicas. El sector de aplicación incluye los laboratorios farmacéuticos, laboratorios clínicos en Hospitales Universitarios y Hospitales en sitios aislados, la industria metalúrgica, laboratorios de geología y la industria microelectrónica.

Tecnología Anterior Conocida

El manejo controlado o automatizado de la platina y demás elementos de un microscopio han sido objeto del trabajo de inventores y científicos desde comienzos del siglo XX. Prueba de ello son las patentes US 1798634, US 2034110 y US 3010363, que entre 1930 y 1961, registran desarrollos en la búsqueda del manejo en dos y tres dimensiones de la platina de un microscopio. En la década de los años 30 del siglo XX, se desarrolló la microscopía electrónica, la cual requiere que el objeto y el objetivo se encuentren en un ambiente de mínima presión (vacío); condición que exige ya no solo el manejo telecontrolado de la platina sino además la captura y transmisión de las imágenes observadas con la ayuda de ráfagas de electrones. Esos desarrollos, patentados ante la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, incluyen los documentos registrados bajo los números US 2268539, US 2356551, US 2939955, US 3308294, US 3405264, US 3932733, US 3939353 y US 4012112 que incluyen las patentes otorgadas desde 1938 hasta 1977. En los últimos años, se han asignado las patentes US 6226392 y US 5946131 a diferentes mecanismos para robotizar microscopios. En consecuencia, cabe señalar que los sistemas de microscopía controlados por un robot existen en el mercado. Todos estos sistemas de automatización se caracterizan por hacer parte integral del microscopio, es decir que cada uno de estos mecanismos está completamente fusionado con el producto. Aunque en términos de adquisición de la señal no se trata de una diferencia grande, en términos de usabilidad la diferencia es enorme puesto que cada aplicación microscópica requiere de un control dedicado. La patente US 6226392 introduce un sistema de manipulación de un microscopio, presentado de una manera muy genérica, con un mecanismo que no se describe en detalle. La patente muestra un diagrama de bloques de un sistema integrado con la platina del microscopio, sin embargo es difícil seguir la invención puesto que no se presenta el diseño que soporte la afirmación de que al final se obtiene una precisión de 0.1 micras. La patente US 4012112 anteriormente mencionada, describe un sistema de actuación sin acoplamiento entre el actuador lineal y la platina del microscopio, que por lo tanto constituyen una sola pieza, razón por la cual se hace necesario cambiar la platina del microscopio que se quiere controlar, por la diseñada en la patente mencionada. El mecanismo de esta platina consiste esencialmente de un actuador sin acople con la platina y de un motor que genera la fuerza necesaria para mover la platina en un eje. Este mecanismo además necesita de un resorte para poder realizar movimientos en el sentido opuesto al empuje del actuador. Existen por otra parte patentes que reivindican el uso de un microscopio robotizado a distancia (patente US 5216596), con su control remoto y la transmisión del video de la navegación de las muestras en aplicaciones de telepatología. Finalmente, la patente ES 2171266 se refiere de la misma manera a la transmisión de video para telepatología.

Los microscopios automatizados se han convertido en una herramienta de uso común en diversas áreas de la Ciencias de la Salud y la Biología, aplicándose a diversas técnicas de microscopía (óptica tradicional, confocal, electrónica, etc.), facilitando a los usuarios la adquisición de secuencias con gran número de tomas. Sin embargo, los altos costos de este

tipo de equipos los han limitado su acceso, en particular en hospitales y clínicas de regiones apartadas o centros académicos, en donde los recursos para la adquisición de material e infraestructura son escasos. El sistema aquí reivindicado puede aplicarse a cualquier otro uso que se dé a un microscopio, como por ejemplo a la petrografía realizada con el apoyo de estéreomicroscopios

Los microscopios automatizados comerciales tienen un sistema de actuadores mecánicos, que transmiten movimiento a la platina, sobre la cual se coloca la muestra, permitiendo movimientos en los ejes x y y. Otro actuador se encarga de variar la distancia focal de microscopio, aunque en algunos modelos esta función se maneja manualmente. Estos sistemas pueden incluir un mecanismo encargado de cambiar las lentes objetivos del microscopio. Todos los detalles de los mecanismos y sistemas de control son reservados por los fabricantes mediante patente, de las cuales son ejemplo los documentos distinguidos con los números US 4'447.731, US 5'231.279 y US 7'139.415. En general, estos sistemas son manipulados desde un computador convencional, recibe las imágenes obtenidas del microscopio gracias a una cámara de video. Con todas las anteriores implantaciones es posible teleoperar un microscopio robotizado, por lo que los fabricantes ofrecen un software para realizar el manejo a distancia.

Lo presentado hasta ahora permite concluir que el estado de la técnica, en relación con la automatización del movimiento de la platina de un microscopio en los ejes x, y y z, así como también el intercambio de los lentes objetivo, ha sido objeto de invención desde comienzos del siglo pasado. El aporte del sistema aquí reivindicado es la robotización de microscopios ópticos convencionales, mucho más económicos y accesibles. Esto se consigue mediante el acoplamiento de un sistema automatizado de control de la platina del microscopio y de adquisición digital de las imágenes de microscopía. La adaptabilidad de este diseño para múltiples técnicas de microscopía, como por ejemplo microscopía óptica, confocal o de instrumentación, junto con la facilidad para su construcción debido a que los elementos necesarios se encuentran accesibles en el mercado local, constituyen factores que consiguen disminuir el costo por unidad hasta una quinta parte del valor de los dispositivos disponibles en el mercado.

Descripción Breve de la Invención

El equipo diseñado y construido aquí reivindicado, ensambla diversos elementos mecánicos, electrónicos y lógicos disponibles en el mercado, que acoplados de manera adecuada a la platina de un microscopio óptico convencional, permiten automatizar su desplazamiento en las tres dimensiones. Esos elementos son fundamentalmente un conjunto de tornillos de bolas recirculantes y actuadores eléctricos comandados digitalmente. Por otra parte, el sistema permite visualizar en la pantalla de un computador, las imágenes capturadas con la ayuda de una cámara digital acoplada al microscopio. Finalmente, el control del sistema electro-mecánico se logra a través de una interfaz en el mismo computador.

Reseña sobre las figuras

Las figuras empleadas en apoyo de la descripción de esta invención son las siguientes:

Figura 1, Vista completa de la plataforma del sistema de actuadores

Figura 2, Detalle del sistema de actuadores.

Figura 3, Diagrama de bloques del sistema electrónico de control y potencia.

Figura 4, Diagrama de bloques del software desarrollado para el sistema.

Descripción Detallada de la Invención

El sistema para controlar la platina de un microscopio y capturar imágenes con la ayuda de un computador fue diseñado y está constituido por tres subsistemas que pueden definirse como: el sistema mecánico, el sistema electrónico y el software o sistema lógico. Aunque la suma e interacción de los tres constituyen el objetivo del trabajo y la sustancia del modelo reivindicado, por facilidad en la descripción se presenta su diseño y funcionamiento de manera independiente.

Subsistema Mecánico:

En el subsistema mecánico pueden diferenciarse dos acciones fundamentales en relación con el sistema para controlar la platina de un microscopio. La primera de ellas es la función de soporte de todo el equipo de control y del microscopio mismo y la segunda, la función mecánica realizada por los actuadores sobre la platina del microscopio.

La función de soporte del sistema la realiza la base señalada como el número 1 en la Figura No. 1. Está construida con un perfil de aluminio que conforma una superficie rectangular sobre la cuál se coloca un vidrio, 2 en la Figura 1, o cualquiera otra lámina que ofrezca una superficie lisa, cuyas propiedades mecánicas permitan servir de soporte a un microscopio óptico convencional. El perfil tiene una geometría particular que facilita la adaptación a diferentes diseños. En este caso particular, la geometría del perfil permite utilizarlo como guías, 5 en la Figura 1, para ubicar dos postes, 3 en la Figura 1, sobre dos de los lados ortogonales del marco principal y según las dimensiones del microscopio. Un poste se ubica en el eje x y el otro en el eje y. Los postes están hechos del mismo perfil. Igualmente, aprovechando la geometría particular de estos perfiles, se usan como guías para soportar y ajustar la altura del mecanismo de actuación, 4 en la Figura 1.

La función mecánica realizada por los actuadores mecánicos opera con motores de paso, 6 en la Figura 2, a los cuales se les acopla un tornillo de bolas recirculantes, 8 en la Figura 2, por medio del buje 7, Figura 2. Los extremos del tornillo de bolas son maquinados para que un extremo cilindrado se acople con el buje que va al motor de paso y el otro ajuste con el rodamiento circular 12, Figura 2. El rodamiento 12 es el que permite que el tornillo gire sobre la armadura 16, Figura 2, sin pérdidas significativas por fricción. El tornillo de bolas recirculantes es un transductor mecánico entre el movimiento rotatorio y el lineal, convirtiendo el giro del motor en un movimiento lineal. Tiene dos grandes ventajas, la primera está en su sistema de bolas recirculantes, que minimiza la fricción entre el tornillo y las tuercas, y la segunda está en su relación ángulo-distancia de avance. Esta relación es importante porque se logra un avance lineal muy pequeño comparado con el ángulo de giro del motor. Este mecanismo permite obtener mayor precisión en los movimientos, al mismo tiempo que aumenta la fuerza del motor aplicada a la platina del microscopio.

Los tornillos de bolas recirculantes, descritos en el párrafo anterior, presentan un acople defectuoso con la tuerca. Este inconveniente se soluciona introduciendo una precarga de dos tuercas. Ese tipo de precarga se encuentran comercialmente en un solo conjunto, pero en el modelo aquí reivindicado la precarga se realiza separando las dos tuercas sobre el tornillo, de tal forma que sus bolas hagan contacto con caras opuestas del canal del tornillo. Las dos tuercas así utilizadas permiten mayor longitud de contacto con el tornillo, con lo cual se mejora la estabilidad de las piezas montadas sobre las tuercas. Las dos tuercas, 11 en la Figura 2, se mantienen precargadas, gracias a una camisa compuesta por dos piezas, 9 Figura 2, unidas mediante tornillos. Este conjunto tiene un rodamiento lineal, 10 Figura 2, montado a la camisa gracias a dos piezas. La función del rodamiento es evitar que la camisa gire sobre el eje del tornillo. El rodamiento 10 se desliza sobre una guía cilíndrica, 15 Figura 2, montada sobre la armadura 16. Este rodamiento, al igual que el tornillo, funciona sobre bolas recirculantes, condición que ofrece un mecanismo con poca fricción.

Sobre la camisa 9 se monta una pieza, 13 Figura 2, para sostener un brazo, este carga en su extremo un electroimán, 14 Figura 2. El electroimán sirve como medio de acople magnético entre el mecanismo de actuación y una pieza en hierro pegada al microscopio mediante un

adhesivo convencional.

Subsistema electrónico:

Como para el caso del sistema mecánico, es posible definir dos funciones principales para el sistema electrónico: captura, almacenamiento y transmisión de las imágenes observadas en el microscopio óptico convencional; y, control y manejo del sistema mecánico de actuación.

En relación con las imágenes microscópicas observadas el subsistema electrónico permite capturarlas mediante una cámara de video digital convencional acoplada al microscopio óptico. La transmisión del video se realiza mediante el puerto IEEE1394 y es procesada mediante un computador.

El movimiento de los actuadores mecánicos es controlado por un circuito electrónico presentado en el diagrama de bloques de la Figura 3. El computador envía las instrucciones al circuito electrónico a través del puerto USB. Para tal fin el circuito cuenta con un microcontrolador (M_USB) que tiene un modulo de USB incorporado. Este se alimenta directamente del puerto, prende y apaga una fuente conmutada, de la cual se alimentan los otros componentes del circuito y los motores de paso. Mediante un puerto de 8 bits, el M_USB envía la información al microcontrolador (M_MOT), el cual controla y genera las secuencias de los motores. Para sincronizar la comunicación entres los dos microcontroladores se utilizan dos bits adicionales. Estos funcionan como banderas, indicando el estado de disponibilidad de los integrados. Una GAL (Gate array Logic), programada como un multiplexor, recibe del microcontrolador M_MOT la señal de control de la multiplexación, y dos señales de PWM (Pulse Width Modulation), una para cada motor. Entre el microcontrolador M_MOT y la GAL se genera la secuencia de pasos para los motores, con un componente adicional: la señal de PWM. Para mejorar la precisión del paso se utilizó un método de generación de secuencias de medio paso, que en combinación con el PWM, permite generar micro-pasos. El rotor del motor tiene un estado de equilibrio entre las dos bobinas dependiendo de la fuerza que genere cada bobina. Al tener dos bobinas energizadas, una con la señal de PWM y la otra con una señal DC, la posición de equilibrio del rotor se puede controlar con el PWM. La potencia es entregada a los motores por el integrado ULN2064, este circuito integrado de alta velocidad tiene cuatro transistores Darlington, un transistor para cada bobina. Los transistores reciben la señal de PWM y DC de la GAL (esta señal es la misma que se aplica a los motores). Los Motores son alimentados con 5V o 12V, la conmutación entre los dos voltajes la realiza un relevo. Este cambio de voltaje permite aumentar la velocidad y torque de los motores cuando se usan 12V. Con 5V se manejan lo motores a baja velocidad o se mantienen frenados.

Subsistema software:

El sistema para controlar la platina de un microscopio y capturar imágenes con la ayuda de un computador requiere para funcionar bajos las condiciones de diseño consideradas de un software o subsistema lógico de control. Ese software obedece al diagrama lógico presentado en la Figura 4.

Los programas para usar el sistema desde el computador están desarrollado bajo el sistema operativo Linux. La aplicación principal esta escrita en JAVA. Para poder utilizar los puertos de comunicación del computador se escribieron dos librerías en C++, una para el puerto USB y la otra para el puerto IEEE1394. Como ya se ha comentado por el puerto USB se comunica el circuito electrónico de control y el computador. Por el puerto IEEE1394 se captura el video digital. Las dos librerías fueron escritas con librerías y programas de código abierto o libre.

Ejemplos de Aplicación Práctica

1. Automatización del análisis de muestras microscópicas para desarrollo de nuevas medicamentos anti-maláricos .

Un laboratorio moderno de patología requiere de un medio que permita realizar capturas digitales de material histológico, con el fin de almacenar información médica para almacenamiento y análisis posterior. En el caso particular del análisis de muestras provenientes de cultivos en ratas con el fin de determinar el grado de parasitemia, es crucial tener mecanismos de captura automatizada que faciliten no solamente hacer el análisis de la muestra, sino almacenar e intercambiar con otros investigadores los hallazgos relevantes provenientes de los estudios. El desarrollo de alternativas terapéuticas requiere el uso de modelos farmacológicos que permitan evaluar la actividad antimalárica. Los modelos de más uso en la actualidad son la inhibición del desarrollo en cultivo de *P. falciparum* y el test de Peters en ratones, que involucran el crecimiento y cuantificación final del parásito en todos sus estadios para identificar y cuantificar la parasitemia. En países como Colombia la evaluación se hace a través del microscopio mediante examen visual (Tinción de Giemsa de extendidos sanguíneos), que presenta grandes ventajas además de la eliminación del uso de compuestos radiactivos, como son el permitir cuantificar niveles bajos de parasitemia y diferenciar especie, estadio de vida y células multiparasitadas. El sistema reivindicado en el presente documento permite realizar la captura secuencial de un gran volumen de muestras de una misma placa sin intervención manual, simplemente con la selección de dos puntos en el marco referencial definido por el sistema para un aumento particular en algún lugar de la placa. Es suficiente así que el operario marque el punto de inicio y el punto de terminación de la captura, junto con el patron deseado para que se realice la captura. En este contexto el desarrollo de métodos que permitan automatizar el proceso de evaluación y cuantificación de niveles de parasitemia en muestras de sangre es una necesidad imperiosa para el avance en la producción de nuevos medicamentos antimalaricos.

2. Telepatología.

La patología anatómica, especialidad de la medicina caracterizada por el análisis de imágenes macroscópicas y microscópicas de biopsias, citologías, especímenes quirúrgicos y autopsias para la emisión de diagnósticos, ha sido uno de los principales beneficiarios de los últimos avances tecnológicos, evolucionando en este sentido a un nuevo concepto denominado telepatología. El primer sistema de telepatología fue desarrollado en 1960 por el Hospital General de Massachussets, sin embargo su uso fue extendido solo hasta la década de los 90s. Los primeros sistemas desarrollados permitieron la transmisión de imágenes estáticas, las cuales eran seleccionadas por un operador remoto, quien las adquiría digitalmente y luego las transmitía a los especialistas consultados. Aunque este procedimiento ha sido ampliamente utilizado tiene el gran inconveniente que requiere que el operador remoto tenga un entrenamiento especial que le permita tener algún criterio para seleccionar las placas a transmitir e incluso en casos donde el operador es un especialista su criterio puede no coincidir con el especialista consultado, por otro lado el número de imágenes está limitado a la capacidad de transmisión del canal de comunicaciones lo que ha estancado su aceptación por la comunidad médica. Una solución a este problema podría ser la adquisición y transmisión de cientos de imágenes para cubrir la totalidad de la placa, lo cual requeriría la transmisión de volúmenes de datos del orden de los Gigabytes. Otra propuesta que ha sido mayormente aceptada es lo que se ha denominado telepatología de imagen dinámica, en la cual se han desarrollado mecanismos que permiten la operación a distancia del microscopio mientras se observa en tiempo real la imagen tal y como se observaría si se estuviera usando el microscopio in situ. Aunque el uso de la telemedicina fue inicialmente planteado como una solución para el acceso a los servicios de salud en regiones rurales muy apartadas, hoy se ha hecho evidente que es de igual valor en zonas urbanas, en particular porque permiten el acceso a subespecialidades médicas, en las cuales existen muy pocos expertos en un país o incluso una región y, el compartir conocimientos entre especialistas incluso de diferentes ramas. Este aspecto es de mayor importancia en instituciones universitarias donde algunos casos clínicos pueden generar gran interés académico y permitir el avance en el estado actual de

conocimiento de una patología dada. La Facultad de Medicina de la Universidad Nacional cuenta con médicos especialista en patología, ellos profundizan sus conocimientos en campos más específicos convirtiéndose en expertos para una rama de patologías que con frecuencia son consultados por otras instituciones en el país. Comúnmente se presentan casos clínicos que requieren la opinión de un experto o es necesario realizar un diagnóstico en conjunto. Para ello, las muestras diagnósticas deben ser transportadas de un laboratorio a otro o en algunos casos son parcial o totalmente digitalizadas y enviadas por un medio electrónico. En los dos casos, la información tarda en ser transmitida resultando en diagnósticos demorados, adicionalmente se dificulta la evaluación y discusión científica de los hallazgos de las muestras pues se requeriría de una transmisión continua de las imágenes de un lado a otro para poder hacer anotaciones sobre dichos hallazgos. En este contexto el sistema aquí reivindicado permite realizar operaciones en tiempo real, únicamente con la intervención de un operario que coloque la lámina en el microscopio mientras un patólogo manipula a control remoto el espécimen y discute con sus colegas o define una conducta.

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Dispositivo para controlar la platina de un microscopio con la ayuda de un computador, compuesto por:

- Por una base rectangular rígida que tiene ranuras sobre dos lados laterales contiguos.
- Dos soportes verticales, que se pueden fijar en la ranuras de la base.
- Dos actuadores lineales idénticos de acople magnético, cada uno conformado por:
 - Una armadura.
 - Un motor de pasos.
 - Un tornillo de bolas re-circulantes.
 - Dos tuercas de bolas.
 - Una camisa para las tuercas de bolas recirculantes.
 - Un rodamiento lineal de bolas recirculantes.
 - Una guía paralela antirotación.
 - Un brazo.

Un soporte del émbolo

- Un electroimán.
- Un circuito electrónico compuesto por:
 - Un microcontrolador con módulo de puerto USB.
 - Un microcontrolador con dos PWM y entradas y salidas de propósito general.
 - Una GAL.
 - Un arreglo de 10 transistores Darlington.
 - Dos relevos.

Caracterizado porque:

- La base rectangular tiene una superficie rígida, de tamaño suficiente para sostener un microscopio óptico.
- En las ranuras laterales de la base se fijan los dos soportes verticales.
- Los dos soportes verticales sostienen los dos actuadores a la altura de la platina del microscopio.
- Un tornillo sinfín con dos tuercas y una guía paralela que se montan sobre la armadura.
- El tornillo sinfín se acopla con un rodamiento circular en el extremo que está en contacto con la armadura, mientras en el otro extremo el tornillo se acopla con el motor de pasos que está montado sobre la placa cuadrada de la armadura.
- El tornillo sinfín sostiene el conjunto de dos tuercas de bolas recirculantes, una camisa compuesta de dos placas y un rodamiento lineal.
- Entre la camisa y la guía se monta un rodamiento lineal.
- Ajustada con la placa superior de la camisa, se encuentra un brazo en la dirección de desplazamiento del actuador lineal, cuyo extremo distal se acopla el electroimán.
- Los motor de pasos y los electroimanes son controlados por el circuito electrónico con conexión al computador por puerto USB.
- El circuito electrónico tiene un microcontrolador con conexión USB. Este micro envía las ordenes de movimiento a otro microcontrolador con dos módulos PWM.
- El microcontrolador envía las secuencias del motor de pasos y el PWM a una gal programada como multiplexor de los PWM.
- Un arreglo de transistores Darlington amplifican la potencia de las señales de salida de la GAL.

2. Dispositivo para controlar la platina de un microscopio con la ayuda de un computador, de acuerdo a la reivindicación 1. Caracterizado porque Dos piezas ferromagnéticas se pegan a la platina del microscopio, una en cada eje de movimiento de la platina.

3. Dispositivo para controlar la platina de un microscopio con la ayuda de un computador, de acuerdo a la reivindicación 1 y 2. Caracterizado porque cada electroimán montado en los actuadores lineales se acopla magnéticamente con las piezas ferromagnéticas pegadas a la platina del microscopio.

Figuras.

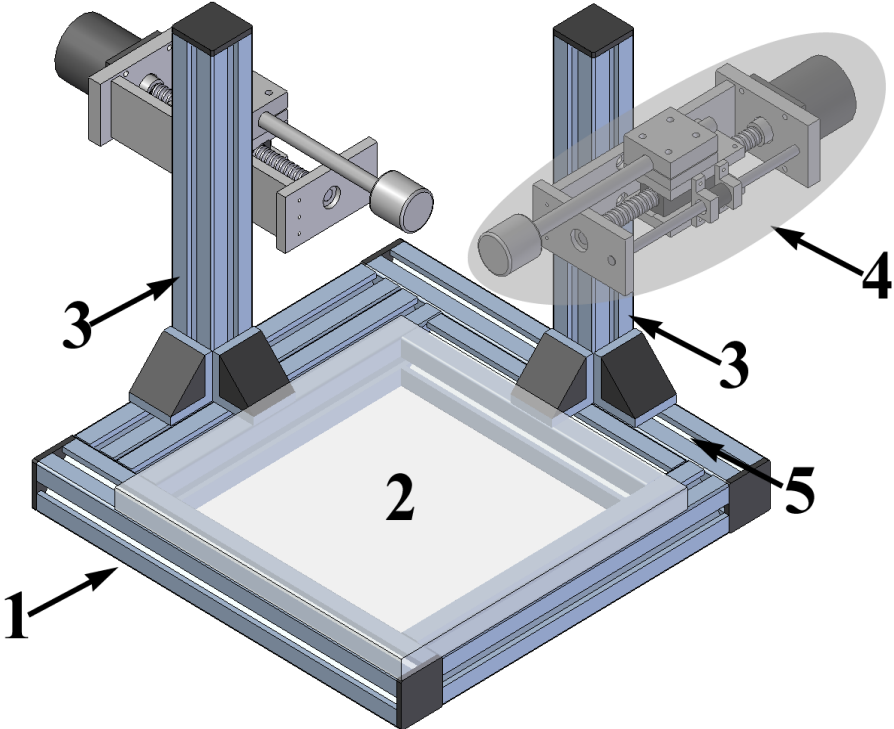


Figura 1

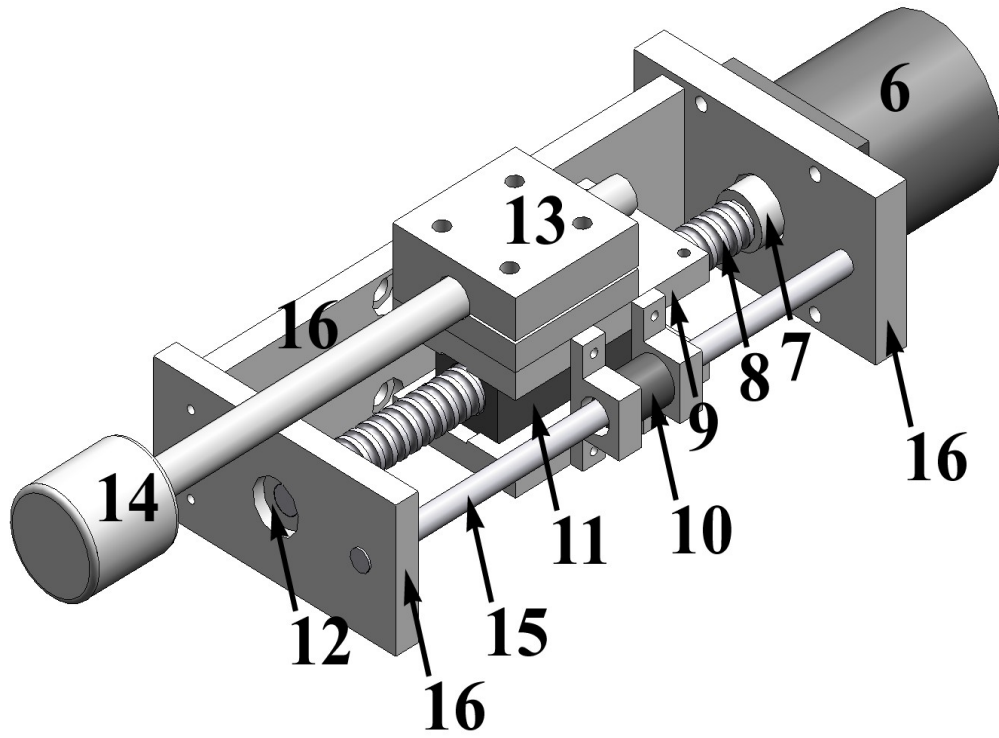


Figura 2

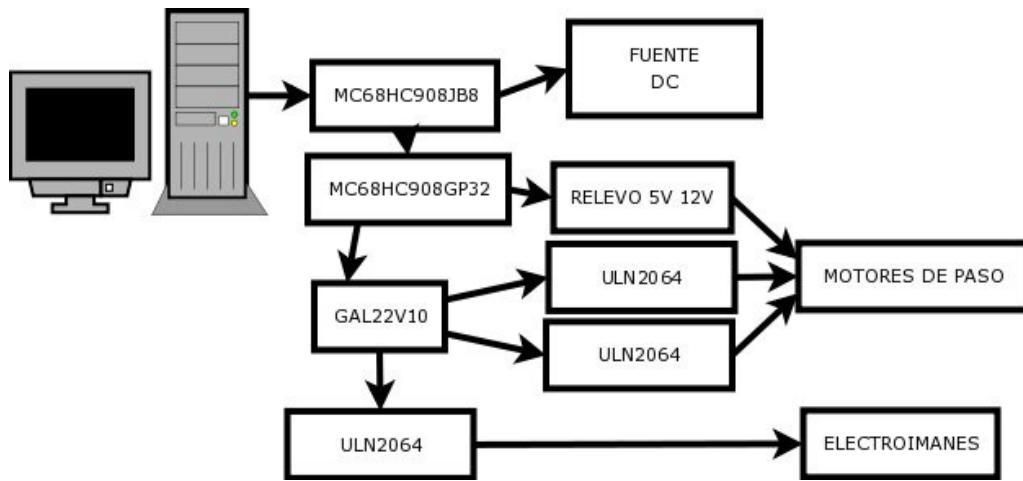


Figura 3

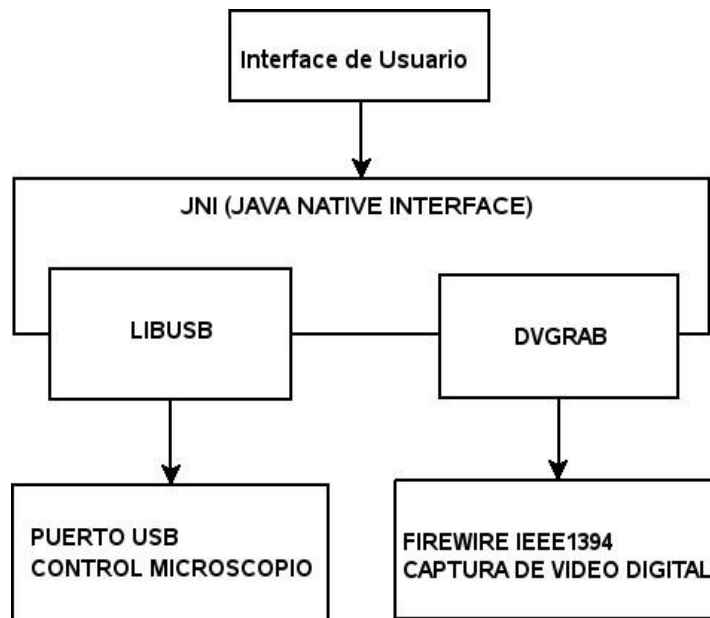


Figura 4

CERTIFICADO

Rad. N° 08-35991

EL DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)
en ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 10 de abril de 2008 con el N° 08-035991-00000-0000, la sociedad Universidad Nacional de Colombia, a través de apoderado, presentó la solicitud de patente de modelo de utilidad titulada "SISTEMA PARA CONTROLAR LA PLATINA DE UN MICROSCOPIO Y CAPTURAR IMÁGENES CON LA AYUDA DE UN COMPUTADOR".

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 597 del 31 de octubre de 2008, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 03149 y notificado por fijación en lista el 29 de febrero de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 93 a 104 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 08-035991-00011-0000 del 16 de abril de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 3 (Fls. 107 y 108) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

1609

Rep 197/12.
Imq.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

UNIVERSIDAD NACIONAL

OFICINA JURÍDICA

8-6/12.

9-307

El Suscrito Secretario General, AD - ROC
Hace Constar que la presentación de esta solicitud coincide con el original
tenido a la vista

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3,4, 5 y 10.
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Línea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

32359

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 13.2359

Por la cual se otorga una patente de modelo de utilidad

CERTIFICADO

Rad. N° 08-35991

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 contenidas en los folios 107 y 108 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "DISPOSITIVO PARA CONTROLAR LA PLATINA DE UN MICROSCOPIO CON LA AYUDA DE UN COMPUTADOR".

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de modelo de utilidad para la creación titulada:

"DISPOSITIVO PARA CONTROLAR LA PLATINA DE UN MICROSCOPIO CON LA AYUDA DE UN COMPUTADOR"

Clasificación IPC: G 03 B 41/00.

Reivindicaciones: 1 a 3 **Folios:** 107 y 108.

Titular: UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.

Domicilio: Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

Inventores: Edgar Eduardo Romero Castro y Carlos Arturo Vargas Pulido.

Vigente desde: 10 de abril de 2008 **Hasta:** 10 de abril de 2018.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento,

CERTIFICADO

Rad. N° 08-35991

ARTÍCULO CUARTO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Yina Lorena Toro Figueredo, en su calidad de apoderada de la Universidad Nacional de Colombia, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de apelación, ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el

28 MAYO 2012

EL DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C),



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Doctora

YINA LORENA TORO FIGUEREDO

Carrera 45 N° 26 - 85, Edificio Uriel Gutiérrez, Piso 5, Oficina 515.
Bogotá D.C.

Elaboró: Diego González Castillo
Revisó: Rosa Patricia Téllez
Revisó: Mario Carvajalino
Aprobó: José Luis Salazar L.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
COMERCIO
Secretaría General, AD - MOC
Copia Fotocopyada

Bibliografía

- [WOH, 2013] (2013). Who guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women.
- [Albert, 1971] Albert, G. (1971). Ball screw and nut mechanism. US Patent 3,580,098.
- [Antonini et al., 1992] Antonini, M., Barlaud, M., Mathieu, P., and Daubechies, I. (1992). Image coding using wavelet transform. *IEEE Transactions on Image Processing*, 1(2):205–220.
- [Åström et al., 1988] Åström, K. J., Hägglund, T., et al. (1988). *Automatic tuning of PID controllers*. Instrument Society of America Research Triangle Park.
- [Borman and Stevenson,] Borman, S. and Stevenson, R. Spatial resolution enhancement of low-resolution image sequences - a comprehensive review with directions for future research. *Tech. Rep.*
- [Cerdeira and VILLARROEL DEL, 2008] Cerdeira, J. and VILLARROEL DEL, L. (2008). Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de kappa. *Revista chilena de pediatría*, 79(1):54–58.
- [Filip Sroubek and Cristóbal, 2009] Filip Sroubek, J. F. and Cristóbal, G. (2009). Super-resolution and blind deconvolution for rational factors with an application to color images. *Comput. J.*, 52:142–152.
- [Freeman et al., 2002] Freeman, W. T., Jones, T. R., and Pasztor, E. C. (2002). Example-based super-resolution. *Computer Graphics and Applications, IEEE*, 22(2):56–65.
- [Freeman et al., 2000] Freeman, W. T., Pasztor, E. C., and Carmichael, O. T. (2000). Learning low-level vision. *International journal of computer vision*, 40(1):25–47.
- [Glasner et al., 2009] Glasner, D., Bagon, S., and Irani, M. (2009). Super-resolution from a single image. In *2009 IEEE 12th International Conference on Computer Vision*, pages 349–356.
- [Papanicolaou, 1942] Papanicolaou, G. (1942). A new procedure for staining vaginal smears. *Science*, 95:438.

- [Schmid et al., 1996] Schmid, J., Schwarzmann, P., Binder, B., and Burkart, J. (1996). Image processing to overcome channel capacity limitations in telemicroscopy. In *Pattern Recognition, 1996., Proceedings of the 13th International Conference on*, volume 3, pages 929–933 vol.3.
- [Weinstein, 1986] Weinstein, R. S. (1986). Prospects for telepathology. *Human pathology*, 17(5):433–434.
- [Weinstein et al., 2001] Weinstein, R. S., Descour, M. R., Liang, C., Bhattacharyya, A. K., Graham, A. R., Davis, J. R., Scott, K. M., Richter, L., Krupinski, E. A., Szymus, J., Kayser, K., and Dunn, B. E. (2001). Telepathology overview: From concept to implementation. *Human Pathology*, 32(12):1283 – 1299.
- [Zeyde et al., 2012] Zeyde, R., Elad, M., and Protter, M. (2012). *Curves and Surfaces: 7th International Conference, Avignon, France, June 24 - 30, 2010, Revised Selected Papers*, chapter On Single Image Scale-Up Using Sparse-Representations, pages 711–730. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.