

## REALIDAD VIRTUAL Y BIOMARCADORES DIGITALES: UNA HERRAMIENTA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL AUTISMO

MARIA ELEONORA MINISSI<sup>1</sup>, ALBERTO ALTOZANO<sup>1</sup>, JAVIER MARIN-MORALES,  
NEUS CENTELLES<sup>2</sup>, MARIAN SIRERA<sup>2</sup>, LUIS ABAD<sup>2</sup>, MARIANO ALCAÑIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Universitario de Investigación en Tecnología Centrada en el Ser Humano (HUMAN-tech), Universitat Politècnica de Valencia, Valencia, España, <sup>2</sup>Centro de Desarrollo Cognitivo Red Cenit, Valencia, España

**Dirección postal:** Dr. Prof. Mariano Alcañiz Raya - Univ. Politécnica Valencia. I3B/CPI cubo 8B - Camino vera s/n, 46022, Valencia, España

**E-mail:** malcaniz@i3b.upv.es

### Resumen

**Introducción:** El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo, y sus procedimientos tradicionales de evaluación encuentran ciertas limitaciones. El actual campo de investigación sobre TEA está explorando y respaldando métodos innovadores para evaluar el trastorno tempranamente, basándose en la detección automática de biomarcadores. Sin embargo, muchos de estos procedimientos carecen de validez ecológica en sus mediciones. En este contexto, la realidad virtual (RV) presenta un prometedor potencial para registrar objetivamente bioseñales mientras los usuarios experimentan situaciones ecológicas.

**Métodos:** Este estudio describe un novedoso y lúdico procedimiento de RV para la evaluación temprana del TEA, basado en la grabación multimodal de bioseñales. Durante una experiencia de RV con 12 escenas virtuales, se midieron la mirada, las habilidades motoras, la actividad electrodermal y el rendimiento conductual en 39 niños con TEA y 42 compañeros de control. Se desarrollaron modelos de aprendizaje automático para identificar biomarcadores digitales y clasificar el autismo.

**Resultados:** Las bioseñales reportaron un rendimiento variado en la detección del TEA, mientras que el modelo resultante de la combinación de los modelos de las bioseñales demostró la capacidad de identificar el TEA con una precisión del 83% ( $DE = 3\%$ ) y un AUC de 0.91 ( $DE = 0.04$ ).

**Discusión:** Esta herramienta de detección puede respaldar el diagnóstico del TEA al reforzar los

resultados de los procedimientos tradicionales de evaluación.

**Palabras claves:** autismo, biomarcadores digitales, realidad virtual, diagnóstico, aprendizaje automático

### Abstract

**Virtual reality and digital biomarkers: a clinical tool for early autism diagnosis**

**Introduction:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition which traditional assessment procedures encounter certain limitations. The current ASD research field is exploring and endorsing innovative methods to assess the disorder early on, based on the automatic detection of biomarkers. However, many of these procedures lack ecological validity in their measurements. In this context, virtual reality (VR) shows promise for objectively recording biosignals while users experience ecological situations.

**Methods:** This study outlines a novel and playful VR procedure for the early assessment of ASD, relying on multimodal biosignal recording. During a VR experience featuring 12 virtual scenes, eye gaze, motor skills, electrodermal activity and behavioural performance were measured in 39 children with ASD and 42 control peers. Machine learning models were developed to identify digital biomarkers and classify autism.

**Results:** Biosignals reported varied performance in detecting ASD, while the combined model resulting from

the combination of specific-biosignal models demonstrated the ability to identify ASD with an accuracy of 83% (SD = 3%) and an AUC of 0.91 (SD = 0.04).

**Discussion:** This screening tool may support ASD diagnosis by reinforcing the outcomes of traditional assessment procedures.

**Key words:** autism, digital biomarkers, virtual reality, clinical assessment, machine learning

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta al menos a 78 millones de niños en todo el mundo. Las evaluaciones actuales del TEA comprenden procedimientos observacionales semiestructurados administrados a niños y cuidadores, enfrentando algunas limitaciones, como la posible influencia de sesgos psicológicos<sup>1-3</sup>. También son consumidoras de tiempo y se administran en entornos que carecen de validez ecológica<sup>4-6</sup>. Estas limitaciones hacen que 1 de cada 4 niños que muestran signos de TEA no reciben un diagnóstico<sup>7</sup>.

Una tendencia reciente en la investigación del TEA sugiere utilizar una perspectiva interdisciplinaria para hacer diagnóstico, implementando la detección automática y objetiva de biomarcadores clínicos<sup>1</sup>. De hecho, mejorar el diagnóstico del TEA mediante el uso de herramientas de detección precisas y objetivas capaces de identificar biomarcadores puede mejorar la precisión de la evaluación y aumentar el acceso a la intervención temprana.

Hasta la fecha, se han probado muchos procedimientos de detección del TEA<sup>8-10</sup>. Sin embargo, la mayoría de ellos se basan en la detección de un solo biomarcador, mientras que la evaluación no se realiza en entornos ecológicos. Este enfoque unimodal puede no ser eficiente para detectar la variedad de síntomas típicos del TEA. Los procedimientos actuales abogan por la detección multimodal y ecológica de biomarcadores del TEA<sup>1</sup>. En este sentido, solo hay algunos estudios que detectan el TEA utilizando procedimientos tanto multimodales<sup>10,11</sup> como entornos ecológicos<sup>4,5,12</sup>.

Notablemente, las nuevas tecnologías ofrecen la oportunidad de fusionar estas necesidades de evaluación del TEA mediante la recopilación de biomarcadores clínicos digitales en entornos ecológicos. En particular, los sistemas semi-inmersivos de realidad virtual (RV) parecen adecuados para desarrollar herramientas de detección del

TEA basadas en la recopilación multimodal y ecológica de biomarcadores digitales<sup>1,4-6,12-14</sup>.

En este estudio, se presenta la validación de un novedoso y ecológico procedimiento clínico de RV para evaluar objetivamente el TEA mediante biomarcadores digitales multimodales. Los biomarcadores digitales se prueban por separado para evaluar el TEA y finalmente se combinan utilizando un enfoque multimodal para la evaluación.

## Materiales y Métodos

### Participantes

81 niños, cuyas edades oscilaban entre los 3 y 7 años, participaron en el estudio. Las características de la muestra se presentan en la Tabla 1.

Los participantes fueron reclutados por el Centro de Desarrollo Cognitivo Red Genit de Valencia, a través de la promoción del estudio en las redes sociales. La participación fue voluntaria y gratuita. El Comité Ético de la Universidad Politécnica de Valencia aprobó el estudio (ID: P\_06\_04\_06\_20).

### El sistema de RV

El sistema de RV utilizado en el estudio fue una CAVE con las mismas características de estudios anteriores<sup>6,13,14</sup>. La interacción del usuario en el sistema de RV se realizó a través del Azure Kinect DK. La profundidad de campo de la cámara permitió el seguimiento del cuerpo del participante en toda la habitación. La Figura 1 presenta una imagen de la configuración experimental.

### La experiencia virtual

La experiencia virtual se asemejaba a un parque infantil en el que hay dos avatares: 1) el avatar principal (AP), que es un niño que guía al usuario a lo largo de la experiencia, y 2) el terapeuta virtual (TV), que presenta a los participantes el entorno y los ayuda cuando no interactúan como se espera. El TV se puede personalizar según las preferencias, eligiendo entre un TV masculino o femenino. La Tabla 2 presenta una descripción detallada de la experiencia virtual.

En la primera escena de la sesión de presentación se libera el olor de hierba mojada para fomentar el nivel de inmersión en el entorno. En cuanto a las preguntas formuladas por AP en esta sesión, los participantes pueden responder en tres niveles diferentes (Figura 2). Cuando el participante responde a la pregunta, se omiten los niveles posteriores.

**Tabla 1** | Características de la muestra de 81 niños

|                            | TEA<br>(N:39)  | Control<br>(N:42)  |
|----------------------------|----------------|--------------------|
| Edad media en meses        | 53.1 (SD:12.4) | 57.9 (SD:11.6)     |
| Niños                      | 32             | 19                 |
| Niñas                      | 7              | 23                 |
| Diagnóstico                | ADOS-2         | N/A                |
| Comorbilidades             |                |                    |
| Mano dominante<br>diestros |                | N/A                |
| Nacionalidad               |                | española           |
| Medicación                 |                | ninguna            |
| Visión                     |                | Normal o corregida |

**Figura 1** | Setting experimental.

Posteriormente, en la sesión de interacción, se liberan los olores de manzana y rosa en las escenas virtuales correspondientes.

En las escenas virtuales de ambas sesiones, si el participante no interactúa como se espera, después de 45 segundos aparece TV explicando cómo jugar. Este guion se repite 3 veces en caso de que el participante no realice la acción requerida. Después de tres intervalos de 45 segundos sin respuesta por parte del participante, se registra una respuesta nula.

El orden de presentación de las sesiones de imitación e interacción fue aleatorio, al igual que el orden de las escenas dentro de las sesiones.

### **Procedimiento experimental**

El estudio se llevó a cabo en una sesión única. Al principio, los participantes podían elegir entre una figura humana virtual masculina o femenina, y se utilizó el mismo procedimiento que en Minissi et al.<sup>6,13,14</sup> para fomentar el meta-auto-reconocimiento en la figura.

Después de esta fase de familiarización, se presentó un breve video del parque virtual para fomentar la aceptación y familiarización con el entorno virtual, especialmente en niños con TEA y de corta edad.

Después del breve video, comenzó la escena de grabación de referencia.

**Tabla 2** | Descripción de los juegos en la experiencia virtual

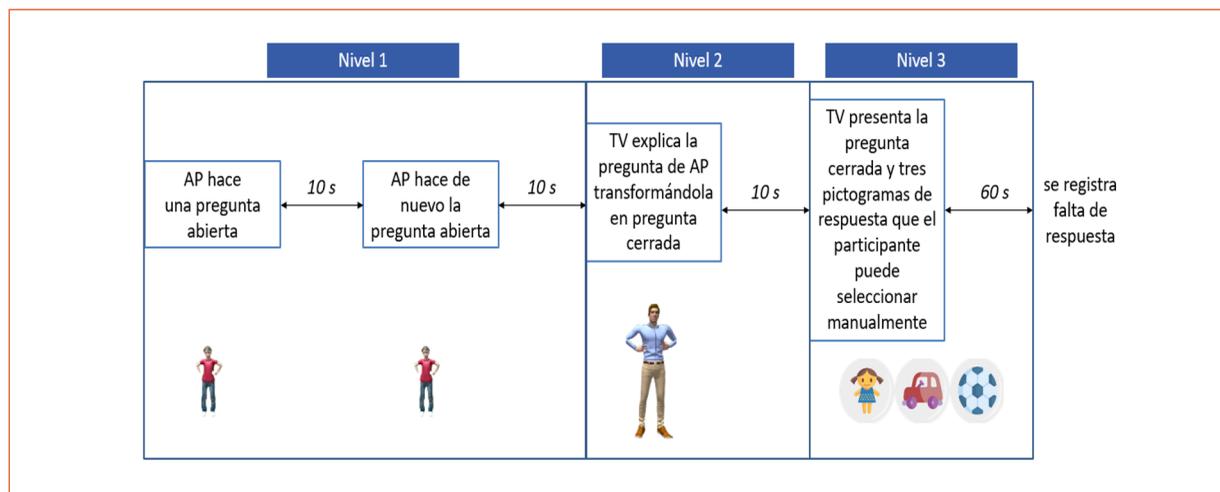
| Escena virtual            | Sesión       | Descripción del juego   |
|---------------------------|--------------|---|
| Línea base                |              | El participante es guiado por TV para entrar en el patio de recreo. TV le indica al participante que para ingresar al patio de recreo deben estar tranquilos, cerrar los ojos y respirar normalmente. Luego, se realiza una grabación estándar de la actividad fisiológica de referencia durante 90 segundos y aparece una puerta mágica. TV atraviesa la puerta para entrar en el patio de recreo. |
| Presentación del parque   | Presentación | Una vez que se muestra el patio de recreo, TV presenta el patio de recreo y AP al participante. AP llega al parque en patinete y comienza a presentarse. Durante su presentación, AP inicia la atención conjunta dos veces, una vez hacia el patinete y otra hacia los árboles del fondo. También hace dos preguntas sobre el bienestar del participante y su juego favorito.                       |
| Presentación a los juegos | Introducción | AP pregunta a los participantes cuál es su medio de transporte preferido y luego inicia la atención conjunta a los elementos del patio de recreo, invitando al participante a jugar con él.   |
| Escondite                 | Interacción  | AP se esconde en cuatro lugares del patio de recreo (dos completamente ocultos y dos parcialmente ocultos) y el participante debe indicar el lugar de escondite señalándolo con el dedo.  |
| Explotar pompas           | Interacción  | AP sopla treinta burbujas de jabón que el participante debe explotar tocándolas. Las burbujas descienden a diferentes velocidades (lenta, moderada, rápida).  |
| Coger manzanas            | Interacción  | AP invita al participante a ayudarlo a recoger cuatro manzanas del árbol y colocarlas en el banco (movimiento de arriba a abajo).   |
| Chutar la pelota          | Interacción  | AP le pasa una pelota al participante, quien está invitado a devolver la pelota pateándola cinco veces.   |
| Coger flores              | Interacción  | AP invita al participante a ayudarlo a recoger cinco flores cercanas y dejarlas en un banco (movimiento de izquierda a derecha).  |
| Dar pasos                 | Imitación    | El participante debe imitar un movimiento de paso lateral demostrado por AP. La acción se repite cuatro veces (dos pasos hacia la izquierda y dos pasos hacia la derecha).  |
| Hacer poses               | Imitación    | El participante debe imitar tres posturas corporales específicas demostradas por AP.  |
| Chocar la mano            | Imitación    | Se espera que el participante dé tres "chocas" virtuales a AP imitando su movimiento.   |
| Saludar Escena final      | Imitación    | El participante debe saludar a AP tres veces moviendo la mano. AP pregunta cuál es el juego que más le ha gustado al participante y se despide antes de los créditos finales.   |

Durante la experiencia de RV, se registraron cuatro bioseñales para detectar biomarcadores digitales: rendimiento comportamental, habilidades motoras, actividad electrodermal (EDA) y movimientos oculares. Los movimientos oculares se registraron solo en la sesión de presentación, mientras que las otras bioseñales se midieron durante toda la experiencia de RV. El registro de movimientos oculares se realizó solo en la sesión de presentación

debido a limitaciones ergonómicas de las gafas de seguimiento ocular cuando se utilizan con niños pequeños.

### **Recogida de los datos y extracción de los biomarcadores digitales**

De cada bioseñal, se extrajo una serie de características con el fin de caracterizar las respuestas de los participantes a la experiencia vir-

**Figura 2** | CDiagrama de flujo de las preguntas

tual. Estos biomarcadores digitales se utilizaron más tarde para entrenar modelos de aprendizaje automático con el fin de distinguir entre niños con TEA y niños control.

Los biomarcadores de rendimiento comportamental están representados por el tiempo de reacción de los participantes, la precisión y el número de pautas en las tareas virtuales y en las escenas virtuales con preguntas. Para calcularlos, se utilizó un registro personalizado creado en Unity® que informaba la marca de tiempo de cada elemento que aparecía y las acciones del usuario.

Para la grabación de habilidades motoras, el Azure Kinect DK registró los movimientos de todo el cuerpo de los participantes mediante un algoritmo de visión por computadora. Se implementó un método automático de detección de participantes basado en la continuidad del movimiento y la altura de los participantes para distinguir entre los movimientos del niño y del experimentador. Una vez identificado el participante, se aplicó una técnica de suavizado para reducir el ruido debido a la baja precisión del dispositivo. Luego, se obtuvieron métricas de habilidades motoras para todas las partes del cuerpo. Estas métricas consistieron en el valor medio, máximo y mínimo del desplazamiento, velocidad, aceleración y aceleración tangencial entre fotogramas consecutivos, así como la posición. También se registró el número de valores faltantes.

La EDA se registró durante la experiencia virtual mediante la pulsera Empatica E4. La señal cruda

se segmentó basándose en las escenas virtuales y la señal de EDA entre las escenas se descartó. La EDA en cada escena virtual se procesó primero para reducir el número de artefactos en la señal, aplicando corrección automática de artefactos mediante interpolación con un *spline*. En segundo lugar, se extrapolaron los componentes fásicos y tónicos de la señal mediante el análisis continuo de descomposición. Los dos componentes se procesaron para obtener diferentes métricas: para la línea de base de la EDA, se calcularon la media, desviación estándar, mediana y energía espectral de los dos componentes, y el número de picos por minuto del componente fásico. Los picos se identificaron mediante máximos locales mediante la comparación de valores adyacentes, considerando una amplitud mínima de  $0.05 \mu\text{S}$  y un ancho mínimo de 1 s a la mitad de la altura de prominencia. También se midieron la amplitud media y máxima del pico. Para la EDA en cada escena virtual, los dos componentes se re-escalaban dividiéndolos por sus correspondientes en la señal de línea de base, y se calcularon las mismas métricas.

Finalmente, se utilizaron las Tobii Pro Glasses 2 para medir la mirada de los participantes durante la sesión de presentación. Se calcularon datos semánticos y no semánticos a partir de la señal de la mirada. Los datos semánticos se refieren a los movimientos oculares relacionados con las áreas de interés (AOIs) ubicadas en la escena virtual, mientras que los datos no semánticos no están relacionados con el contexto, como fijaciones, sacadas, parpadeos y diámetro pu-

pilar. Para los datos semánticos, los movimientos oculares se corrigieron siguiendo un procedimiento de calibración personalizado. Luego, la mirada calibrada registrada por las gafas se proyectó sobre las imágenes del marco central de la CAVE, y se calculó el tiempo de mirada en las AoIs. Para los movimientos oculares no semánticos, las fijaciones se detectaron siguiendo un procedimiento estandarizado y fijando un umbral mínimo de 60 ms. Para las sacadas, los movimientos oculares consecutivos con una velocidad superior a 30s se consideraron como pertenecientes a la misma sacada. Se utilizó un umbral máximo de valores faltantes de 40 ms para separar las sacadas. También se calcularon el diámetro pupilar, la velocidad de dilatación y la media y varianza de la duración de los parpadeos y los parpadeos por minuto. Los parpadeos se consideraron como una sucesión de valores faltantes más cortos que 100 ms.

### Análisis de datos

Se calcularon biomarcadores digitales para cada bioseñal en las escenas virtuales y posteriormente se combinaron para entrenar un clasificador específico para estas combinaciones. Los clasificadores empleados fueron Máquinas de Soporte Vectorial (SVM) con eliminación recursiva de características con validación cruzada.

El entrenamiento de todos los modelos se llevó a cabo mediante un marco de validación cruzada anidada repetida por sujeto. Este marco incluye dos bucles: un bucle interno para el ajuste del modelo y un bucle externo para la evaluación del rendimiento. El bucle interno implementa una validación cruzada estratificada repetida con 5 divisiones y 6 repeticiones, aplicada al subconjunto de entrenamiento del bucle externo. Su función principal es optimizar el parámetro de regularización de la SVM. Al mismo tiempo, proporciona una estimación del rendimiento del modelo.

En la validación cruzada externa, el modelo ajustado se entrena en la partición de entrenamiento, reservando

una porción de los datos para pruebas subsiguientes. Este proceso externo se realiza de manera iterativa a lo largo de 5 divisiones y se repite 5 veces.

Después del entrenamiento, incorporamos un sistema de votación en cada modelo de bioseñal. Los modelos, entrenados en diferentes escenas virtuales, estimaron la probabilidad de que un sujeto tenga TEA en cada partición de prueba. Combinamos estas predicciones para cada bioseñal utilizando un enfoque de media ponderada, donde los pesos fueron determinados por el rendimiento de cada modelo en la validación del bucle interno. Este paso produjo una predicción específica para cada bioseñal en cada división. Posteriormente, agregamos estas predicciones de bioseñal para generar una predicción unificada para cada usuario en las particiones de prueba.

Para evaluar la precisión de nuestras predicciones agregadas, analizamos su rendimiento dentro de los sujetos de prueba de cada división. Nuestras métricas de evaluación incluyeron la precisión, la tasa de verdaderos positivos (TVP), la tasa de verdaderos negativos (TVN) y el área bajo la curva característica de operación del receptor (AUC). Después de determinar estas métricas para cada división, calculamos su media y desviación estándar para estimar el rendimiento del modelo en datos no vistos y el error asociado.

### Resultados

Las métricas de rendimiento relacionadas con los modelos específicos de bioseñal se encuentran detalladas en la Tabla 3.

El modelo combinado que incluye los modelos específicos de bioseñal presentó una precisión del 83% (DE = 3%), TVP del 66% (DE = 9%), TVN del 98% (DE = 6%), y AUC de 0.91 (DE = 0.04).

La Figura 3 muestra una matriz de confusión sintetizada basada en las métricas de rendimiento agregadas del modelo combinado. Los valores reflejan los verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos estimados a partir de las puntuaciones medias de TVP y TVN en todo el conjunto de datos.

**Tabla 3** | Métricas de rendimiento de los modelos por bioseñales

| Bioseñal                   | Precisión (DE)<br>% | TVP (DE)<br>% | TVN (DE)<br>% | AUC (DE) |
|----------------------------|---------------------|---------------|---------------|----------|
| Rendimiento comportamental | 77 (9)              | 55 (18)       | 95 (8)        | 82 (8)   |
| Habilidades motoras        | 81 (6)              | 71 (14)       | 89 (11)       | 89 (8)   |
| EDA                        | 74 (14)             | 43 (17)       | 95 (11)       | 85 (10)  |
| Movimientos oculares       | 59 (12)             | 29 (19)       | 82 (16)       | 58 (17)  |

**Figura 3** | Matriz de confusión resumida, basada en el promedio de las métricas de rendimiento del modelo combinado

|                    |         |                          |         |
|--------------------|---------|--------------------------|---------|
| Clasificación real | TEA     | 25                       | 14      |
|                    | CONTROL | 1                        | 41      |
|                    |         | TEA                      | CONTROL |
|                    |         | Clasificación del modelo |         |

## Discusión

El presente estudio describe una novedosa herramienta ecológica de detección para la evaluación temprana del TEA mediante biomarcadores digitales. Las bioseñales registradas clasificaron con éxito a niños con TEA con precisión variable, que osciló entre el 59% y el 81%.

Considerando el enfoque unimodal, la bioseñal más prometedora para identificar el TEA fue la habilidad motora, confirmando el potencial de la grabación de habilidades motoras para ayudar en el diagnóstico del TEA<sup>5,6,11</sup>, incluso cuando los déficits motores aún no han sido reconocidos oficialmente como síntomas del TEA<sup>6</sup>.

## Bibliografía

1. Alcaniz M, Chicchi Giglioli IA, Sirera M, Minissi E, Abad L. Autism spectrum disorder biomarkers based on biosignals, virtual reality and artificial intelligence. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 31-6.
2. Goldstein S, Ozonoff S. Assessment of autism spectrum disorder. New York: Guilford Publications, 2018.
3. Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50(1-2): 108-15.
4. Alcañiz Raya M, Chicchi Giglioli IA, Marín-Morales J, et al. Application of supervised machine learning for behavioral biomarkers of autism spectrum disorder based on electrodermal activity and virtual reality. *Front Hum Neurosci* 2020; 90.
5. Alcañiz Raya M, Marín-Morales J, Minissi ME, Teruel Garcia G, Abad L, Chicchi Giglioli IA. Machine learning and virtual reality on body movements' behaviors to classify children with autism spectrum disorder. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1260.
6. Minissi ME, Gómez-Zaragoza L, Marín-Morales J, et

En contraste con las habilidades motoras, la mirada fue la bioseñal menos efectiva. Aunque numerosos estudios han identificado eficientemente el TEA a través de movimientos oculares<sup>11,12</sup>, nuestro hallazgo menos favorable puede atribuirse al hecho de que el modelo de gafas utilizado está diseñado para adultos en lugar de niños pequeños, así como al laborioso procesamiento que experimentaron los datos de la mirada. Para minimizar errores, estudios futuros deberían considerar el uso de dispositivos aptos para niños que aseguren libertad de movimiento, y con procedimientos eficientes para el procesamiento de datos de mirada recogidos en pantallas muy grandes. Sin embargo, hallazgos recientes sugieren que los movimientos oculares pueden revelar biomarcadores clínicos solo en un subtipo específico de TEA<sup>15</sup>, y los procedimientos multimodales representan el enfoque más prometedor<sup>2,10,11</sup>.

En este contexto, nuestro enfoque multimodal logró métricas de rendimiento comparables a las de los procedimientos de evaluación tradicionales<sup>2</sup>, identificando correctamente al 98% de los niños controles y al 66% de los niños con TEA. En un entorno clínico, esto implica que la identificación de controles es sólida, mientras que, si el sistema clasifica un caso como TEA, se requieren pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico. Esto subraya la importancia de utilizar esta herramienta de detección junto con los procedimientos de evaluación tradicionales.

**Conflicto de interés:** Ninguno para declarar.

**Agradecimientos:** Este trabajo fue respaldado por el proyecto IDI-20201146 financiado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España.

- al. The whole-body motor skills of children with autism spectrum disorder taking goal-directed actions in virtual reality. *Front Psychol* 2023; 14: 1140731.
7. Wiggins LD, Durkin M, Esler A, et al. Disparities in documented diagnoses of autism spectrum disorder based on demographic, individual, and service factors. *Autism Research* 2020; 13: 464-73.
  8. Franz L, Goodwin CD, Rieder A, Matheis M, Damiano DL. Early intervention for very young children with or at high likelihood for autism spectrum disorder: An overview of reviews. *Developm Med Child Neurol* 2022; 64: 1063-76.
  9. Hyde KK, Novack MN, La Haye N, et al. Applications of supervised machine learning in autism spectrum disorder research: a review. *Rev J Autism Dev Disord* 2019; 6: 128-46.
  10. Perochon S, Di Martino JM, Carpenter KL, et al. Early detection of autism using digital behavioral phenotyping. *Nature Medicine* 2023; 1-9.
  11. Vabalas A, Gowen E, Poliakoff E, Casson AJ. Applying machine learning to kinematic and eye movement features of a movement imitation task to predict autism diagnosis. *Scientific reports* 2020; 10(1): 8346.
  12. Alcañiz M, Chicchi-Giglioli IA, Carrasco-Ribelles LA, et al. Eye gaze as a biomarker in the recognition of autism spectrum disorder using virtual reality and machine learning: A proof of concept for diagnosis. *Autism Research* 2022; 15: 131-45.
  13. Minissi ME, Giglioli IAC, Mantovani F, Sirera M, Abad L, Alcañiz M. A qualitative and quantitative virtual reality usability study for the early assessment of ASD children. *Annu Rev Cyberther Telemed* 2021; 47.
  14. Minissi ME, Landini GAR, Maddalon L, et al. Virtual reality-based serious games to improve motor learning in children with Autism Spectrum Disorder: An Exploratory Study. En: *2023 IEEE 11th International Conference on Serious Games and Applications for Health (SeGAH)* 2023;1-6.
  15. Wen TH, Cheng A, Andreason C, et al. Large scale validation of an early-age eye-tracking biomarker of an autism spectrum disorder subtype. *Scientific reports* 2022; 12(1): 4253.