UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH
Facultat d'Òptica i Optometria de Terrassa

GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

TREBALL FINAL DE GRAU

AVALUACIÓ CLÍNICA DE LA FUNCIÓ OCULOMOTORA EN PACIENTS AMB COVID PERSISTENT

LAIA SALIDO BARBACHANO

DIRECTORES: Meritxell Vilaseca, Clara Mestre
TUTORA EXTERNA: Maite Garolera (CST)
Departament: Òptica i Optometria

26/06/2024

GRAU EN OPTICA I OPTOMETRIA

AVALUACIÓ CLÍNICA DE LA FUNCIÓ OCULOMOTORA EN PACIENTS AMB COVID PERSISTENT

RESUM

Avui en dia es comença a utilitzar la tècnica d'*eye tracking* per l'enregistrament dels moviments oculars en pacients que pateixen algun tipus deteriorament cognitiu, ja que diversos estudis han suggerit que aquests es veuen alterats en malalties neurodegeneratives. Per tant, es creu que en un futur aquest tipus de sistemes podrien servir com a eina de diagnòstic per detectar de forma precoç alteracions neurològiques i, en particular, aquelles que produeixen alteracions cognitives.

Aquest treball forma part d'un estudi clínic que va començar l'any 2020 que pretén estudiar les alteracions de la funció oculomotora i de la resposta pupil·lar en pacients amb COVID persistent que presenten deteriorament cognitiu, i fer una comparació dels resultats obtinguts amb pacients control, és a dir, pacients sans que mai han passat la COVID-19. Per fer-ho, s'han mesurat diversos moviments oculars de pacients com són les sacades, els moviments de seguiment i la fixació amb un *eye tracker*, fent també un anàlisi de la seva resposta pupil·lar (midriasi i miosi). En total, s'han inclòs a l'estudi 16 participants control, 31 que han passat la malaltia de manera lleu (COVID lleu) i 9 que l'han passat de manera greu i, fins i tot, han requerit ingrés hospitalari (COVID greu).

S'ha observat que la precisió en els moviments de seguiment en termes de *gain* (relació entre la velocitat de l'estímul i la velocitat dels ulls) és pitjor en els participants COVID lleu (1,63 $\pm$ 0,36 vs 1,32 $\pm$ 0,31 per als control, p = 0,024). Seguint amb aquesta tendència, l'estabilitat de fixació en termes de BCEA (*Bivariate Contour Ellipse Area*: àrea de l'el·lipse que s'agafa al voltant del 68% central de la distribució de les posicions de mirada) també ha estat més pobre en els pacients COVID lleu respecte als altres dos grups (0,94 $\pm$ 2,47 ^{o2} vs 0,19 $\pm$ 0,29 ^{o2} dels pacients control (p = 0,007); i vs 0,58 $\pm$ 0,67 ^{o2} dels COVID greu (p = 0,013)).

Així doncs, les característiques de les alteracions oculomotores que s'han trobat en pacients amb COVID persistent (seguiment i fixació) podrien ser útils per entendre diferents mecanismes fisiopatològics de la malaltia i la seva afectació a nivell cognitiu.

GRAU EN OPTICA I OPTOMETRIA

AVALUACION CLÍNICA DE LA FUNCION OCULOMOTORA EN PACIENTES CON COVID PERSISTENTE

RESUMEN

Hoy en día se empieza a utilizar la técnica *eye tracking* para la grabación de movimientos oculares en pacientes que sufren algún tipo de deterioro cognitivo, ya que diferentes estudios han sugerido que estos se ven alterados en enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, se cree que en un futuro este tipo de sistemas podrían servir como herramienta de diagnóstico para detectar de forma precoz alteraciones neurológicas y, en particular, aquellas que producen alteraciones cognitivas.

Este trabajo forma parte de un estudio clínico que empezó el año 2020 que pretende estudiar las alteraciones de la función oculomotora y de la respuesta pupilar en pacientes con COVID persistente que presentan deterioro cognitivo, y hacer una comparación de los resultados obtenidos con pacientes control, es decir, pacientes sanos que nunca han pasado la COVID-19. Para hacerlo, se han medido diferentes movimientos oculares de pacientes como son los sacádicos, movimientos de seguimiento y la fijación con un *eye tracker*, haciendo también un análisis de su respuesta pupilar (midriasis y miosis). En total, se han incluido en el estudio 16 participantes control, 31 que han pasado la enfermedad de manera leve (COVID leve) y 9 que la han pasado de manera grave y que, incluso, han requerido ingreso hospitalario (COVID grave).

Se ha observado que la precisión en los movimientos de seguimiento en términos de *gain* (relación entre la velocidad del estímulo y la velocidad de los ojos) es peor en los participantes COVID leve (1,63 $\pm$ 0,36 vs 1,32 $\pm$ 0,31 para los control, p = 0,024). Siguiendo con esta tendencia, la estabilidad de fijación en términos de BCEA (*Bivariate Contour Elipse Area*: área de la elipse que se coje alrededor del 68% central de la distribución de las posiciones de mirada) también es más pobre en los pacientes COVID leve respeto a los otros grupos (0,94 $\pm$ 2,47 ^{o2} vs 0,19 $\pm$ 0,29 ^{o2} de los pacientes control (p = 0,007); y vs 0,58 $\pm$ 0,67 ^{o2} de los COVID grave (p = 0,013)).

Así entonces, las características de las alteraciones oculomotoras que se han encontrado en pacientes con COVID persistente (seguimiento y fijación) podrían ser útiles para entender diferentes mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y su afectación a nivel cognitivo.

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH
Facultat d'Òptica i Optometria de Terrassa

CLINICAL ASSESSMENT OF OCULOMOTOR FUNCTION IN PATIENTS WITH POST COVID CONDITION

ABSTRACT

Nowadays, the technique of eye tracking is starting to be used for recording eye movements in patients suffering from some type of cognitive impairment, as various studies have suggested that these are altered in neurodegenerative diseases. Therefore, it is believed that in the future, such systems could serve as a diagnostic tool to early detect neurological alterations, particularly those that produce cognitive impairments.

This work is part of a clinical study that began in 2020, which aims to study the alterations in oculomotor function and pupillary response in patients with post COVID condition who present cognitive impairment, and to compare the results obtained with control patients, that is, healthy patients who have never had COVID-19. To do this, various eye movements of patients have been measured, such as saccades, pursuit movements, and fixations with an eye tracker, also analysing their pupillary response (mydriasis and miosis). In total, 16 control participants, 31 who had a mild form of the disease (mild COVID), and 9 who had a severe form and even required hospitalisation (severe COVID) were included in the study.

The precision in pursuit movements in terms of gain (ratio between the speed of the stimulus and the speed of the eyes) was worse in mild COVID participants (1,63 $\pm$ 0,36 vs 1,32 $\pm$ 0,31 for controls, p = 0,024). Following this trend, fixation stability in terms of BCEA (Bivariate Contour Ellipse Area: area of the ellipse that encompasses around 68% of the central distribution of gaze positions) was also poorer in mild COVID compared to the other two groups (0,94 $\pm$ 2.47 ^{o2} vs 0,19 $\pm$ 0,29 ^{o2} for control patients (p = 0,007); and vs 0,58 $\pm$ 0,67 ^{o2} for severe COVID (p = 0,013)).

Thus, the characteristics of oculomotor alterations found in patients with persistent COVID (pursuit and fixation) could be useful for understanding different pathophysiological mechanisms of the disease and its impact on cognitive levels.

Paraules clau: *eye tracking*, moviments oculars, COVID persistent

1. Introducció

El mes de novembre de 2019, a Wuhan, província de Hubei (Xina), va esclatar un brot de pneumònia de causa desconeguda, que es va escampar arreu del món. El març de 2020, l'Organització Mundial de la Salut va declarar la pandèmia de la COVID-19 a causa dels grans nivells de contagi i mortalitat (Tavares-Júnior et al., 2022).

A l'inici de la pandèmia semblava que aquesta malaltia només afectava el sistema respiratori però, a mesura que va anar incrementant el brot, es va reconèixer com una malaltia sistèmica. Diversos estudis han contemplat afectacions cognitives i neurològiques després d'haver superat la fase aguda de la malaltia, a més d'altres afectacions com cansament, mal de cap, pèrdua d'olfacte i gust, dificultats respiratòries, problemes gastrointestinals i dolors de pit. Aquesta afectació s'ha denominat COVID persistent o COVID de llarga durada (Lopez-Leon et al., 2021; Yong, 2021).

D'altra banda, en els darrers anys, s'ha observat que en certes malalties neurodegeneratives, com per exemple la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson, l'esclerosi múltiple i l'epilèpsia, els moviments oculars dels pacients resulten alterats. Això es deu al fet que algunes àrees del cervell afectades controlen fortament diferents tipus de moviments dels ulls (Tao et al., 2020; Molitor et al., 2015).

En aquest context, i gràcies a la tecnologia d'*eye tracking*, que permet el registre precís dels moviments oculars, aquests es converteixen en una finestra de dades que poden aportar informació sobre l'estat cognitiu del pacient i la progressió de la malaltia neurològica associada. Per tant, i de manera anàloga, l'avaluació de la motilitat ocular també podria resultar útil a l'hora de detectar, diagnosticar i monitorar persones amb COVID persistent.

La formació de les imatges sobre la fòvea i la seva estabilització durant els moviments del cap constitueixen les funcions bàsiques de la motilitat ocular. Pel que fa a la fisiologia dels moviments oculars, aquests són possibles gràcies a la contracció dels músculs extraoculars (MEO) que han de seguir una activitat coordinada per tenir un bon control de la mirada. Són sis els músculs extraoculars que controlen els moviments: el Múscul Recte Nasal (RN), Temporal (RT), Superior (RS), Inferior (RI), l'Oblic Superior (OS) i l'Inferior (OI). Els MEO són innervats pel Sistema Nerviós Central (SNC), a través dels nervis oculomotor (III), troclear (IV) i abducens (VI) (Spencer & Porter, 2006).

Alhora, el sistema motor ocular es divideix en dos subsistemes, les versions i les vergències, que actuen de mode sinèrgic. Les versions són moviments oculars conjugats en què els ulls segueixen el mateix sentit, és a dir, els eixos de fixació i els meridians verticals corneals formen un angle constant. En canvi, les vergències són moviments que produeixen variacions entre l'angle format pels eixos de fixació i/o els meridians corneals verticals.

Una altra classificació agrupa els moviments oculars principalment en sacàdics, de seguiment i de fixació. Els moviments sacàdics, també anomenats sacades, són els moviments oculars més ràpids i es produeixen quan els ulls fan el desplaçament des d'un punt de fixació fins un altre; aquests moviments són els que permeten canviar la posició de la fòvea durant, per exemple, la lectura d'un text. Els humans fem més de 100.000 moviments oculars sacàdics cada dia. Aquests són els responsables del reconeixement i del processament de la informació visual i van associats a moviments del cap (Argilés, 2022).

Els moviments sacàdics es divideixen en dos grups, els moviments voluntaris i els involuntaris. Els voluntaris són els que venen provocats per l'aparició d'un estímul específic, i estan guiats per processos cognitius com la memòria, l'atenció, el monitoratge i el control inhibitori. Es poden classificar en pro-sacàdics, encarregats de dirigir la mirada cap a un estímul, i els anti-sacàdics, encarregats d'allunyar la mirada d'un estímul, de mirar en direcció contrària; per tant, inhibeixen la resposta de l'objecte i executen un control voluntari de la direcció del moviment ocular cap al costat contrari (Gutiérrez de Piñeres Botero, 2019). Per altra banda, els moviments involuntaris tenen una aparició sobtada a causa d'un estímul en la perifèria del camp visual, per un canvi inesperat en l'ambient o per la presència d'un estímul nou (Gutiérrez de Piñeres Botero, 2019).

La velocitat d'una sacada pot ser molt variable i ve definida per l'amplitud del moviment que han de fer els ulls. Aquesta pot ser major de 800º/s quan l'amplitud de moviment és gran o de 30º/s quan l'amplitud de moviment és menor (Garbutt et al., 2001).

D'altra banda, els moviments de seguiment són voluntaris, conjugats d'ambdós ulls, suaus i coordinats, i serveixen per mantenir l'objecte d'interès en moviment sobre la fòvea. Així doncs, permeten una visió clara i continua dels objectes que es mouen en l'entorn visual (Leigh & Zee, 1999). Aquest tipus de moviment està condicionat, entre d'altres, per la latència, és a dir, el temps que triga l'ull a començar a moure's des de l'inici de la ubicació de l'objecte d'interès; aquesta sol ser més curta que la latència dels moviments sacàdics (Birawo & Kasprowski, 2022).

Els moviments de seguiment es poden classificar en dues etapes: l'etapa d'inici de seguiment, que es correspon a quan l'ull accelera per assolir l'objecte en moviment; i la segona etapa, que comença quan l'ull ja té la imatge de l'objecte d'interès sobre la fòvea i el segueix a una velocitat similar. En aquesta etapa es fa una comparació entre la velocitat de l'objecte en moviment i la velocitat de l'ull; si l'ull es queda endarrerit per darrere de l'estímul, es realitza un moviment de recuperació (sacada) per tornar a situar la imatge de l'objecte sobre la fòvea. En canvi, si aquest estímul és un objecte amb un moviment previsible, l'ull podrà seguir-lo amb més facilitat i precisió i, per tant, farà menys sacades de recuperació (Birawo & Kasprowski, 2022).

La fixació també es pot considerar una habilitat bàsica per a tenir una bona visió binocular. Una fixació té lloc en el breu període de temps durant el qual els ulls romanen relativament immòbils, fixos en un objecte estacionari. En el procés de fixació, el cervell processa la informació visual sobre l'estímul, el seu color, forma, textura, entre d'altres característiques. S'ha afirmat anteriorment que l'ull no roman perfectament estàtic, sinó que durant la fixació es produeixen moviments oculars més petits anomenats "moviments oculars de fixació", que són completament involuntaris (per exemple, els microsacàdics). Aquest tipus de moviment representen els majors moviments fixacionals, es duen a terme entre 1 i 2 vegades per segon i tenen una amplitud de $\leq$ 1 º visual, és a dir, es generen dins la fòvea perquè el camp visual útil d'aquesta és de 2-3 º (Argilés, 2022). Les microsacades són moviments oculars en miniatura, bruscos i d'alta velocitat, i comparteixen els mateixos paràmetres d'amplitud/velocitat que les sacades, però amb una amplitud inferior. Segons la literatura, aquests moviments es veuen modulats per l'atenció visual (Ryan et al., 2019).

Com s'ha comentat anteriorment, la tecnologia d'*eye tracking* permet enregistrar de forma precisa la posició dels ulls quan aquests realitzen diversos dels moviments oculars descrits. A partir de l'anàlisi d'aquestes dades és possible obtenir paràmetres relacionats amb la qualitat dels moviments com són, per exemple, la latència, l'amplitud, la durada, la velocitat, la precisió

de moviment, etc. La latència indica el temps (s) que tarda l'ull a moure's fent un moviment des que apareix l'estímul. Pel que fa a l'amplitud, com bé el seu nom indica, és l'amplada angular del moviment realitzat pels ulls a una certa velocitat (º/s). I finalment, la precisió del moviment fa referència a la diferència entre la trajectòria de l'estímul i aquella realitzada pels ulls.

Aquests paràmetres es poden veure alterats si el pacient presenta alguna malaltia neurodegenerativa i, en particular, si aquest mostra deficiències cognitives. En aquest treball explorarem si hi ha diferències en la funció oculomotora de persones que no han passat la COVID-19 i persones amb COVID persistent que manifesten alteracions en la cognició.

El treball forma part d'un estudi clínic que va començar l'any 2020 i que s'emmarca en un projecte de recerca realitzat conjuntament pel Centre de Desenvolupament de Sensors, Instrumentació i Sistemes (CD6) de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC) en col·laboració amb el Consorci Sanitari de Terrassa (CST). Aquestes dues organitzacions estudien les afectacions cognitives, emocionals i funcionals produïdes per la COVID-19. En el marc d'aquest treball de fi de grau s'han realitzat mesures clíniques amb la tècnica d'*eye tracking* per analitzar els moviments oculars en participants sans (controls) i amb COVID-19 persistent de diferents graus, ja siguin pacients que ho hagin cursat de manera lleu, o be que hagin estat hospitalitzats o, fins i tot, a l'UCI. Els moviments oculars que s'han estudiat han estat els moviments sacàdics, de seguiment i de fixació. Per altra banda, també s'ha analitzat la resposta pupil·lar que, tot i que no és un moviment ocular, també pot enregistrar-se amb el sistema d'*eye tracking* utilitzat.

2. Mètodes i Material

2.1. EQUIPAMENT

Per a l'avaluació dels diferents moviments oculars s'ha utilitzat un sistema basat en tecnologia *d'eye tracking* de sobretaula (*EyeLink* 1000 Plus). Aquest sistema utilitza una càmera digital i una font infraroja formada per una matriu de LEDs que projecta llum a l'ull (Fig. 2.1). La llum reflectida per la còrnia (reflex cornial) és enregistrada amb la càmera, permetent la mesura de la posició dels ulls en temps real i, per tant, dels moviments oculars. Per facilitar la mesura, el cap del pacient es recolza en una mentonera. Aquest *eye tracker* proporciona les coordenades xy de la posició on es troben fixant els ulls del pacient amb una freqüència de 1000 Hz. Addicionalment, també proporciona el diàmetre de la pupil.la. Per tant, aquest sistema també permet avaluar com és la resposta pupil·lar.

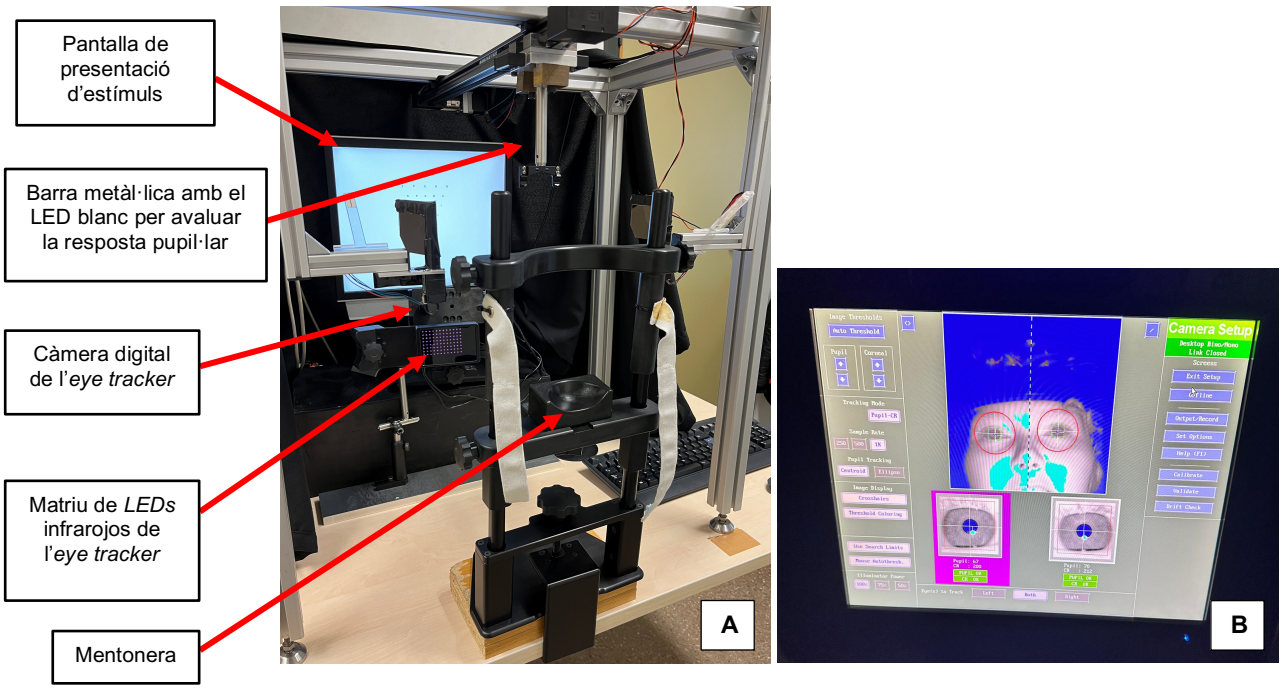

Figura 2.1: A. Sistema basat en tecnologia d'eye tracking de sobretaula amb els components indicats. B. Pantalla per controlar i calibrar l'eye tracker.

L'*eye tracker* anterior forma part d'un sistema experimental format, addicionalment, per dos ordinadors: un que controla els estímuls visuals que es mostren en una pantalla i que el pacient observa per portar terme les diferents tasques visuals (com s'observa a la Figura 2.1 A), i un altre que s'utilitza per controlar i calibrar l'*eye tracker* i en el que es poden observar els moviments dels ulls que el pacient realitza (com s'observa a la Figura 2.1 B).

2.2. TASQUES VISUALS I PROCEDIMENTS

A l'inici de les mesures i abans de realitzar els registres dels moviments oculars amb l'*eye tracker*, es van fer una sèrie de proves optomètriques per confirmar que els participants tenien una bona visió propera i, per tant, complien els criteris d'inclusió de l'estudi. En concret, no es van incloure pacients diagnosticats o amb sospita de diabetis (tipus I o II), amb antecedents de cirurgia ocular o cirurgia refractiva, diagnòstic o sospita de glaucoma o altres malalties de la retina i estrabisme. Addicionalment, com a criteris d'inclusió es tenia en compte que els participants tinguessin una longitud axial inferior a 26 mm, un cert grau d'estereopsi (<100'') i una agudesa visual propera corregida superior a 0,6 (binocular), per tal d'assegurar que podien observar bé els estímuls visuals presentats a la pantalla (Vinuela-Navarro et al., 2023).

Per tant, per confirmar que tenien bona visió i binocularitat, es mesurava l'agudesa visual a 40 cm, la sensibilitat al contrast amb un test VISTECH també en visió propera i el grau d'estereopsi amb el test *Random Dot* 2. També es feia un cover test per descartar la presència d'estrabismes. A més, es van fer servir dos tests de visió del color per a la detecció dels defectes vermell-verd (*Ishihara*) i de defectes groc-blau (*Lanthony Tritan*). Finalment, es mesurava el diàmetre de la pupil·la i la distància interpupil·lar amb un regle. Les proves optomètriques prèvies es van realitzar en condicions de visió fotòpica i amb la correcció habitual de l'usuari.

Per a l'avaluació dels moviments oculars amb l'*eye tracker*, els pacients havien de realitzar diverses tasques visuals mitjançant diferents estímuls que es presentaven a una pantalla

situada a una distància de 60 cm de la mentonera, i amb els llums de la sala apagats. A continuació es descriuen els diferents estímuls visuals utilitzats per avaluar els diversos tipus de moviments oculars.

2.2.1. AVALUACIÓ DE MOVIMENTS SACÀDICS

Per a avaluar aquests moviments, es presenta un estímul circular central blau a la pantalla i, després, un de perifèric vermell que el pacient ha de mirar fent una sacada el més ràpid possible. Es duien a terme tres paradigmes diferents segons el temps d'aparició de l'estímul perifèric (*Overlap posner, Overlap* i *Gap*; veure explicació a sota), però en tots tres casos s'indicava al pacient que primer realitzés una pro-sacada i, en una segona tasca, una anti-sacada (Figura 2.2). En el primer cas, el pacient havia de fixar la mirada en el punt central i mirar el més ràpid i acuradament possible el punt perifèric quan aquest apareixia; en canvi, en l'anti-sacada, el pacient havia de mirar cap al costat contrari del punt perifèric quan aquest apareixia en pantalla. Per cada una d'aquestes condicions, es buscava provocar una sacada amb una amplitud de 8.5º.

Respecte als paradigmes analitzats, en l'*Overlap posner* el punt central blau va seguit d'una fletxa indicant la ubicació de l'objectiu perifèric (esquerra o dreta), abans de la seva presentació, per tal d'ajudar al pacient a fer la tasca. A més, hi ha una superposició de 200 ms entre la presentació de l'estímul central i el perifèric, pel fet que l'objectiu central es mostra durant 1500 ms i l'objectiu perifèric apareix 1300 ms després de l'inici de l'estímul central.

El segon paradigma (*Overlap*) és pràcticament igual a l'anterior, amb l'única diferència que no hi ha informació direccional que indiqui la ubicació del punt perifèric, és a dir, la fletxa no apareix.

Finalment, en l'últim paradigma no hi ha cap superposició entre la presentació de l'estímul central i el perifèric. El punt de fixació central es presenta durant 1500 ms i l'objectiu perifèric apareix 200 ms després que l'estímul central desaparegui.

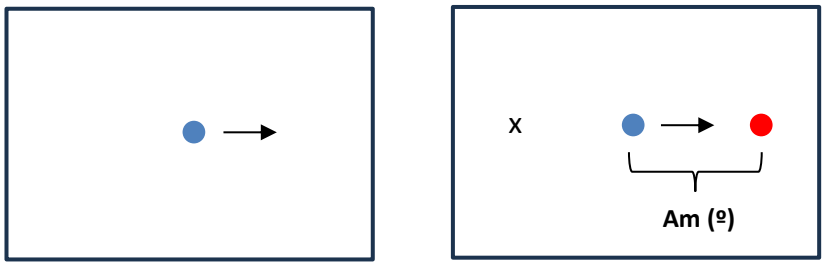

Figura 2.2: Prova per avaluar moviments sacàdics. La fletxa només apareix en el cas del paradigma Overlap posner, per indicar on surt l'estímul perifèric final. El paradigma Overlap és exactament igual però sense fletxa. Finalment, en el paradigma Gap, tampoc apareix la fletxa i no hi ha superposició temporal entre el punt blau central i el punt vermell perifèric. L'amplitud de la sacada (Am), ja sigui pro-sacada o anti-sacada, ve determinada per la distància que hi ha entre l'estímul de color blau i el de color vermell (8.5º). En el cas de l'anti-sacada el particpant hauria de mirar en direcció contrària als estímuls que apareixen a la pantalla (a la figura s'indica amb la creu).

2.2.2. AVALUACIÓ DE MOVIMENTS DE SEGUIMENT

Per avaluar el moviment de seguiment d'ambdós ulls, apareix un estímul a la pantalla de color blau que comença a moure's. Primerament, l'estímul segueix una trajectòria sinusoidal i,

seguidament, una trajectòria lineal, primer horitzontal i després vertical (Figura 2.3). La tasca del pacient és seguir amb la mirada el recorregut que realitza l'estímul sense perdre'l de vista.

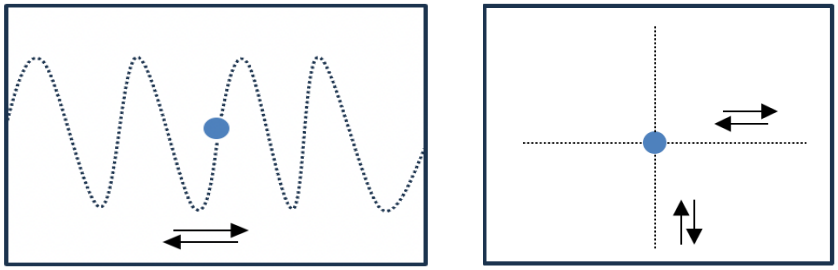

Figura 2.3:Trajectòria sinusoidal (esquerra). Trajectòria horitzontal i vertical (dreta).

2.2.3. AVALUACIÓ DE LA FIXACIÓ

En aquesta tasca, es presenta una creu de color negre a la part central de la pantalla, que és on el pacient ha de fixar la mirada durant tota l'estona que duri la prova. Al cap de 10 s d'haver començat la prova, apareixen 10 distractors (punts) perifèrics aleatòriament cada 1,4 s amb una durada de 0,2 s cadascun. Els participants han d'ignorar aquests estímuls i han de mantenir la fixació a l'estímul central de la pantalla (Figura 2.4).

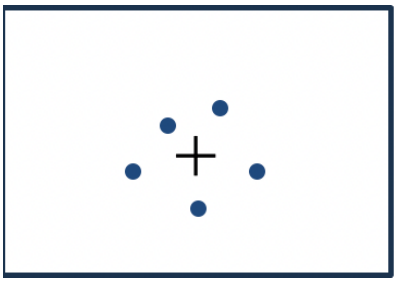

Figura 2.4: Prova per avaluar la fixació.

2.2.4. AVALUACIÓ DE LA RESPOSTA PUPIL·LAR

Finalment, per avaluar la resposta pupil·lar es presenta en el centre de la pantalla una creu blanca sobre un fons negre i es demana al participant que fixi la mirada a la creu. La prova es realitzava en condicions de foscor. Durant els primers 30 s, es permetia doncs la dilatació de la pupil·la (midriasi) i, un cop es passava aquesta fase inicial, s'encenia un LED blanc col·locat a 5 cm dels ulls del pacient durant 5 s, provocant així la contracció de la pupil·la (miosi); en últim lloc, i en condicions de foscor de nou, s'enregistrava la mida de la pupil.la durant 40 s addicionals en els que hi havia, de nou, midriasi. En total doncs, la mida de la pupil·la s'enregistrava durant 75 s.

2.2.5. PARÀMETRES DE MOVIMENTS OCULARS

A continuació, es descriuen amb més detall els paràmetres utilitzats per a la caracterització dels moviments sacàdics, seguiment, fixació i la resposta pupil·lar usats en aquest treball i els que s'analitzen (Taula 1).

Taula 1: Paràmetres per a la caracterització dels diferents moviments oculars i resposta pupil·lar.

Paràmetres (unitats)	Definició
SACÀDICS: aquestes variables es calculen tant pels moviments pro-sacàdics com anti-sacàdics i pels tres paradigmes: *Overlap posner*, *Overlap* i *Gap*.	
Latència (s)	Temps de reacció que transcorre entre l'aparició de l'estímul perifèric i l'inici de la sacada; com més ràpid sigui aquest millor serà la latència.
Direcció del moviment	Indica si la direcció del moviment és correcte, és a dir, si va en la direcció en què es troba l'estímul o al contrari. Es quantifica com a 0 i 1, on 0 indica que el moviment ha sigut incorrecte i 1 correcte.
SEGUIMENT: es té en compte la trajectòria sinusoidal.	
Nº de sacades (%)	% de temps en què cada participant realitza sacades durant la prova. Com més pròxim a 0, millor és el moviment de seguiment.
Gain	Relació entre la velocitat de l'estímul i la velocitat de seguiment dels ulls. Si el valor és pròxim a 1, indica que els ulls i l'estímul es mouen a una velocitat similar.
FIXACIÓ: es calcula a partir de quan apareixen els punts distractors.	
BCEA (^{o2})	*Bivariate Contour Ellipse Area* és l'àrea de l'el·lipse que s'ajusta al voltant del 68% central de la distribució de les posicions de mirada. Com més petit sigui el valor, la fixació és millor i més estable.
Nº de sacades (%)	% de temps en què es fan sacades amb una amplitud < 1º durant la prova. Es quantifica de la mateixa manera que en el moviment de seguiment.
RESPOSTA PUPIL·LAR: es tenen en compte els valors de l'ull dret.	
Reducció de l'àrea pupil·lar (%)	Reducció de l'àrea pupil·lar en percentatge durant la miosi.
Augment de l'àrea pupil·lar (%)	Augment de l'àrea pupil·lar en percentatge durant la midriasi.

2.3. PARTICIPANTS

La mostra d'aquest estudi ha estat de 56 participants, dels quals 16 han sigut participants control o pacients sans (6 homes i 10 dones), 31 van passar la COVID-19 de manera lleu (2 homes i 29 dones) i 9 de manera greu, requerint atenció hospitalària (4 homes i 5 dones) .

Es va intentar equilibrar la distribució de gènere de la mostra, però el fet que hi hagi una major participació femenina es deu a la prevalença més alta d'aquesta condició en dones (Vinuela-Navarro et al., 2023).

2.4. ANÀLISI ESTADÍSTIC

Les dades extretes de l'*eye tracker* van ser processades amb un script de *Python* desenvolupat pel grup de recerca al CD6 per tal de calcular tots els paràmetres descrits a la Taula 1. Una vegada les dades processades van estar disponibles, es van fer comparacions estadístiques dels resultats d'aquestes variables entre els tres grups analitzats (controls, COVID lleu i COVID greu).

Es va emprar el test de normalitat de *Shapiro-Wilk* i, a continuació, per investigar les diferències entre grups, es van realitzar proves d'*ANOVA* per les variables que seguien una distribució normal. Per analitzar paràmetres distribuïts de manera no normal es va emprar el mètode no paramètric *Kruskal-Wallis*, que és una extensió de la prova de la U de *Mann-Whitney* per a 3 o més grups. Finalment, si hi havia diferències estadísticament significatives, es duia a terme el test post-hoc de *Bonferroni* per comparar els tres grups i veure d'on provenien aquestes diferències. Valors $p < 0,05$ s'han considerat estadísticament significatius. Per fer aquest anàlisi estadístic s'ha utilitzat el programa de codi obert *JASP*.

3. Resultats

En aquesta secció es comenten els resultats obtinguts pel què fa a moviments oculars en termes dels paràmetres descrits anteriorment, tant en persones sanes com en pacients afectats per la malaltia de manera lleu i greu.

En primer lloc, a la Taula 2 es presenten els valors demogràfics i els obtinguts en les proves optomètriques en els tres grups.

Taula 2: Taula resum de la mitjana i desviació estàndard de l'edat i les proves optomètriques per cada grup analitzat. CS: sensibilitat al contrast. cpd: cicles per grau.

Paràmetre	Control	COVID lleu	COVID greu	Valor p
Edat (anys)	45,77 ± 9,18	50,27 ± 8,30	54,56 ± 6,03	0,082
AV VP (decimal)	1,01 ± 0,16	0,90 ± 0,16	0,80 ± 0,24	0,156
Estereopsi (segons d'arc)	30,33 ± 16,67	51,84 ± 30,13	54,89 ± 32,82	0,108
CS 1,5 cpd	36,56 ± 10,67	37,13 ± 10,90	34,89 ± 12,33	0,691
CS 3 cpd	101,78 ± 53,17	83,55 ± 51,54	64,11 ± 38,84	0,323
CS 6 cpd	73,11 ± 36,40	67,48 ± 40,80	60,89 ± 27,49	0,910
CS 12 cpd	52,89 ± 43,60	45,39 ± 32,16	24,67 ± 13,60	0,257
CS 18 cpd	19,67 ± 23,03	13,16 ± 12,20	9,89 ± 7,39	0,863

Com es pot observar, no hi ha diferències estadísticament significatives entre els tres grups en cap prova optomètrica ni amb l'edat. Tanmateix, el grup control té uns resultats lleugerament més bons en aquestes proves que els grups COVID lleu i greu. Per altra banda, el grup COVID lleu també té millors resultats respecte al grup greu. Per tant, la qualitat de visió es podria veure lleugerament afectada en pacients que han passat la COVID-19, tot i que de forma no significativa. En qualsevol cas, els criteris d'inclusió i exclusió ja garanteixen que els pacients poden veure correctament els estímuls presentats a la pantalla per a l'avaluació dels moviments oculars.

A continuació, es detallen els resultats dels diferents paràmetres de moviments oculars i de resposta pupil·lar analitzats (Taula 3).

Taula 3: Taula resum de la mitjana i desviació estàndard dels moviments oculars i de la resposta pupil·lar per cada grup analitzat.

Tasca	Paradigma	Paràmetre	Control	COVID lleu	COVID greu	Valor p
Pro-sacada	*Overlap Posner*	Latència (s)	0,25 ± 0,06	0,28 ± 0,09	0,28 ± 0,09	0,447
	Overlap		0,35 ± 0,18	0,34 ± 0,18	0,26 ± 0,09	0,363
	Gap		0,19 ± 0,05	0,23 ± 0,42	0,20 ± 0,07	0,996
Anti-sacada	*Overlap Posner*	Latència (s)	0,40 ± 0,22	0,44 ± 0,40	0,56 ± 0,74	0,342
	Overlap		0,31 ± 0,09	0,40 ± 0,35	0,43 ± 0,15	0,122
	Gap		0,24 ± 0,05	0,30 ± 0,18	0,28 ± 0,09	0,523
Seguiment	Trajectòria sinusoidal	% de sacades	1,12 ± 1,25	0,57 ± 0,91	0,47 ± 0,63	0,155
		Gain	1,32 ± 0,31	1,63 ± 0,36	1,57 ± 0,33	**0,026**
Fixació	Amb punts distractors	% de sacades	1,85 ± 4,26	0,59 ± 0,65	0,34 ± 0,53	0,468
		BCEA (^{o2})	0,19 ± 0,29	0,94 ± 2,47	0,58 ± 0,67	**0,003**
Resposta pupil·lar	Ull dret	Reducció (%)	0,50 ± 0,24	0,57 ± 0,13	0,51 ± 0,12	0,705
		Augment (%)	0,45 ± 0,20	0,50 ± 0,14	0,48 ± 0,13	0,620

Pel què fa a la latència de la pro-sacada, aquesta seguia una distribució normal i no es van observar diferències entre grups ni en el paradigma *Overlap Posner* (F = 0,820; p = 0,447) ni en l'*Overlap* (F = 1,036; p = 0,363). En el cas del paradigma *Gap* tampoc es van trobar diferències estadísticament significatives, però en aquest cas es va emprar estadística no paramètrica perquè les dades seguien una distribució no normal (z = 0,008; p = 0,996). Per tots els paradigmes de l'anti-sacada, les dades no estaven distribuïdes normalment i tampoc es van trobar diferències significatives entre els grups: *Overlap Posner* (z = 2,147; p = 0,342), *Overlap* (z = 4,208; p = 0,122) i *Gap* (z = 1,298; p = 0,523).

Pels moviments sacàdics, també es va analitzar la direcció del moviment per veure quin percentatge de pacients mirava correctament cap a l'estímul, ja sigui en la tasca de pro-sacada com d'anti-sacada. En la pro-sacada, cap participant del grup control ni del COVID greu va fer cap error per cap dels tres paradigmes (0%). Per altra banda, només un pacient del grup de COVID lleu va cometre un error de direcció de la mirada en el paradigma *Gap* (3,23%). En la tasca de l'anti-sacada, dels 16 participants controls, 4 van mirar en direcció incorrecta en el paradigma *Overlap Posner* (25%), 3 persones van fallar en l'*Overlap* (18,75%) i 2 en el *Gap* (12,50%). Dels 31 participants que han passat la COVID de manera lleu, 9 van cometre errors en el primer paradigma (29,03%), 5 en el segon (16,13%) i 4 en el tercer (12,90%). Finalment,

dels 9 participants que han passat la malaltia de manera greu, 3 van fer errors en *l'Overlap Posner* (33,33%), 2 en el *Gap* (22,22%), i cap en l'*Overlap* (0%).

En el seguiment es va analitzar el % de temps en què els participants fan sacades respecte del temps total de la prova. En aquest cas, la distribució dels valors va ser no paramètrica pels tres grups i no es van trobar diferències estadísticament significatives entre ells ($z = 3{,}724$; $p = 0{,}155$). No obstant, en termes de l'altre paràmetre analitzat, el *Gain*, que va seguir una distribució no paramètrica, sí que es van trobar diferències significatives ($z= 7{,}294$; $p= 0{,}026$); concretament, entre el grup control i el grup COVID lleu ($z = -2{,}654$; $p_{bonf} = 0{,}024$).

Seguint amb la fixació, els valors de les variables dels tres grups tant pel que fa al % de temps en què fan sacades com pel *BCEA*, no estaven distribuïts normalment. Per una banda, el primer paràmetre no va mostrar diferències estadísticament significatives ($z = 1{,}519$ $p = 0{,}468$); en canvi, el *BCEA* té significació estadística ($z = 11{,}771$; $p = 0{,}003$) durant la presentació de distractors entre el grup control i COVID lleu ($z = -3{,}029$; $p_{bonf} = 0{,}007$) i també entre els participants sans i el grup COVID greu ($z = -2{,}864$; $p_{bonf} = 0{,}013$). Els grups COVID lleu i greu no van presentar diferències estadísticament significatives ($z = -0{,}637$; $p_{bonf} = 1$).

Per últim, els valors de la reducció pupil·lar seguien una distribució no normal; en canvi, la variable que indica el % de midriasi sí que seguia una distribució normal. En aquest cas, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre els tres grups, ni per la reducció ($z = 0{,}699$; $p = 0{,}705$) ni tampoc pel % d'augment ($F = 0{,}483$; $p = 0{,}620$) .

4. Discussió

L'objectiu d'aquest treball ha consistit en comparar si hi ha diferències en els moviments oculars entre tres tipus de grups de participants: controls, corresponents a persones sanes que no han passat mai la COVID-19, i dos grups formats per persones que sí que l'han passat, de manera lleu i de manera greu, respectivament, i que mostren alteracions cognitives (COVID persistent). Aquest és un tema de recerca d'interès donat que cada vegada més s'apunta a que el sistema visual - en particular, la funció oculomotora - es podria utilitzar com a eina de diagnòstic en malalties neurodegeneratives, ja que d'aquesta manera es podrien detectar alteracions en la funció cognitiva dels pacients.

Analitzant els resultats dels paràmetres dels diferents moviments oculars obtinguts en aquest treball s'observa que els sacàdics no mostren diferències significatives ni en les pro-sacades ni les anti-sacades. Pel que fa a la latència, la tendència és que aquests moviments són més lents en els grups de pacients COVID respecte als controls, tot i que de forma no significativa. En el paradigma *Overlap posner* (amb fletxa), els grups COVID lleu i greu presenten el mateix valor de latència, mentre que la del grup control és lleugerament inferior. En el paradigma *Overlap*, la tendència varia pel fet que hi ha un augment de latències pro-sacàdiques en el grup control i una disminució en el grup greu. En diferents paradigmes, com són *l'Overlap* i *Gap* de les pro-sacades i el *Gap* de les anti-sacades, el grup de COVID lleu presenta una latència més llarga tant en comparació amb el grup control com amb el COVID lleu. Es desconeix l'explicació d'aquest fenomen, tot i que es podria associar al fet que els pacients del grup COVID lleu presenten més dificultats en processos inhibidors que els COVID greu (Vinuela-Navarro et al., 2023). En els paradigmes *Overlap Posner* i *Overlap* per les anti-sacades, la latència és menor en el grup control, i va augmentant progressivament pels altres dos grups. Tanmateix, val a dir de nou que les diferències trobades no són estadísticament significatives.

Continuant amb l'anàlisi, en els moviments de seguiment s'ha estudiat el % de temps que els ulls fan sacades i com són de precises aquestes, és a dir, si hi ha molta diferència entre els moviments dels ulls i l'estímul que es mou a la pantalla en la trajectòria sinusoidal. Primerament, el % de temps destinat a sacades no mostra diferències significatives entre els grups; tanmateix, resulta sorprenent que el grup de control dedica més temps a fer sacades que els altres dos grups, ja que presenta un valor més allunyat del 0. Entre els grups COVID lleu i greu, el primer dedica més temps a fer més sacades que el segon. No obstant això, el *gain* sí que ha mostrat diferències significatives entre els grups control i COVID lleu, sent els resultats més favorables en pacients sans; per tant, la relació entre la velocitat de l'estímul i la velocitat del moviment dels ulls és més igual en aquest darrer cas, mentre que pels altres dos grups els moviments de seguiment no són tan precisos.

Per analitzar l'estabilitat de fixació, s'han comparat resultats a partir de quan sortien els punts distractors a la pantalla. En concret, s'ha analitzat el % de temps en què els participants fan sacades (microsacades) mentre estan fixant l'estímul central; aquest segueix un comportament molt similar al moviment de seguiment: els participants control també fan més sacades que els altres dos grups. Per altra banda, en termes del paràmetre *BCEA* surt significació estadística entre el grup control i el grup COVID lleu i entre el control i el grup COVID greu; per tant, es pot afirmar que el grup de control presenta una fixació més estable i precisa que els altres dos grups perquè l'àrea de l'el·lipse és més petita. Paradoxalment, el grup COVID greu té una millor estabilitat de fixació que el grup COVID lleu. L'explicació podria ser la mateixa que s'ha suggerit anteriorment pel què respecta als processos inhibitoris, que afectarien de manera diferent als dos tipus de pacients, entre d'altres (Vinuela-Navarro et al., 2023).

Finalment, els valors de la resposta pupil·lar mostren una reducció i augment de la pupil·la més gran en el grup COVID lleu, seguit del grup COVID greu i, per últim, dels pacients sans. Avaluant la resposta pupil·lar es pot saber si hi ha danys en el sistema simpàtic i parasimpàtic, ja que el reflex de la llum pupil·lar està controlat pel sistema nerviós autònom. Tot i això, en aquest cas no es podria afirmar que hi hagi diferències en aquest sentit degut a la falta de significació estadística entre grups trobada en aquest treball.

5. Anàlisi de sostenibilitat i implicacions ètiques

En aquest apartat, es tractarà l'impacte ambiental, social i econòmic que ha suposat elaborar aquest Treball Final de Grau, igual que de les implicacions ètiques.

En primer lloc, es parlarà de l'**àmbit ambiental** del treball, és a dir, quin impacte ambiental s'ha produït durant l'elaboració del treball. El recurs amb més impacte que s'ha utilitzat durant l'elaboració del treball ha sigut el sistema basat en tecnologia d'*eye tracking*, ja que va connectat a tres punts d'energia, dos dels quals corresponen als ordinadors del sistema.

Les proves a l'Hospital de Terrassa es duien a terme cada divendres, des de principis de febrer fins a mitjans de maig, amb un total de quinze dies i aproximadament unes 80 hores de mesures clíniques. Per tant, per quantificar les emissions de CO_2 durant tot el període del treball, es tindrà en compte quina empremta de carboni tenen dos ordinadors per hora.

S'ha fet recerca bibliogràfica per obtenir uns valors aproximats i s'ha observat que, aproximadament, un ordinador acostuma a consumir entre 90 i 100 grams de CO_2 per hora. En

conseqüència, tenint en compte les 80 hores i els dos ordinadors, el consum total seria d'entre 14.400 i 16.000 grams de CO_2.

Per tal de minimitzar aquest consum, el que es feia era apagar els monitors i desendollar-los del corrent tant mentre no hi havia pacients, com quan marxàvem de l'hospital. A part d'això, a l'hospital no consumíem pràcticament res més que afectés ambientalment, tampoc llum de la consulta perquè la prova es realitzava en condicions escotòpiques.

Comentar, en últim lloc, que per anar a fer les proves a l'Hospital de Terrassa, combinava transport públic i cotxe per tal de reduir l'empremta de carboni relacionada amb els desplaçaments i ser més sostenible.

En segon lloc, l'**impacte econòmic** del treball fa referència al consum de recursos, ja siguin materials com humans, i el cost d'aquests.

S'ha de tenir en compte, per una banda, el material utilitzat tant per les proves optomètriques com per enregistrar els moviments oculars (*eye tracker*). Val a dir que l'*eye tracker* no s'ha comprat expressament per l'elaboració d'aquest TFG, sinó que ja estava disponible en el grup de recerca del CD6. Tot i això, el cost d'aquest instrument va ser d'uns 30.000 euros. D'altra banda, el cost dels tests usats en les proves és d'aproximadament 1.000 euros en total, tot i que tampoc s'han comprat expressament per aquest TFG.

Pel què fa als recursos humans, el cost habitual de les pràctiques acadèmiques externes universitàries te un preu de referència d'aproximadament 15€/h pels directors. Tenint en compte que cada divendres havia d'haver-hi un professor per supervisar durant les mesures clíniques, el cost total surt d'aproximadament 1.200 euros. L'alumnat no rebia cap retribució per la tasca.

Així que globalment, l'impacte econòmic es podria valorar en uns 32.200 euros.

Finalment pel què fa l'**impacte social**, s'analitza en primer lloc l'impacte que ha tingut executar aquest treball per a les persones que hi han treballat. En aquest sentit, el treball ha acceptat tant homes com dones, no hi ha hagut discriminació de gènere. A més, s'ha promogut un llenguatge inclusiu i no sexista, ja que en tot moment s'ha tingut una visió igualitària i inclusiva del projecte.

Fer aquest treball, també ha suposat una esperança per als voluntaris que hi han participat en el sentit que, després de tants anys sotmesos a efectes secundaris d'aquesta malaltia, els resultats obtinguts han contribuït a tenir més coneixement de la mateixa. Alhora, s'ha intentat evitar qualsevol biaix en els participants, estereotip i rol de gènere, tenint en compte únicament els criteris d'inclusió de l'estudi comentats anteriorment. Per suposat, s'ha comptat amb una aprovació d'un comitè d'ètica per poder realitzar l'estudi clínic i s'han seguit les premisses de la declaració de Helsinki en tot moment.

6. Conclusions

En conclusió, en aquest TFG s'ha demostrat, en part, que en un futur la tecnologia d'*eye tracking* pot arribar a servir com a eina de diagnòstic per a determinar alteracions en la funció cognitiva de pacients amb COVID-19 persistent. Aquesta afirmació es basa en el fet que aquesta tecnologia permet identificar moviments oculars anormals, així com analitzar una

resposta pupil·lar alterada respecte pacients control sense afectacions cognitives. La prova involucra tasques ràpides i fàcils, i podria complementar les avaluacions neuropsicològiques llargues i tedioses que es fan a l'actualitat.

En aquest treball, s'ha demostrat que hi ha algunes variacions dels moviments oculars entre els tres grups que componen la mostra, sent les proves que es veuen més afectades les de moviments de seguiment i de fixació, on s'han observat diferències estadísticament significatives entre els tres grups en termes de *gain* (seguiment) i *BCEA* (fixació).

7. Referències

Argilés, M. (2022). Movimientos oculares, atención visual y proceso lector. Iniciativa Digital Politècnica. Oficina de Publicacions Acadèmiques Digitals de la UPC.

Birawo, B., & Kasprowski, P. (2022). Review and Evaluation of Eye Movement Event Detection Algorithms. *Sensors (Basel, Switzerland)*, *22*(22), 8810. https://doi.org/10.3390/s22228810

Cena, C. E. G., Costa, M. C., Saltarén, R., Santos, C. P., Gómez-Andrés, D., & Benito-León, J. (2022). Eye Movement Alterations in Post-COVID-19 Condition: A Proof-of-Concept Study. *Sensors*, *22*(4), 1481. https://doi.org/10.3390/s22041481

Crevits, L., & Vandierendonck, A. (2005). Gap Effect in Reflexive and Intentional Prosaccades. *Neuropsychobiology*, *51*(1), 39-44. https://doi.org/10.1159/000082854

Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F., & Kivipelto, M. (2022). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *18*(5), 1047–1066. https://doi.org/10.1002/alz.12644

Dell'Osso, L. F., & Daroff, R. B. (1981). Características y técnicas del registro de los movimientos oculares. *Neuroftalmología, Barcelona, Salvat*, 181-191.

Ecoembes. (2021, 28 diciembre). *Los ordenadores también emiten CO2 - Ecoembes | The Circular Lab*. Ecoembes | The Circular Lab. https://www.thecircularlab.com/los-ordenadores-tambien-emiten-co2/

Garbutt, S., Harwood, M. R., & Harris, C. M. (2001). Comparison of the main sequence of reflexive saccades and the quick phases of optokinetic nystagmus. *The British journal of ophthalmology*, *85*(12), 1477–1483. https://doi.org/10.1136/bjo.85.12.1477

Gutiérrez de Piñeres Botero, C. (2019). Visión humana y movimientos oculares. En C. Gutiérrez-de Piñeres Botero. Registro de movimientos oculares con el eye tracker Mobile eye XG (pp. 21-29). Bogotá: Editorial Universidad Católica de Colombia. Disponible en: https://hdl.handle.net/10983/23577

Isaac. (2022, 13 agosto). *La huella de carbono de la informática*. Profesional Review. https://www.profesionalreview.com/2022/10/01/huella-carbono-informatica/

Leigh, J. R. & Zee, D.S. (1999). The neurology of eye moviments (3ra. Ed.). Oxford University Press.

Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, *11*(1), 16144. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8

Molitor, R. J., Ko, P. C., & Ally, B. A. (2015). Eye movements in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *44*(1), 1–12. https://doi.org/10.3233/JAD-141173

Paavola, M. L., Hollingworth, A., & Moore, C. M. (2024). Saccades to partially occluded objects: Perceptual completion mediates oculomotor control. *Journal of vision*, *24*(3), 8. https://doi.org/10.1167/jov.24.3.8

Ryan, A. E., Keane, B., & Wallis, G. (2019). Microsaccades and covert attention: Evidence from a continuous, divided attention task. *Journal of eye movement research*, *12*(6), 10.16910/jemr.12.6.6. https://doi.org/10.16910/jemr.12.6.6

Spencer, R. F., & Porter, J. D. (2006). Biological organization of the extraocular muscles. *Progress in brain research*, *151*, 43–80. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)51002-1

Tao, L., Wang, Q., Liu, D., Wang, J., Zhu, Z., & Feng, L. (2020). Eye tracking metrics to screen and assess cognitive impairment in patients with neurological disorders. *Neurological Sciences*, *41*(7), 1697-1704. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04310-y

Tavares-Júnior, J. W. L., de Souza, A. C. C., Borges, J. W. P., Oliveira, D. N., Siqueira-Neto, J. I., Sobreira-Neto, M. A., & Braga-Neto, P. (2022). COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *152*, 77–97. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006

Yong, SJ (2021). COVID-19 llarg o síndrome post-COVID-19: fisiopatologia putativa, factors de risc i tractaments. *Malalties infeccioses* , *53* (10), 737–754. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397

Vinuela-Navarro, V., Goset, J., Aldaba, M., Mestre, C., Rovira-Gay, C., Cano, N., Ariza, M., Delàs, B., Garolera, M., & Vilaseca, M. (2023). Eye movements in patients with post-COVID condition. *Biomedical optics express*, *14*(8), 3936–3949. https://doi.org/10.1364/BOE.489037