



## GRAU EN ÒPTICA Y OPTOMETRIA

### TREBALL FINAL DE GRAU

---

# RESPOSTA PUPIL·LAR EN PACIENTS AMB COVID-19 PERSISTENT

**AINA FONTANILLAS ROMERO**

DIRECTOR/A: Valdeflors Viñuela, Joan Goset  
TUTOR/A: Maite Garolera (CST)  
DEPARTAMENT: Òptica i Optometria

**Terrassa, 16 de gener de 2023**

Facultat d'òptica i optometria de Terrassa

© Universitat Politècnica de Catalunya, any (2023). Tots els drets reservats



## GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

La Sra Valdeflors Viñuela Navarro, com a directora del treball i el Sr Joan Goset Maldonado com a co-director del treball.

### CERTIFIQUEN

Que la Sra Aina Fontanillas Romero ha realitzat sota la seva supervisió el treball "RESPOSTA PUPIL·LAR EN PACIENTS AMB COVID-19 PERSISTENT" que es recull en aquesta memòria per optar al títol de grau en Òptica i Optometria.

I per a què consti, signo/em aquest certificat

Sr/Sra Valdeflors Viñuela Navarro

Director/a del trabajo

Sr/Sra Sr Joan Goset Maldonado

Co-Director/a del trabajo

**Terrassa, 16 de gener de 2023**

Facultat d'òptica i optometria de Terrassa

© Universitat Politècnica de Catalunya, any (2023). Tots els drets reservats



## GRAU EN ÒPTICA Y OPTOMETRIA

# RESPOSTA PUPIL·LAR EN PACIENTS AMB COVID-19 PERSISTENT

### RESUM

Estudis recents suggereixen que la COVID-19 pot presentar afectacions cognitives. D'altra banda, hi ha estudis que han demostrat que les malalties neurodegeneratives que presenten afectacions cognitives poden alterar els moviments oculars i la resposta pupil·lar.

Avui en dia, gràcies a la tecnologia d'*eye tracking*, es poden avaluar els moviments oculars i la pupil·la d'una manera objectiva, no invasiva i eficaç, i aquesta ens podria ajudar en el diagnòstic de malalties neurodegeneratives i afectacions cognitives, en particular, en aquelles en què els moviments oculars es veuen alterats.

Degut a que existeixen diferents estudis enfocats a l'estudi de la motilitat ocular en condicions neurològiques i dèficits cognitius, aquest treball es centra en l'avaluació de la resposta pupil·lar, ja que aquesta ha estat menys explorada.

Durant l'estudi s'ha mesurat la resposta pupil·lar i els moviments oculars de 67 persones, 14 dels quals són participants controls, que no han patit la COVID-19, i 53 participants que han passat la COVID-19 i han estat diagnosticats amb COVID persistent. Aquest últim grup s'ha dividit en participants que van passar la malaltia de manera lleu i els que van requerir d'hospitalització.

Els resultats obtinguts suggereixen que el temps de resposta pupil·lar és molt semblant en els tres grups, amb una diferència molt mínima que no arriba als 2 segons. Referent al diàmetre pupil·lar, si que s'han observat diferències: el grup COVID greu presenta una menor constricció i dilatació de la pupil·la que el grup control i el grup COVID lleu. Aquests resultats indiquen que alguns aspectes de la resposta pupil·lar poden veure's afectats en persones que han passat la malaltia de forma més greu.



## GRAU EN ÒPTICA Y OPTOMETRIA

# RESPOSTA PUPIL·LAR EN PACIENTS AMB COVID-19 PERSISTENT

### RESUMEN

Estudios recientes sugieren que la COVID-19 puede presentar afectaciones cognitivas. Por otro lado, hay estudios que han demostrado que las enfermedades neurodegenerativas, que presentan afectaciones cognitivas pueden alterar los movimientos oculares y la respuesta pupilar.

Hoy en día, gracias a la tecnología de *eye tracking*, se pueden evaluar los movimientos oculares y la pupila de una manera objetiva, no invasiva y eficaz, y esta nos podría ayudar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas y afectaciones cognitivas, en particular, en aquellas en que los movimientos oculares se ven afectados.

Debido a que existen diferentes estudios enfocados de la motilidad ocular en condiciones neurológicas y déficits cognitivos, este trabajo se centra en la evaluación de la respuesta pupilar, ya que esta ha estado menos explorada.

Durante el estudio se ha medido la respuesta pupilar y los movimientos oculares a 67 personas, 14 de los cuales son participantes control, que no han estado sufriendo la COVID-19, y 53 participantes que han pasado la COVID-19 y han estado diagnosticados con COVID-19 persistente. Este último grupo se ha dividido en participantes que pasaron la enfermedad de manera leve y lo que requirieron de hospitalización.

Los resultados obtenidos sugieren que el tiempo de respuesta pupilar es muy parecido entre los tres grupos, con una diferencia muy mínima que no llega a los 2 segundos. En referencia al diámetro pupilar, si se han encontrado algunas diferencias: el grupo COVID grave presenta una menor constricción i dilatación de la pupila que el grupo control y el grupo COVID leve. Estos resultados indican que algunos aspectos de la respuesta pupilar pueden verse afectados en personas con COVID-19 persistente, y en particular en personas que han pasado la enfermedad de manera más grave.



## GRAU EN ÒPTICA Y OPTOMETRIA

# RESPOSTA PUPIL·LAR EN PACIENTS AMB COVID-19 PERSISTENT

### ABSTRACT

Recent studies suggest that COVID-19 may be cognitively impaired. In addition, studies have shown that neurodegenerative diseases with cognitive impairment can impact on eye movements and pupillary response.

Nowadays, thanks to eye tracking technology, eye movements and pupil response can be evaluated in an objective, non-invasive and effective way, and this could help us in the diagnosis of neurodegenerative diseases and cognitive impairment, particularly those in which eye movements are affected.

As there are different studies focused on the study of ocular motility in neurological conditions and cognitive deficits, this work will focus on the evaluation of the pupillary response, as this has been less explored.

During the study, pupillary response and eye movements have been measured in 67 people, 14 of whom are control participants, who have not suffered from COVID-19, and 53 participants who have passed COVID-19 and have been diagnosed with persistent COVID-19. The latter group has been divided into participants who had mild disease and those who required hospitalisation.

The results obtained suggest that the pupillary response time is very similar between the three groups, with a very minimal difference of less than 2 seconds. With regard to pupil diameter, some differences were found: the severe COVID group showed less pupil constriction and dilation than the control group and the mild COVID group. These results indicate that some aspects of the pupillary response may be affected in people with persistent COVID-19, and in particular in people who have had more severe COVID.

## ÍNDEX

1. Introducció .....	7
2. Estat d'art .....	8
2.1. Pupil·la .....	8
2.2. Malalties neurodegeneratives i alteracions de la motilitat ocular i la resposta pupil·lar .....	9
2.2.1. Alzheimer .....	9
2.2.2. Parkinson .....	9
2.3. COVID-19 .....	10
2.3.1 COVID-19 persistent .....	10
2.3.2 Afectacions oculars .....	11
2.3.3 Afectacions neurològiques .....	12
2.3.4 COVID-19 i pupil·la .....	13
2.4. Moviments oculars .....	14
3. Objectius .....	15
4. Metodologia .....	16
4.1. Participants .....	16
4.2. Material .....	16
4.3. Protocol de mesura.....	18
4.3.1. Avaluació optomètrica .....	18
4.3.2. Calibratge Eye tracker .....	19
4.3.3. Tasques visuals .....	21
4.3.3.1 Avaluació moviments oculars .....	21
4.3.3.2 Resposta pupil·lar .....	26
5. Resultats .....	27
5.1. Proves optomètriques .....	27
5.2. Resposta pupil·lar .....	28
5.3. Moviments oculars .....	32
6. Discussió i Conclusions .....	35
7. Bibliografia .....	37

## 1. INTRODUCCIÓ

Dins les malalties neurodegeneratives, la malaltia d'Alzheimer és la més prevalent a Espanya. Aquesta malaltia afecta l'1.4% de la població d'entre 65 i 69 anys [1]. Aquesta prevalença creix exponencialment amb l'edat. Tot i l'alta prevalença, el diagnòstic d'aquesta malaltia, així com d'altres malalties neurodegeneratives, és complicat en estadis inicials, i com que no tenen cura, fer un diagnòstic precoç és molt important per tractar-les a temps i optimitzar el seu tractament, intentant endarrerir la seva progressió.

Diferents estudis han demostrat que els ulls, a partir dels moviments oculars i la resposta pupil·lar, són d'ajuda per a detectar alteracions característiques en trastorns cognitius de manera precoç, ja que comparteixen similituds neurals amb el cervell [2,3,4].

Per mesurar i analitzar-los amb precisió, hi ha una tecnologia anomenada *eye tracking*, que enregistra els moviments oculars i la resposta pupil·lar, mitjançant una càmera i amb l'ajuda de LEDs infrarojos.

L'any 2020, el virus SARS-CoV-2 es va estendre per tot el món donant lloc a la pandèmia COVID-19. Al principi es creia que aquest virus afectava només al sistema respiratori, però a mesura que s'ha anat estudiant s'ha vist que pot afectar altres sistemes, com pot ser el sistema neurològic [5,6,7].

Aquell mateix any, la Marató de TV3 va destinar les seves donacions a la recerca en la COVID-19 i un dels projectes finançats, en el que s'emmarca aquest estudi, s'anomena Projecte NAUTILUS. Aquest projecte es desenvolupa en el CST (Consorti Sanitari de Terrassa) i té com a objectiu global estudiar els canvis cognitius, emocionals, funcionals i connectivitats cerebrals que es donen en pacients després de superar la COVID-19. A més, també es vol determinar quins són els factors determinants que fan que hi hagi persones que mantinguin aquests símptomes de forma persistent. El CD6 (Centre de Desenvolupament de Sensors i Sistemes) de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), a l'empara del projecte PID2020-112527RB-I00 (finançat pel Ministeri de Ciència i Innovació), hi participa realitzant un estudi dels moviments oculars i de la resposta pupil·lar en persones amb la COVID-19 persistent.

Al llarg del projecte ja s'han avaluat els paràmetres dels moviments oculars. Per això, en aquest treball, ens centrem més en la resposta pupil·lar, per analitzar si hi ha diferències entre els diferents grups.

## 2. ESTAT DE L'ART

### 2.1 PUPIL·LA

L'obertura central de l'iris s'anomena pupil·la i és l'encarregada de controlar la quantitat de llum que entra en l'ull. A més, ajuda a millorar la qualitat de la imatge que es forma en la retina [8].

L'iris modula el seu diàmetre a partir de dos músculs; l'esfínter, encarregat de la miosi, controlat pel sistema parasimpàtic; i el múscul dilatador, encarregat de la midriasi, controlat pel sistema simpàtic [9]. Ambdós músculs, l'esfínter i el dilatador, estan innervats pel sistema nerviós vegetatiu (SNV).

Quan hi ha poca quantitat de llum o en condicions escotòpiques s'activa el sistema nerviós simpàtic (SNS) per deixar entrar més quantitat de llum. Els nuclis hipotalàmics posteriors fan sinapsi amb la columna cel·lular intermediolateral de la medul·la cervical/toràctica, i posteriorment, amb el gangli cervical superior, que s'encarrega d'enviar senyals nervioses a través d'axons postganglionars que innerven l'iris a través dels nervis ciliars, i provocar així la dilatació de la pupil·la [8].

Quan hi ha alts nivells d'il·luminació o en condicions fotòpiques s'activa el sistema nerviós parasimpàtic (SNP) per deixar entrar menys quantitat de llum. Els fotoreceptors, les cèl·lules bipolars i les cèl·lules ganglionars de la retina s'estimulen. Els senyals de la retina es transmeten al mesencèfal, fins a arribar al nucli d'Edinger-Westphal (E-W) al cervell mig. Els axons de les neurones colinèrgiques preganglionars del nucli E-W fan sinapsi amb els axons postganglionars que innerven l'esfínter, i així donar lloc a la constricció de la pupil·la [8].

La mida de la pupil·la depèn del subjecte i del seu estat psicofísic; l'edat i color de l'iris [8,10], a més de la quantitat de llum que estimula el sistema visual, la quantitat i la qualitat d'estímul que hi hagi [8,10].

La determinació de la mida pupil·lar és important per a la realització de proves objectives i subjectives en clínica i en la determinació de la qualitat visual, així com per veure el nivell d'anestèsia que s'ha d'administrar, detectar la presència de narcòtics i fer qualsevol mena de cirurgia ocular com per exemple, la cirurgia refractiva amb LASIK [3].

Aquest diàmetre no és el mateix en condicions fotòpiques i escotòpiques. [8,9,10,11,12]. El diàmetre estàndard en condicions mesòpiques es troba al voltant dels 4 mm, es contrau en condicions fotòpiques, i es dilata en les escotòpiques [11,13].

El reflex pupil·lar es produeix com a resultat dels efectes antagònics dels músculs esfínter i dilatador[42]. Com que la pupil·la està innervada per diferents sistemes, la resposta pupil·lar es pot veure afectada per una gamma àmplia de trastorns [11].

- Inhibició i estimulació del SNS
- Inhibició i estimulació del SNP
- Alliberació de neurotransmissors



## 2.2 MALALTIES NEURODEGENERATIVES I ALTERACIONS DE LA MOTILITAT OCULAR I LA RESPOSTA PUPIL·LAR

Es coneix com a malaltia neurodegenerativa el trastorn caracteritzat per la pèrdua progressiva de les neurones, associada a la deposició de proteïnes que mostren propietats fisicoquímiques alterades en el cervell i en els òrgans perifèrics [14]. Les més conegudes són la malaltia d'Alzheimer i la malaltia del Parkinson [14,15].

Aquestes malalties no es poden curar, ja que causen la mort de la neurona i aquesta no es pot reemplaçar per una nova [15].

### 2.2.1 MALALTIA D'ALZHEIMER

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa progressiva que sol anar associada a la pèrdua de memòria, deteriorament cognitiu i disfunció executiva [2,16]. No hi ha cap tractament eficaç i, tret d'alguns pacients on la causa primària prové de la genètica, no se sap exactament quin és el seu origen [16].

Els canvis degeneratius es poden donar per diferents zones del cervell; el lòbul temporal, el parietal i el frontal [17].

La pèrdua de memòria, desorientació temporal i problemes en el llenguatge són símptomes de la malaltia d'Alzheimer [2,18,19]. L'ull comparteix similituds neurals i vasculars amb el cervell [3], raó per la qual, si hi ha afectacions corticals o subcorticals els moviments oculars es poden veure afectats [3]. Els més avaluats en les malalties neurodegeneratives són les sacades, la fixació i els moviments de seguiment [2,3,18].

Els moviments oculars es poden avaluar amb la tecnologia d'*eye tracking*, i els resultats que s'obtenen poden ajudar a diagnosticar aquesta malaltia, a partir de la funció motora i del deteriorament cognitiu [3].

L'estudi fet per Wu et al. ha demostrat que si es comparen els resultats de les sacades i les antisacades es pot arribar a diferenciar la malaltia d'Alzheimer, el Parkinson i la demència frontotemporal (demència que afecta el lòbul frontal i el parietal). La malaltia d'Alzheimer i la demència frontotemporal es diferencien per la latència sacàdica, on en l'Alzheimer aquesta és major [18].

L'impacte de la malaltia de l'Alzheimer també pot aparèixer en la resposta pupil·lar tot i que depèn de l'estadi de la malaltia i el protocol que es segueixi en la presa de mesures pupil·lars [20]. L'estudi de Chougule et al. ha comparat pacients que pateixen Alzheimer amb un grup control i ha trobat que el SNP és el que es troba més alterat, ja que hi ha una major latència en la constricció de la pupil·la quan hi ha llum, una disminució de l'amplitud de constricció, dilatació més ràpida després de desplaçar la llum i una velocitat de constricció més lenta de l'esperat.

### 2.2.2 MALALTIA DE PARKINSON

La malaltia del Parkinson és el segon trastorn neurològic amb més prevalença després de l'Alzheimer [21,22]. Produeix alteracions en el control del moviment de l'organisme i altres símptomes, no motors, com la demència [23]. És una malaltia degenerativa que afecta el sistema nerviós central i perifèric. Té una progressió molt lenta que implica múltiples sistemes

neuronal. El Parkinson es dona per canvis en el citoesquelet neuronal d'alguns tipus de cèl·lules nervioses susceptibles [24].

S'ha observat que aquesta malaltia també té afectacions oculars; les alteracions amb més prevalença són l'ull sec patològic i el glaucoma [25]. Alguns dels símptomes visual de la malaltia del Parkinson són visió borrosa, sequedat ocular, disminució en la sensibilitat al contrast, però sobretot en moviments oculars com les sacades i els moviments de seguiment [4,25,26,27]. Encara que també s'ha vist que la convergència és menor respecte els pacients sans i la resposta pupil·lar a la llum es troba reduïda [26,28].

Les sacades reflecteixen el funcionament cortical i subcortical en la malaltia del Parkinson [4]. Donen una informació més específica sobre el funcionament cerebral en els diferents nivells de la malaltia, ja que l'afectació pot ser diferent de l'inici respecte a la seva progressió [4].

L'estudi de You et al., va analitzar mitjançant la pupil·lometria els canvis que pateix la resposta pupil·lar segons la progressió de la malaltia. Es van comparar els mateixos paràmetres en pacients en diferents estats de la malaltia, tenint en compte les edats dels participants ja que la mida pupil·lar disminueix a mida que ens fem grans. Els canvis més notables que es van trobar són la velocitat en la constricció pupil·lar i la velocitat màxima de la constricció, les quals es veuen més afectades com més avançada estigui la malaltia. La conclusió principal de l'estudi és que el SNP avança igual que el Parkinson mentre que la part simpàtica ho fa d'una manera més lenta [29].

## 2.3 COVID-19

El Coronavirus (COVID-19) és una malaltia infecciosa causada pel virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) que es va identificar per primera vegada a Wuhan, Xina, el desembre del 2019 [30].

La majoria de gent que pateix aquesta malaltia l'experimenta de manera asimptomàtica, lleu o moderada, amb una recuperació sense cap tractament mèdic específic. Persones grans i aquells que pateixen altres malalties cardiovasculars, malalties respiratòries cròniques, diabetis o càncer tenen més probabilitat de desenvolupar-la d'una manera més greu, arribant a tenir símptomes que requereixen hospitalització per ajudar a tractar-los; febre alta, dispnea, opressió o dolor persistent en el pit, confusió i pèrdua de l'apetit [31].

Hi ha estudis on s'ha demostrat que la principal via de transmissió del virus entre humans es dona a partir de l'aire en forma d'aerosol que expulsen les persones infectades (gotes de Flügge), la tos, i els esternuts [32]. Inicialment causen febre, cefalees, malestar general, pèrdua del gust o l'olfacte i dificultat respiratòria amb tos, que pot arribar a complicar-se amb dispnea o pneumònia [33]. Encara que s'han trobat altres símptomes relacionats amb el sistema gastrointestinal com vòmits i diarrea, i a més, en molts casos també s'han vist afectacions neurològiques [34].

### 2.3.1 COVID-19 PERSISTENT

El terme "COVID-19 persistent" s'utilitza per descriure afectacions de la COVID-19 que persisteixen després d'haver passat la fase aguda de la malaltia [35,36]. Els símptomes solen ser els mateixos que es van patir durant la infecció de la COVID-19, encara que se'n poden donar de

nous [35]. Aquests es poden donar tant en pacients que han estat hospitalitzats com els que han passat la COVID-19 de manera lleu i fins i tot, en asimptomàtics [36].

La COVID-19 persistent és pot classificar en dos grups, depenent de la durada dels símptomes. Si aquests persisteixen entre 3 i 12 setmanes l'anomenem Síndrome post-agut de la COVID-19 (*Post-acute COVID*). En canvi, si els símptomes perduren més de 12 setmanes direm que es tracta de COVID-19 crònic (*Chronic COVID*) [35].

Els símptomes de la COVID-19 persistent poden ser molt variables, ja que poden afectar el sistema neurocognitiu, gastrointestinal, respiratori, múscul esquelètic i psicològic [37]. Segons l'anàlisi López-León et al., els cinc símptomes més comuns són la fatiga, el mal de cap, trastorn de l'atenció, pèrdua de cabell i la dispnea.

### 2.3.2 AFFECTACIONS OCULARS DE LA COVID-19

En alguns pacients es poden manifestar afectacions oculars. La conjuntivitis és la que té més incidència [38,39,40]. Com més greu s'hagi passat la malaltia de la COVID-19, més possibilitats hi ha de patir conjuntivitis [4]. Se sol donar en casos amb símptomes respiratoris, sobretot amb pneumònia [38,40]. Els símptomes més freqüents són ull sec o sensació de cos estrany, envermelliment ocular, llagimeig, picor, visió borrosa i fotofòbia [39,40,41].

La conjuntivitis no és l'única afectació ocular trobada, sinó que s'han donat casos d'afectacions a la cambra anterior com d'uveïtis anterior i neuritis òptica; afectacions a l'esclera com escleritis i epiescleritis [39,41]; també hi ha hagut alguns pocs casos, fins ara, on l'afectació ha estat en la pupil·la, donant lloc a la pupil·la tònica [39,42,43].

A partir d'inmunofluoresceïna i de microscòpia electrònica de transmissió també s'han trobat presumptes partícules de la SARS-CoV2 en diferents capes de la retina humana: capa nuclear interna (CNI), capa nuclear externa (CNE) i en la capa de cèl·lules ganglionars [44]. I afectacions oculars vasculars com oclusió de la vena central de la retina, oclusió de l'artèria central de la retina i neuropatia ocular [39,41].

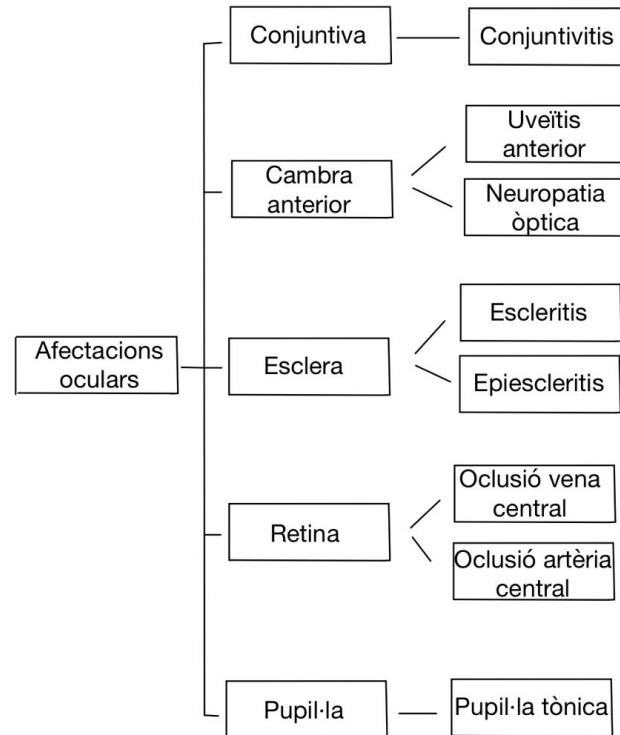


Figura 1: Esquema resum d'afectacions oculars de la COVID-19.

### 2.3.3 AFECTACIONS NEUROLÒGIQUES

Durant els inicis de la pandèmia la COVID-19 era considerada malaltia respiratòria, però més recentment s'ha demostrat que aquest tipus de coronavirus no només afecta el sistema respiratori, sinó que es pot manifestar de diferents maneres [45,46].

Les manifestacions neurològiques resultants de la COVID-19 són més comunes en pacients hospitalitzats que en els que han patit la malaltia de manera més lleu [47]. Hi ha una àmplia varietat de símptomes neurològics que poden aparèixer durant la malaltia o en la seva recuperació: alteració de l'estat mental, deteriorament de la memòria, lesions musculars, alteració de la fluïdesa a l'hora de parlar, i fins i tot, ansietat, depressió i trastorn d'estrès post-traumàtic, que es dona sobretot en el gènere femení [48,49,50].

Com qualsevol malaltia, els efectes de la COVID-19 poden tenir repercussió en la qualitat de vida [50]. La investigació de *Sheraton et al.*, suggereix que les manifestacions que es donen en el sistema nerviós central (SNC) són per causes inflamatòries, les del SNP per mecanismes immunitaris i, la lesió del múscul esquelètic per efectes directes del virus [50]. En el següent esquema (Fig.2) es presenten les alteracions neurològiques resultants de la COVID-19 més comunes trobades durant l'any 2020.

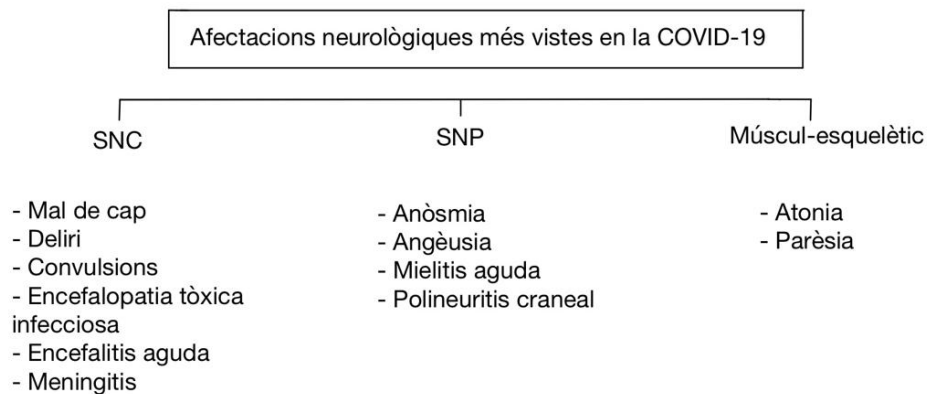


Figura 2: Esquema de les afectacions neurològiques de la COVID-19 durant l'any 2020 (Adaptat de Sheraton et al.) [50]

### 2.3.4 COVID-19 I PUPIL·LA

Avui en dia, la COVID-19 no és totalment coneguda per part del món científic, ja que es tracta d'una patologia molt recent i encara s'estan investigant les possibles afectacions que pot tenir. Com s'ha dit anteriorment, una de les possibles afectacions és neurològica i pot afectar la pupil·la.

En l'estudi de les alteracions de la resposta pupil·lar produïdes per una malaltia neurodegenerativa, s'avalua generalment la velocitat de constricció i dilatació, la latència de constricció i dilatació, i la durada de constricció i dilatació pupil·lar [11,13,48,].

L'estudi Karaham et al., ens mostra que existeixen diferències en la resposta pupil·lar entre persones que han passat la COVID-19 i les que no. S'ha vist que el diàmetre pupil·lar en condicions fotòpiques i la velocitat de constricció és major en persones que han superat la malaltia, encara que la latència de dilatació i la durada de la constricció és menor, però no han trobat diferència en la velocitat ni durada de la dilatació [11].

Ocak et al., compara la resposta pupil·lar en persones amb COVID-19 durant la malaltia i un cop recuperats. En aquest cas, l'única diferència trobada és que el diàmetre pupil·lar és més petit en condicions escotòpiques i mesòpiques durant la fase aguda de la malaltia que després de la recuperació [13].

També s'han trobat diferències en la pupil·la respecte persones que han passat la COVID-19 i persones que pateixen la COVID-19 persistent. On la durada de la constricció és menor en pacients amb la COVID-19 persistent [51].

Bitigen et al., arriba a la conclusió, arran dels resultats trobats, que les persones amb afectacions neurològiques post-COVID-19 tenen una durada de la constricció i dilatació pupil·lar, menor que les persones que han superat la COVID-19 però no pateixen COVID-19 persistent. El mateix estudi mostra evidències d'una major latència i una durada reduïda de la contracció pupil·lar indicativa de disfunció parasimpàtica en pacients que s'han recuperat de la COVID-19 lleu.

## 2.5 MOVIMENTS OCULARS

L'ull comparteix similituds neurals i vasculars amb el cervell [3], raó per la qual aporten també informació sobre diferents patologies i l'estadi en el que es troben.

Els moviments oculars són una sèrie d'accions dinàmiques que executen els nostres ulls, amb el control de diferents àrees del nostre cervell, de forma coordinada, per obtenir una correcta execució, fent que es creï una imatge en la retina d'un objecte aconseguint una percepció òptima d'aquest [22].

Els moviments oculars els podem classificar en funció del comportament que es dona entre l'objecte d'interès i la fòvea [52].

- Moviments que mantenen l'objecte en la fòvea: fixació visual, seguiments, moviments optocinètics i vestibulars.
- Moviments que porten l'objecte a la fòvea: sacàdics i vergències

No tots aquests moviments són avaluats, per això a continuació només es descriuen els moviments oculars induïts en les proves detallades en l'apartat del mètode.

- MOVIMENTS SACÀDICS

Les sacades són moviments oculars ràpids que tenen la finalitat de portar una imatge d'interès sobre la fòvea. Es divideixen en dos grups, els de gran amplitud que es donen quan mirem d'un costat a un altre, i els de petita amplitud, que es donen, per exemple, a l'hora de llegir [53].

Aquest tipus de moviment es pot provocar de forma voluntària, però generalment es produeix de forma reflexa sempre que els ulls estiguin oberts, fins i tot, quan estan fixant un objecte [53].

- MOVIMENTS DE SEGUIMENT

Els moviments de seguiment són moviments voluntaris conjugats d'ambdós ulls que permeten la fixació sobre un objecte en moviment [48]. Són moviments continus amb una velocitat proporcional a la velocitat que manté l'objecte, simultàniament, també es donen moviments ràpids (sacades) amb la finalitat de mantenir en la fòvea la imatge de l'objecte [43].

- FIXACIÓ VISUAL

Els moviments de fixació mantenen la imatge estable de l'objecte d'interès en la fòvea [54]. A més, també suprimeix els petits moviments sacàdics de l'ull que allunyen la fòvea de l'objecte d'interès [54].

Per veure nítidament un objecte estacionat és important que hi hagi una imatge estable en la fòvea, per això les correccions que ens proporciona la fixació visual són necessàries.

- VERGÈNCIES

Les vergències són moviments binoculars on els ulls es mouen en direccions oposades. Els de més interès són els realitzats en horitzontal; la convergència i la divergència.

Anomenem convergència quan els ulls giren l'un cap a l'altre, i divergència quan els ulls giren allunyant-se l'un de l'altre [55].

Permeten una alineació binocular adequada, en relació amb la distància del punt de fixació, per a projectar la imatge sobre la retina d'ambdós ulls i obtenir una imatge fusionada [56].

### 3. OBJECTIUS DEL TREBALL

Amb el pas dels anys, s'ha vist que les malalties neurodegeneratives poden afectar els ulls, concretament als moviments oculars i la resposta pupil·lar.

Com s'ha dit anteriorment, diversos estudis han demostrat que la COVID-19 pot presentar afectacions neurològiques, però en ser una patologia tan recent encara fa falta més investigació. Per tant, l'avaluació i l'estudi de la motilitat ocular i la resposta pupil·lar en pacients amb afectacions neurològiques resultants de la COVID-19 és de rellevància ja que ens podria permetre una detecció i seguiment de la malaltia i la seva recuperació.

Aquest treball es centra en la pupil·la, i l'objectiu general és determinar si existeixen diferències en la resposta pupil·lar entre participants sans i amb la COVID-19 persistent.

En aquest context els objectius específics d'aquest treball són:

- 1- Enregistrar els moviments oculars i monitoritzar la mida pupil·lar tant de pacients controls, de pacients que han patit la COVID-19 lleument com els que han estat hospitalitzats. L'enregistrament es farà utilitzant el sistema d'*eye tracking* a l'Hospital de Terrassa (Consorti Sanitari de Terrassa).
- 2- Pre-processar les dades d'*eye tracking* amb Matlab per obtenir les dades netes amb algoritmes desenvolupats al CD6.
- 3- Crear un *script* amb Matlab per analitzar les dades de la pupil·la.
- 4- Analitzar els resultats obtinguts i observant si hi ha diferències en la resposta pupil·lar entre pacients sans i amb COVID-19.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 PARTICIPANTS

Un total de 67 participants van ser reclutats per l'estudi, 53 dels quals han passat la COVID-19 i han obtingut un diagnòstic de COVID persistent (encara pateixen símptomes després de recuperar-se de la malaltia) i 14 participants control (Grup Control), que no han passat la malaltia. Dins del grup de participants amb COVID persistent, 38 no van necessitar hospitalització (Grup COVID lleu) i 15 van passar la COVID de manera més greu, van requerir d'hospitalització durant la fase aguda de la malaltia (Grup COVID greu).

Els participants que van patir la malaltia han estat reclutats a través del CST en el marc del projecte NAUTILUS (veure Introducció per més informació del projecte), mentre que els participants del grup control són persones conegudes de gent involucrada en l'estudi, és a dir, familiars i/o coneguts dels investigadors o d'altres participants. Per altra banda, per tal d'incrementar el nombre de participants controls, es van penjar anuncis al CD6 per captar a més participants.

A continuació es presenten els criteris d'exclusió i inclusió del projecte NAUTILUS i per a la participació en l'estudi de motilitat ocular i resposta pupil·lar.

- Criteris d'inclusió general:
  - Majors de 18 anys
  - Diagnòstic confirmat de COVID-19 i amb continuació de signes o símptomes després de la seva recuperació.
  - Alta mèdica
  - Els participants control no poden haver passat la COVID-19.
  
- Criteris d'exclusió generals:
  - Símptomes de deliri.
  - Diagnòstic d'un trastorn psiquiàtric, neurològic o desenvolupament de patologies sistèmiques que causen dèficits cognitius abans d'haver passat la COVID-19.
  - Alteracions motores sensorials que impedeixin l'examen neuropsicològic.

En relació amb l'*eye tracker*:

- AV amb correcció habitual major o igual a 0,6 decimal en VP.
- Absència de patologies que comporten pèrdua de transparència dels medis oculars.
- Possessió de fixació central.

### 4.2 MATERIAL

Per dur a terme aquest estudi, el CD6 ha desenvolupat un sistema basat en *eye tracking* per enregistrar els moviments oculars i la resposta pupil·lar dels participants.

L'*eye tracking* ens ofereix un mètode objectiu, no invasiu i no verbal des del punt de vista cognitiu, per avaluar l'estat de la malaltia en pacients amb dèficits cognitius [57]. L'*eye tracking* es basa en l'enregistrament dels moviments oculars mitjançant una càmera i una font de llum infraroja, que ens proporciona informació de manera ràpida i precisa de la posició dels ulls.



En aquest estudi s'utilitza l'EyeLink 1000 Plus, fabricat i comercialitzat per SR Research Ltd. És l'*eye tracker* basat en vídeo més precís i exacte disponible actualment, capaç de proporcionar dades dels moviments oculars a una freqüència de fins a 2000Hz monocularment, i de 1000 Hz binocularment [58]. L'enregistrament dels moviments oculars es duu a terme mitjançant la detecció, per una banda, de la pupil·la en les imatges captades per la càmera digital i, per l'altra, del reflex sobre la primera superfície de la còrnia (primera imatge de Purkinje) d'una matriu de LEDs de llum infraroja. Amb les coordenades, tant de la pupil·la com del reflex corneal, el software de l'EyeLink calcula la posició dels ulls a temps real. El sistema desenvolupat pel CD6 està format per dos ordinadors, un encarregat del control de l'*eye tracker*, i l'altre per controlar la presentació de les tasques visuals; dues pantalles, una per la configuració de l'*eye tracker*, que a més ens mostra el moviment dels ulls durant la realització de la prova, i una altra que mostra les diferents tasques visuals a realitzar, situada a 60cm del participant; una càmera digital; una matriu de LEDs infrarojos; un micròfon per gravar la veu dels participants; una mentonera; dues peces de plàstic en forma de T, una per avaluar les vergències, i l'altre per a la resposta pupil·lar; un LED de llum blanca; i una estructura motoritzada amb un raïl, situada entre la mentonera i la pantalla que mostra les tasques, que serveix per apropar i allunyar la peça en forma de T que s'utilitza per a la mesura de les vergències (Fig.3 i Fig.4).

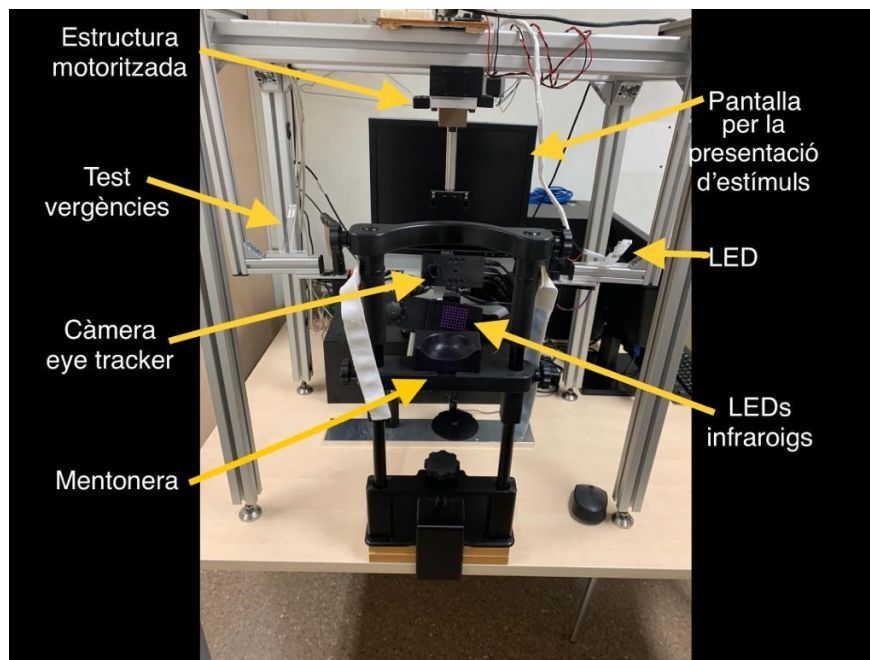


Figura 3: Eye tracker i la seva estructura

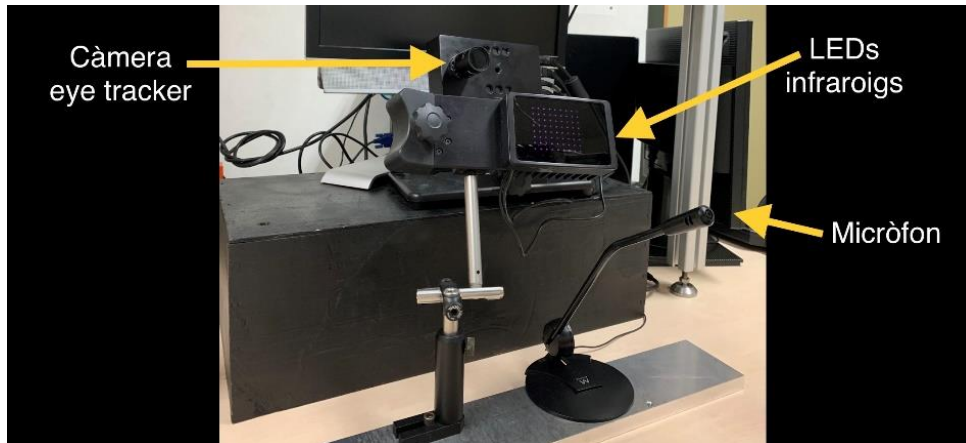


Figura 4: Càmera, LEDs i micròfon de l'EyeLink 1000 Plus

Tot el procés es controla per Matlab, una plataforma de programació i càlcul numèric. El codi de Matlab, desenvolupat també al CD6, s'encarrega de la presentació d'estímuls i la sincronització amb l'*eye tracker*, del moviment motoritzat del test de vergències i d'encendre el LED per la prova d'avaluació de la resposta pupil·lar. També marca l'inici del calibratge, de l'enregistrament i l'inici i el final de cada prova. Matlab envia un missatge que l'*eye tracker* emmagatzema per poder fer el processament individual de cada prova posteriorment.

### 4.3 PROTOCOL DE MESURA

Per dur a terme l'enregistrament descrit en l'apartat anterior s'han tingut en compte dos aspectes importants per obtenir una correcta realització de les proves amb l'*eye tracker*.

- a) Avaluació optomètrica
- b) Calibratge de l'*eye tracker*

#### 4.3.1 AVALUACIÓ OPTOMÈTRICA

L'objectiu és assegurar-se de què el participant té una visió adequada i que podrà veure correctament els estímuls que es presentaran a la pantalla durant l'enregistrament amb l'*eye tracker*. Per això es realitza una avaluació optomètrica prèvia. Els tests optomètrics són realitzats en visió propera (VP) i amb la correcció habitual del participant i inclouen els següents tests (Fig. 5):

- Agudeses visual
- Sensibilitat al contrast amb el test VCTS (*Vistech Contrast Test System*)
- Visió del color amb Ishihara per detectar defectes vermell-verd, i el test Lanthony per detectar defectes blau-groc
- Visió estereoscòpica amb Random Dot 2
- Cover Test (CT)
- Distància interpupil·lar
- Diàmetre pupil·lar



Figura 5: Material per l'avaluació optomètrica

#### 4.3.2 CALIBRATGE DE L'EYE TRACKER

Abans d'iniciar l'enregistrament dels moviments oculars amb el sistema descrit anteriorment (*eye tracker*) s'han seguit els passos següents:

1. El participant es col·loca correctament a la mentonera, recolzant la barbeta i el front.
2. S'enfoca la càmera de manera que hi hagi una imatge nítida dels ulls.
3. S'assegura que la pupil·la i els reflexes corneals es detecten correctament amb la càmera. En el cas que no els detecti, es poden modificar els criteris de detecció manualment tant de la pupil·la com dels reflexes corneals (Fig. 6).

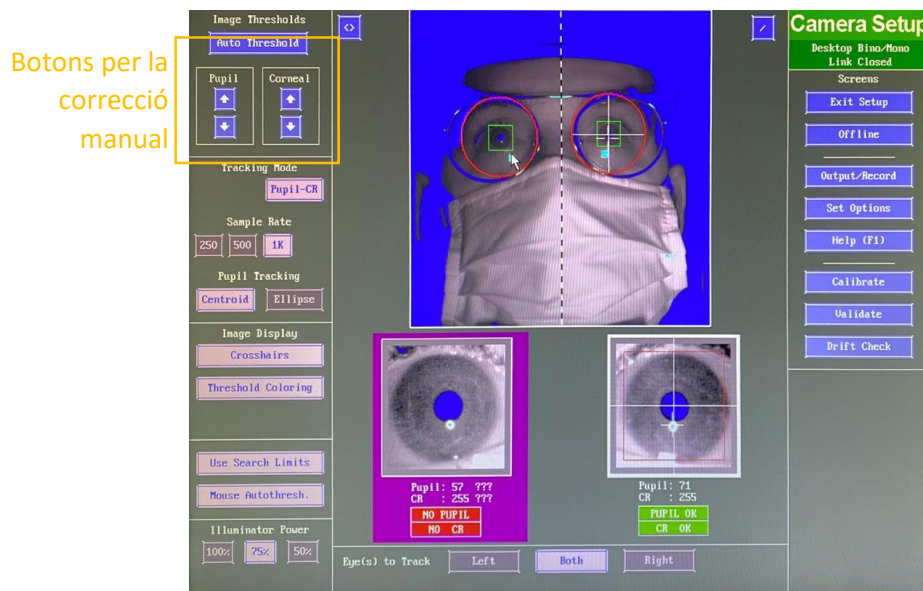


Figura 6: Detecció de la pupil·la

La detecció de pupil·la i còrnia s'executa mitjançant un processament d'imatge dins del propi software de l'EyeLink. La imatge enregistrada és en blanc i negre i el valor dels píxels van de 0 a 255, on 0 és el negre i el 255 correspon al blanc. Les zones més fosques de la imatge, on el valor

dels píxels està per sota del llindar de detecció de pupil·la, les marca en color blau elèctric que es veu, per exemple, al fons del participant o en la pupil·la. Variant aquest llindar de forma manual amb els botons marcats a la figura 6 (Pupil) s'assegura que la totalitat de la pupil·la és detectada correctament.

Per detectar la pupil·la dins de la imatge, es comprova quins píxels tenen un valor més baix que el llindar (és a dir; si son suficientment foscos). Si és així, son detectats com a part de la pupil·la. Aquest llindar es pot modificar manualment amb el botó *PUPIL*. (Fig.6)

És molt important establir el llindar manualment en persones amb ulls foscos, ja que es podria detectar l'iris com a pupil·la, la qual cosa portarà a un error de calibratge, perquè es detectarà una pupil·la massa gran o l'*eye tracker* agafarà dades errònies. Passa el mateix amb el maquillatge, si la persona porta rímel les pestanyes es poden detectar com si fos la pupil·la, i les dades que s'obtenen podrien no ser les correctes.

En el cas que el llindar sigui massa baix (Fig. 7a), només es detectarà la part central de la pupil·la degut a que és més fosca que la resta de la pupil·la i no obtindrà tota la informació necessària o directament pot no detectar-la en absolut. En cas contrari (figura 7b), el llindar és tant alt que detecta la pupil·la sencera i gran part de l'iris. Per tant, la informació que s'obté és més de la necessària i el resultats es veuran alterats.

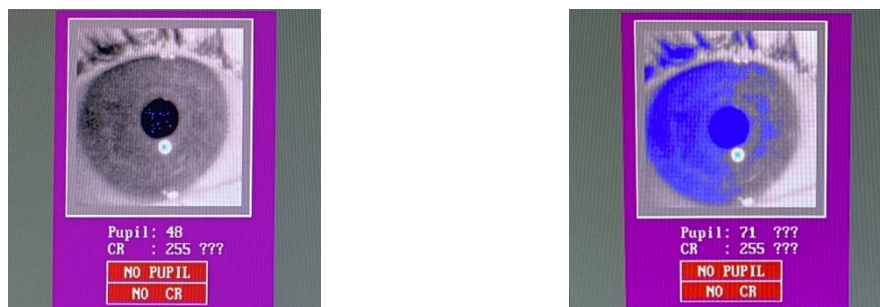


Figura 7: (a) En blau es marquen els píxels que estan per sota del llindar (48). Detecció incorrecta de la pupil·la, llindar massa baix. (b) En blau es marquen els píxels que estan per sota del llindar (71). Detecció incorrecta de la pupil·la, llindar massa alt

De la mateixa manera que els valors més foscos es marquen amb blau elèctric, els píxels més clars (de valors propers a 255), es marquen en blau cel. Per exemple, el reflex de les ulleres o la primera imatge de Purkinje deguda al reflex corneal de la matriu de LEDs de l'*eye tracker*.

El botó *CORNEAL* (Fig.6) ajuda a modificar el llindar de color blanc. En el cas que el llindar sigui molt baix (Fig. 8) es detecten les zones més clares de la imatge com a possibles reflexes corneals. La zona més clara correspon al reflex corneal, per tant, el software estableix un llindar en els valors més alts de l'escala de grisos. Si el valor del píxel és més alt que el llindar, el detectarà com a part d'aquest reflex.

S'ha de tenir en compte aquest calibratge en persones que fan la prova amb ulleres, ja que si el llindar és massa baix es detectaran més reflexes a part del que interessa pels moviments oculars i el calibratge no es podrà dur a terme.

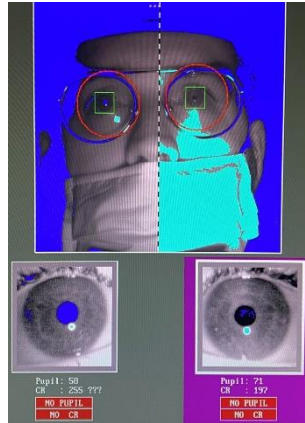


Figura 8: Llindar corneal massa baix, el software detecta la mascareta i els reflexos a la pell per sobre del llindar.

Un cop la detecció de la pupil·la i el reflex corneal és satisfactori s'inicia el calibratge. Durant aquesta es presenten en la pantalla 9 punts, d'un en un, en les posicions principals de mirada que el participant ha de mirar. La càmera i el software han de ser capaços també de detectar la pupil·la i el reflex corneal en les posicions més extremes (Fig. 9).

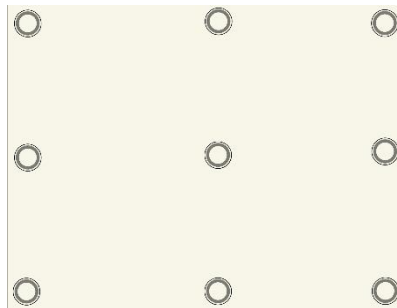


Figura 9: Pantalla de calibració

Un cop la posició de mirada és detectada de manera correcta en les 9 posicions el calibratge queda completat i es passa a la validació d'aquest. Durant la validació es tornen a mostrar els punts en les mateixes posicions de mirada, però en aquest cas el software avalua si el calibratge és bo.

### 4.3.3 TASQUES VISUALS

Un cop l'*eye tracker* està calibrat i ajustat al pacient, es procedeix amb l'enregistrament els moviments oculars i la resposta pupil·lar amb les tasques presentades a la pantalla que es descriuen a continuació.

#### 4.3.1.1 AVALUACIÓ DELS MOVIMENTS OCULARS

1. Moviments sacàdics
  - a. Overlap Posner
  - b. Overlap
  - c. Gap
2. Fixació visual
3. Moviments de seguiment
4. Test TMT (*Trail Making Test*)

- a. Números
  - b. Números i lletres
5. Vergències

1. MOVIMENTS SACÀDICS

Es poden avaluar amb diferents mètodes, en aquest cas s'han avaluat com es descriu a continuació.

a) PARADIGMA OVERLAP POSNER

En aquesta tasca es presenta un estímul de color blau en el centre de la pantalla blanca on el participant ha de fixar la mirada. A continuació apareix en la pantalla una fletxa negra que indica la posició on apareixerà el nou estímul perifèric (estímul circular de color vermell). L'estímul perifèric apareixerà abans de que l'estímul blau desaparegui, coincident així durant uns mil·lisegons ambdós estímuls a la vegada (Fig.10).

Es demana al participant que es fixi en l'estímul de color blau, però que en el moment que aparegui l'estímul vermell, sense moure el cap, canviï la fixació el més ràpid que pugui.

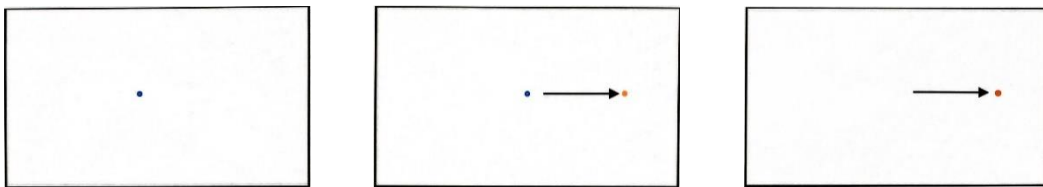


Figura 10: Prova Overlap posner

b) PARADIGMA OVERLAP

En aquest cas, la presentació dels estímuls és la mateixa que en el paradigma overlap posner descrit anteriorment. La diferència es troba en que no apareix la fletxa negra indicant cap a on sortirà aquest segon estímul (Fig.11).

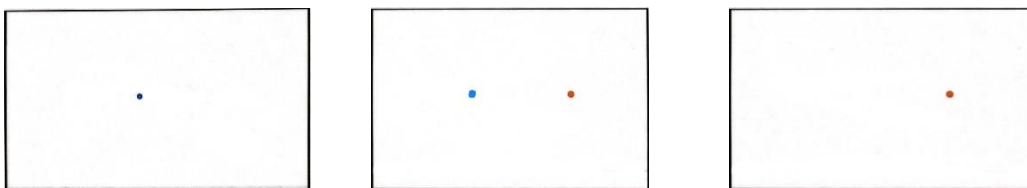


Figura 11: Prova Overlap

c) PARADIGMA GAP

Paradigma molt semblant als anteriors, però ara, l'estímul central blau desapareix abans que aparegui l'estímul perifèric vermell. No hi ha cap superposició dels estímuls (Fig. 12).

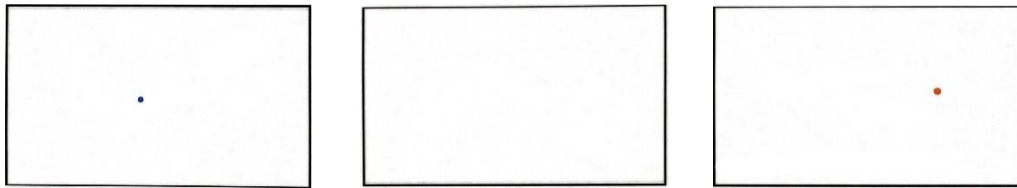


Figura 12: Prova Gap

Cada tasca es repeteix per avaluar pro-sacades i anti-sacades. La presentació dels estímuls és la mateixa, només canvia la instrucció que se li dona al participant.

En el cas dels moviments pro-sacàdics es demana al participant que es fixi en l'estímul blau i, quan aparegui l'estímul vermell, realitzi el moviment sacàdic per fixar la mirada en aquest segon estímul (sacada) (Fig. 13).

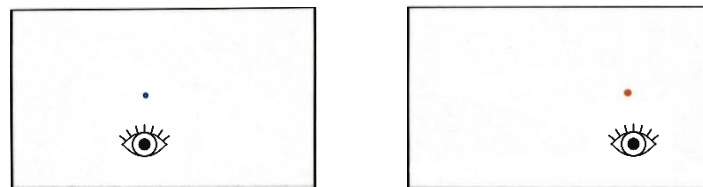


Figura 13: Moviment sacàdic

Es parla de moviments anti-sacàdics quan es canvia la posició de fixació i es mira en la direcció contrària d'on normalment ho faríem. Es demana al participant que miri fixament l'estímul blau, però quan surti l'estímul vermell dirigeixi la mirada cap al costat oposat d'aquest (anti-sacada) (Fig. 14).

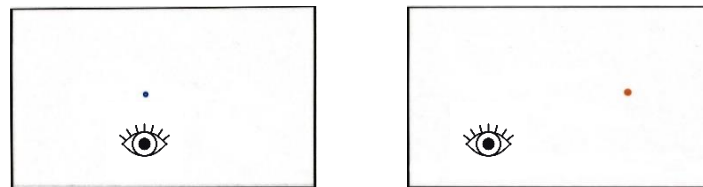


Figura 14: Moviment anti-sacàdic

## 2. FIXACIÓ VISUAL

En el centre de la pantalla blanca es presenta una creu estàtica de color i s'indica al participant que mantingui la fixació en aquest estímul visual.

Durant la prova apareixen, de forma aleatòria i en diferents punts de la pantalla, estímuls perifèrics circulars de color blau. Aquests van sortint cada 1,4 segons i es mantenen durant 0,2 segons. El que ha de fer el participant és evitar fixar la mirada en ells i mantenir-la constant en la creu central (Fig.15).

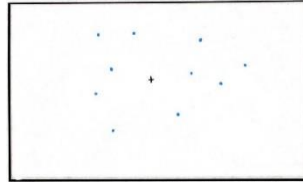


Figura 15: Prova de fixació

### 3. MOVIMENTS DE SEGUIMENT

Aquesta prova consisteix en seguir de forma binocular un estímul circular que es mou per la pantalla blanca.

El primer moviment segueix una trajectòria sinusoidal començant des del centre de la pantalla, l'estímul es mou cap a la dreta, al final de la pantalla canvia de direcció i es dirigeix cap a l'esquerra. Finalment arriba un altre cop al centre.

Quan es completa el moviment sinusoidal, l'estímul segueix en moviment però aquest cop el recorregut que fa és en forma de creu. Comença per un moviment horitzontal (dreta-esquerra), un cop arriba al centre canvia la direcció i es mou en vertical (amunt-avall) (Fig.16).

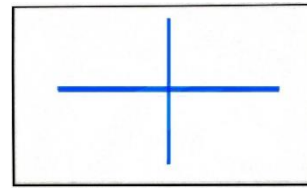
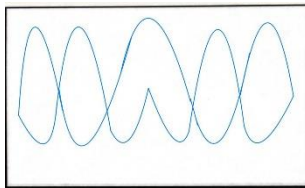


Figura 16: (a) Moviment sinusoidal (b) Moviment rectilini en forma de creu

### 4. TMT

El *Trail Making Test* és un test utilitzat en la neuropsicologia que proporciona informació sobre la cerca visual, l'exploració, la velocitat de processament, la flexibilitat mental i les funcions executives [59]. Aquest consisteix en dues parts, una formada només per números (TMT-A) i l'altre, per números i lletres (TMT-B). El que ha de fer el participant és buscar-los i encerclar-los en ordre correlatiu sense aixecar el llapis del paper, de manera que tots quedin connectats.

En el present estudi el participant els ha de buscar amb la mirada i dir-los en veu alta. El que es vol avaluar és la rapidesa i la precisió dels moviments oculars durant aquesta tasca.

#### TMT-A

Es presenten els números de l'1 al 8 i el participant els ha de buscar de manera ascendent mentre els diu en veu alta. Un cop realitzat, la tasca es complica i apareixen els números de l'1 fins al 25 (Fig.17).



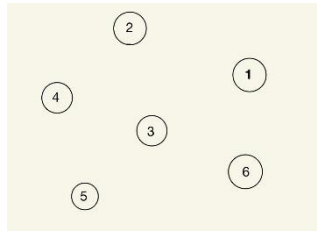


Figura 17: TMT-A

### TMT-B

En la segona part es barregen números i lletres, on el participant ha fer el mateix procediment però seguint l'ordre numèric i alfabètic a la vegada (ex. 1-A-2-B-3-C...). Primer sortiran els números de l'1 al 4, amb les lletres de l'A a la D. A continuació, un cop ens assegurem que ho ha entès, es mostren en la pantalla els números de l'1 al 13 i les lletres de l'A a la K (Fig.18).

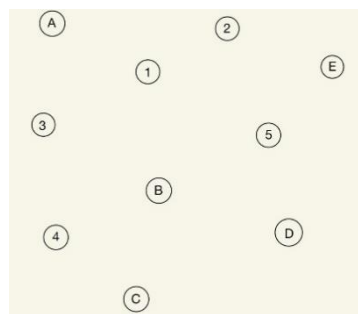


Figura 18: TMT-B

### 5. VERGÈNCIES

Aquesta tasca ens permet avaluar la divergència i la convergència. A una distància de 2,8 cm es col·loca un estímul visual, en aquest cas és un test en forma de creu que va enganxat en una de les peces de plàstic explicades en l'apartat de material. Amb l'estructura motoritzada, aquesta s'allunya 45 cm, i a continuació, es torna a aproximar (Fig.19).

El que es demana al participant és que segueixi la creu tota l'estona amb la mirada.

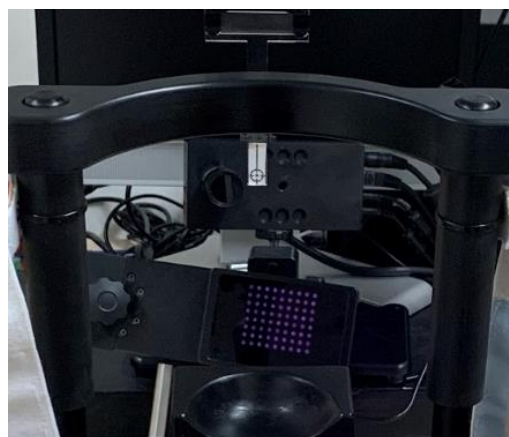


Figura 19: Estímul per les vergències

#### 4.3.1.2 RESPOSTA PUPIL·LAR

Aquesta és la tasca relacionada amb l'objectiu principal d'aquest treball ja que ens permet l'avaluació de la resposta pupil·lar. En aquesta tasca es presenta un estímul visual en la pantalla amb fons negre, al contrari que en els moviments oculars on el fons de la pantalla era de color blanc. L'estímul presentat és una creu blanca que es mostra en el centre de la pantalla, i s'indica al participant que ha de mantenir la fixació en la creu durant tota la prova fins que desaparegui (Fig.20). Un cop la creu desapareix finalitza la tasca així com també tota la bateria de mesures d'*eye tracking*.

Abans d'iniciar la tasca es col·loca un LED de color blanc davant dels ulls del participant. Aquest es manté apagat durant els primers 30 segons, a continuació el LED, s'encén 5 segons i es torna a apagar durant 45 segons més. Durant aquest període l'*eye tracker* obté mesures de la mida de les pupil·les dels dos ulls a partir de les imatges captades.

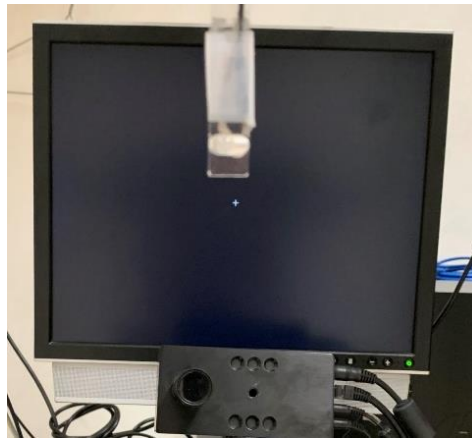


Figura 20: Tasca resposta pupil·lar amb LED blanc

## 5. RESULTATS

A continuació es mostren els resultats obtinguts en aquesta part de l'estudi. Sempre separant els 67 participants en tres grups:

- Grup Control (14 participants): Participants que no han patit la COVID-19.
- Grup COVID lleu (38 participants): Participants que han superat la COVID-19 i no van requerir hospitalització i han estat diagnosticats amb COVID persistent.
- Grup COVID greu (15 participants): Participants que han superat la COVID-19 però que van necessitar hospitalització durant la fase aguda de la malaltia i han estat diagnosticats amb COVID persistent.

Abans d'analitzar els resultats es van comparar les edats dels participants entre els tres grups, ja que com s'ha comentat anteriorment, la mida de la pupil·la pot variar depenent l'edat i, els resultats obtinguts es podrien veure afectats. La taula 1 que es presenta a continuació proporciona l'edat mitjana de cada grup, i es pot apreciar que no existeixen diferències importants en les edats mitjanes dels tres grups de participants.

	Grup Control	Grup COVID lleu	Grup COVID greu
<b>Edat</b>	46,2 ± 8 anys	48,5 ± 6 anys	48,5 ± 6 anys
<b>Edat mínima</b>	25 anys	32 anys	33 anys
<b>Edat màxima</b>	58 anys	64 anys	56 anys

Taula 1: Mitjana i desviació estàndard de l'edat dels participants separats per grups

### 5.1 PROVES OPTOMÈTRIQUES

En la taula 2 es presenten els resultats de les proves optomètriques realitzades abans d'enregistrar els moviments oculars i la resposta pupil·lar amb l'*eye tracker*. Es pot observar que el diàmetre pupil·lar es pràcticament el mateix en els tres grups, amb variacions gairebé inexistents de 0,1 mm. En relació amb l'agudesia visual en visió propera les mitjanes volten la unitat en els tres grups. On si hi ha diferències més significatives és en el test d'estereopsi, que com es pot observar, aquesta és menor en els grups amb COVID-19 persistent.

	Grup Control	Grup COVID lleu	Grup COVID greu
<b>Ø Pupil·lar (mm)</b>	3,9 ± 0,57	4,1 ± 0,58	3,8 ± 0,68
<b>AV VP</b>	0,98 ± 0,15	0,93 ± 0,12	0,96 ± 0,07
<b>Estereopsi</b>	31,66 ± 23,38"	65,72 ± 69,67"	67,46 ± 32"

Taula 2: Proves optomètriques

La taula 3 mostra el nombre de participants que han tingut algun error en les proves amb les que s'ha avaluat la visió del color. Com s'observa, cap participant del grup Control s'ha equivocat, en canvi, dels participants amb COVID-19 persistent si hi ha hagut equivocacions, sobretot en el test d'Ishihara, amb un total de 12 participants del grup COVID lleu i 2 del grup COVID greu que no han acertat alguns números.

Encara i així, els errors trobats no indiquen cap anomalia en la visió del color, per tant, en cap grup aquesta s'ha vist alterada.

Visió del color	Grup Control	Grup COVID lleu	Grup COVID greu
	Normal	Normal	Normal
<b>Error en Ishihara</b>	0 participants	12 participants	2 participants
<b>Error en Lanthony</b>	0 participants	1 participant	0 participants

Taula 3: Visió del color i participants que han donat algun error en les proves avaluades

En la següent taula (taula 4) es mostren les mitjanes i desviacions estàndard, per columnes, en la prova de sensibilitat al contrast de cada grup.

	Grup Control	Grup COVID lleu	Grup COVID greu
<b>A (1,5)</b>	5,07 ± 0,26	4,83 ± 0,37	5 ± 0,41
<b>B (3)</b>	6,20 ± 0,68	5,91 ± 0,83	6,07 ± 0,86
<b>C (6)</b>	5,53 ± 0,92	4,59 ± 1,66	4,84 ± 0,90
<b>D (12)</b>	5,07 ± 1,53	4,46 ± 1,12	4,31 ± 1,13
<b>E (18)</b>	4,07 ± 1,87	3,73 ± 1,54	3,30 ± 1,80

Taula 4: Resultats de la sensibilitat al contrast (mitjanes i desviació estàndard)

En la Fig.21 hi ha representades les mitjanes i les desviacions estàndards de la prova de sensibilitat al contrast. On el color blau representa el grup Control, el taronja el grup de COVID lleu i el gris el grup COVID greu. Mitjançant aquesta figura, s'observa que la sensibilitat al contrast es semblant per als tres grups de participants, ja que no s'aprecien diferències entre grups per a les diferents freqüències espacials.

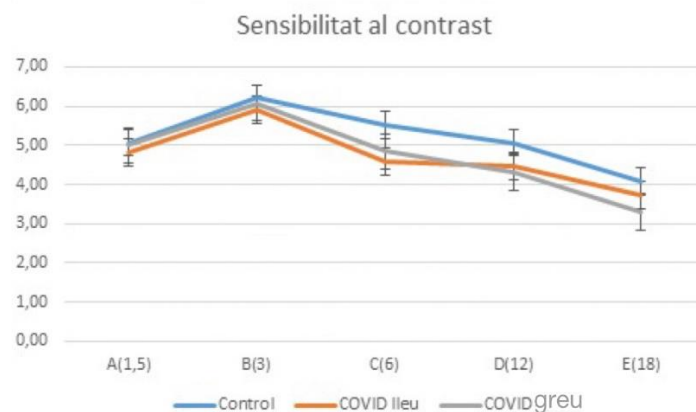


Figura 21: Gràfica de les mitjanes i desviació estàndard de la prova de sensibilitat al contrast

## 5.2 RESPOSTA PUPIL·LAR

El que s'ha estudiat en aquest treball ha sigut el temps que transcorre des que el LED s'encén fins que la pupil·la fa la seva màxima miosis i el canvi en la mida pupil·lar durant la miosis i durant la midriasi posterior a que s'apagui el LED. A continuació es presenten els resultats de cadascun d'aquests paràmetres.

En la Fig.22 es mostra el la variació de la mida de la pupil·la d'un participant que va passar la COVID-19. La línia blava representa el diàmetre de la pupil·la i els canvis de mida que realitza durant la prova, sent el número 1 la màxima midriasi que s'assoleix abans que el LED s'encengui i un cop aquesta s'apaga. La línia vermella ens mostra el moment on el LED s'encén, la vermella el

moment de màxima miosis, la línia taronja és la mida de la pupil·la 1 segons abans de que s'encengui el LED.

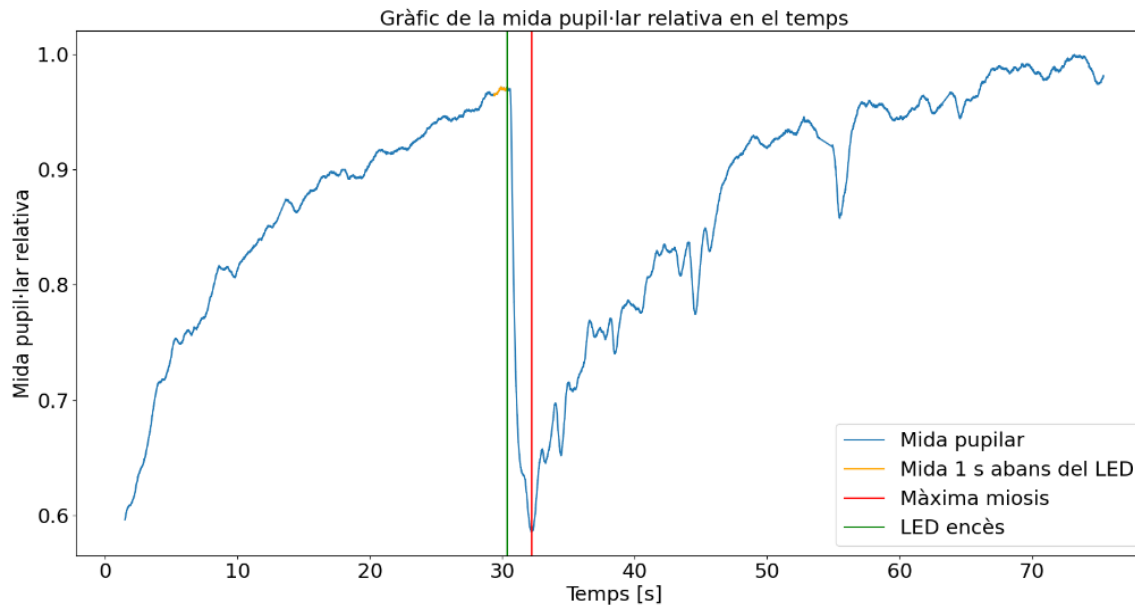


Fig 22: Representació gràfica del temps que triga la pupil·la, d'un pacinet que va passar la COVID-19 de forma lleu, en arribar a la màxima miosis un cop s'encèn el LED.

La miosis és calculada de la següent manera:

$$Miosis = \frac{\text{mida mitjana 1s abans de que s'encengui el LED} - \text{màxima miosis}}{\text{mida mitjana 1s abans que s'encengui el LED}}$$

En el següent gràfic, Fig 23, es representen les mateixes dades que en el gràfic anterior, la línia blava ens mostra la pupil·la i els canvis de mida que presenta durant la prova, la línia vermella el moment de màxima miosis, i, en aquest cas la línia taronja és la mida de la pupil·la un segon abans del final de la prova. El creixement de la pupil·la es calcula desde la màxima miosis fins a la mitjana de la mida pupil·lar 1 segon abans de que la prova finalitzi.

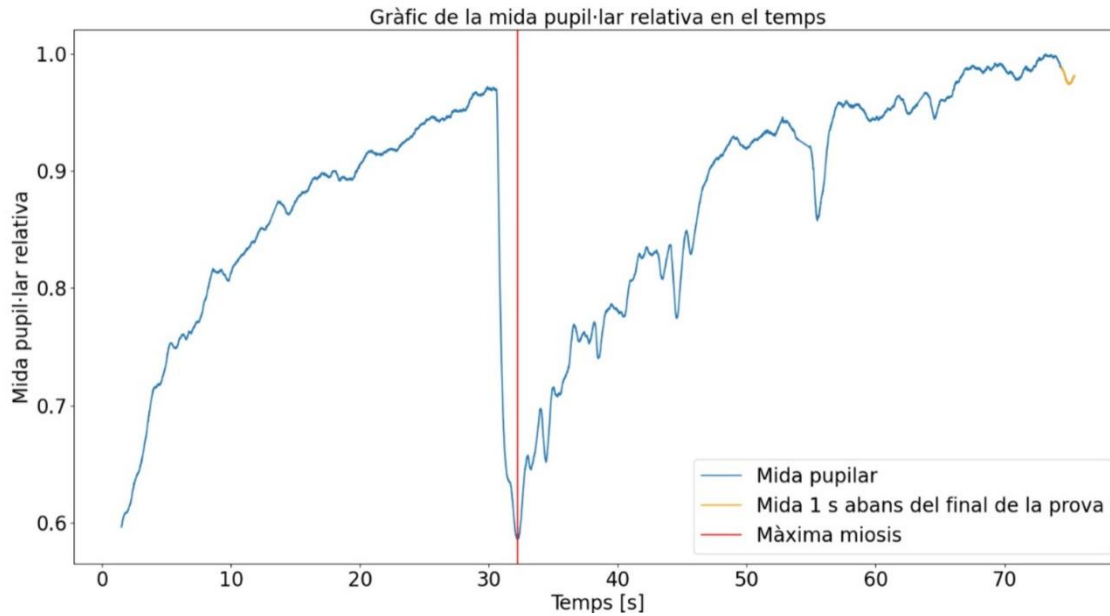


Figura 23: Representació gràfica del canvi de mida pupil·lar d'un pacient fins a 1 segons abans de finalitzar la prova

La midriasi és calculada de la següent manera:

$$Midriasi = \frac{\text{mida mitjana 1s abans de finalitzar la prova} - \text{mid miòsis}}{\text{mida mitjana 1s abans de finalitzar la prova}}$$

En la taula 5 s'observen les mitjanes i desviacions estàndards per grups, del temps que la pupil·la triga a arribar a la miòsis màxima des que s'encén el LED, la reducció de la mida pupil·lar obtinguda durant aquell període i el l'augment de la mida pupil·lar que es dona un cop el LED s'apaga.

	Control	COVID lleu	COVID greu
<b>Temps miòsi (ms)</b>	31,67 ± 0,27	32,02 ± 1,17	33,35 ± 4,90
<b>Reducció pupil·la (mm)</b>	0,44 ± 0,15	0,50 ± 0,16	0,33 ± 0,25
<b>Augment pupil·la (mm)</b>	0,45 ± 0,21	0,46 ± 0,18	0,30 ± 0,13

Taula 5: Resultats (mitjanes i desviació estàndard) de les proves avaluades: durada de la miòsi, reducció i augment pupil·lar

Com es mostra en la taula 5, la reacció pupil·lar en els tres grups és molt semblant, la diferència no arriba a 2 segons. Per altre banda, tant en la reducció com en l'augment pupil·lar si que s'han observat diferències, sent el grup COVID lleu el que més varia la seva mida pupil·lar, seguit del grup Control i per últim el grup COVID greu, que és el que menys reducció pupil·lar té, raó per la qual, també és el grup amb menys augment pupil·lar un cop el LED s'encén.

En els següents gràfics (Fig. 24, Fig.25 i Fig.26) es troben representades les dades de la taula 4 mitjançant un diagrama de caixes. Cada diagrama representa un grup: grup Control en blau, grup COVID lleu en taronja i grup COVID greu en gris.

Per a cada grup hi ha una caixa, la qual representa el 50% de les dades centrals, la línia que hi ha dins representa la mediana, i la "x" la mitjana. Com es veu, al costat de cada caixa es dibuixen unes línies que arriben fins a les dades més allunyades, sense tenir en compte els valors atípics, que són aquells que són molt diferents de la resta de les dades.

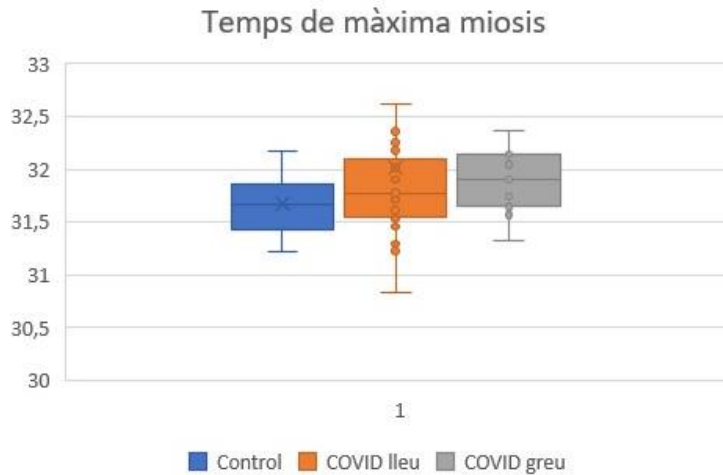


Figura 24: Gràfica per grups de les mitjanes i desviacions estàndards del temps que triga la pupil·la en iniciar la miosis un cop s'encén el LED

Com es pot observar en la Fig.24, en l'eix "y" trobem el temps que triga la pupil·la en arribar a la seva màxima miosis, que varia depenent el grup, així el grup Control el més ràpid i el grup COVID greu el que més triga.

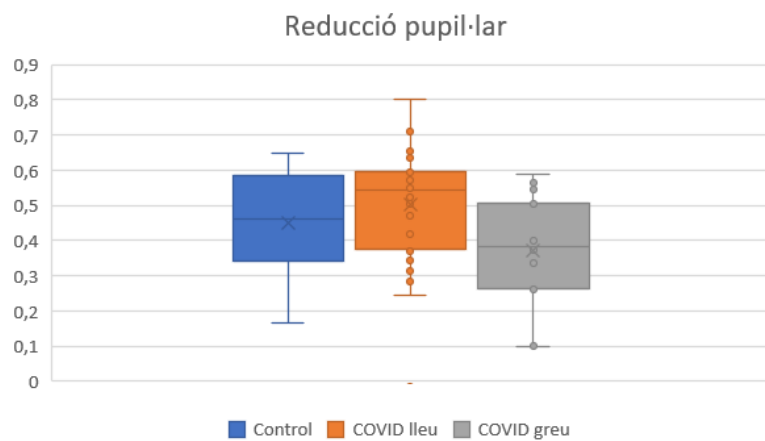


Figura 25: Gràfica per grups de les mitjanes i desviacions estàndards de la màxima reducció pupil·lar

En la Fig.25 es representa de la taula 4, el tant per 1 la reducció pupil·lar que es dona en la màxima miosis. En l'eix "y" es representa la mida, i en l'eix "x" els tres grups. Com s'observa el grup Control i el grup COVID lleu presenten valors similars, mentre que el grup COVID greu presenta una miosis màxima menor.

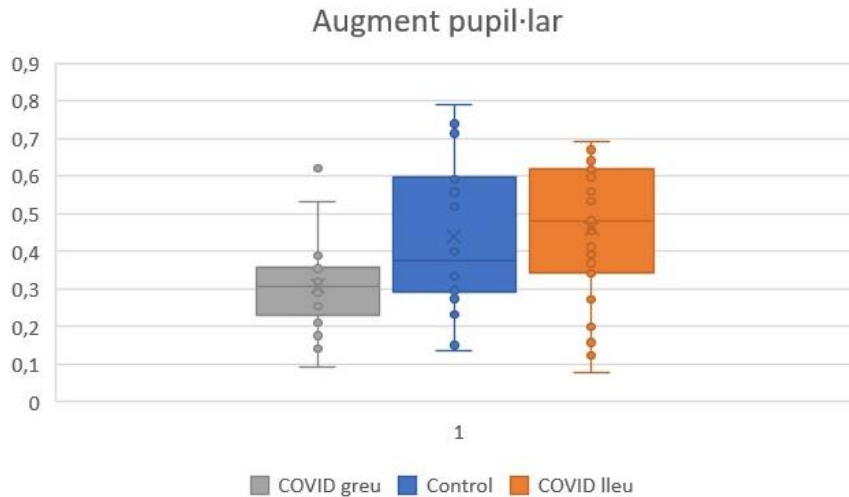


Fig. 26: Gràfica per grups de les mitjanes i desviacions estàndards de l'augment pupil·lar un cop s'apaga el LED

Per altre banda, en la Fig.26 es representa la variació que pateix el diàmetre pupil·lar un cop el LED s'apaga.

Com s'observa, el grup COVID greu és el que menys augment del diàmetre pupil·lar presenta, amb una diferència de 0,15 mm respecte els altres dos grups, on la diferència no arriba al 0,1 mm sent el grup COVID lleu el que més augment presenta.

### 5.3 MOVIMENTS OCULARS

En aquest apartat es mostren els resultats, a nivell qualitatiu, dels moviments oculars de les altres proves realitzades.

En la Fig.27 es representa la resposta a una tasca d'anti-sacada (Anti-sacada Gap) d'un dels participants. En color blau es representa la posició de l'ull dret (UD) i en color vermell la de l'ull esquerre (UE). L'escala de colors també ens indica el temps, i per tant els colors del gràfic són més foscos a mesura que passa el temps: colors més clars (blau o vermell clar) l'inici de la prova i els colors més foscos (blau o vermell fort) al final de la prova. S'observa que a l'inici el participant mira l'estímul que hi ha en el centre de la pantalla (punts blaus i vermells més clars), i quan apareix el segon estímul situat a la dreta de la pantalla (punt vermell), dirigeix la mirada cap al costat oposat, donant lloc a una anti-sacada.

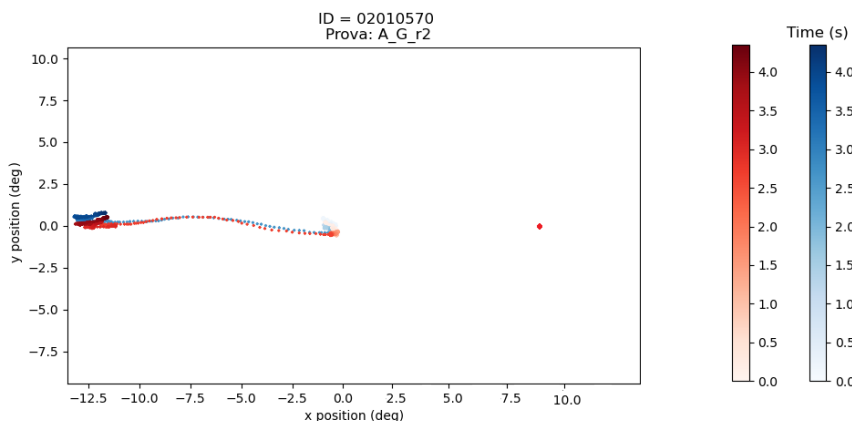




Figura 27: Representació anti-sacada. El color blau representa l'UD, i el color vermell l'UE

La Fig. 28 ens mostra els resultats obtinguts del mateix participant durant la tasca de seguiment. En aquest cas els ulls segueixen un estímul de color blau que és mou per la pantalla de manera sinusoidal i rectilínia. La gràfica representa la posició dels ulls durant el període en el que es realitza la tasca i per tant es representen tant els moviments sinusoidals i rectilinis de l'UD, en color blau, i l'UE en color vermell.

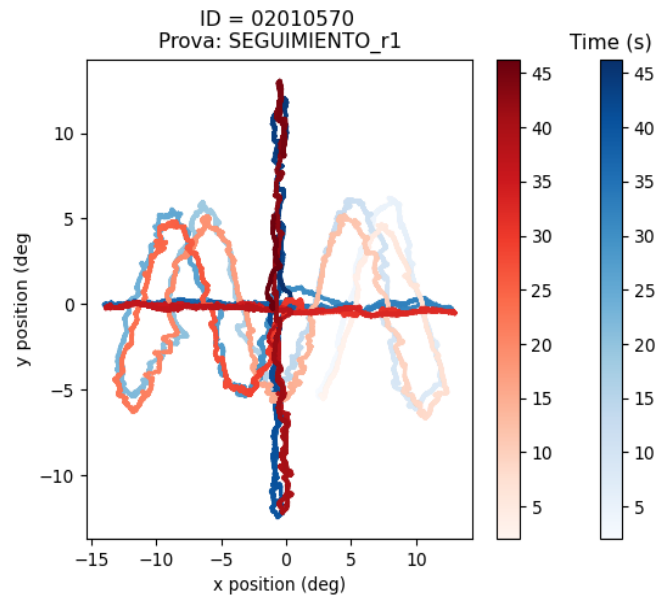


Figura 28: Representació de la prova de seguiment ocular. Color blau UD, i color vermell UE

En la següent Fig. 29, trobem representada la prova de les vergències, on es mostra la convergència i la divergència que fa un dels participants quan l'estímul s'apropa o s'allunya. El color blau representa l'UD i el color vermell l'UE.

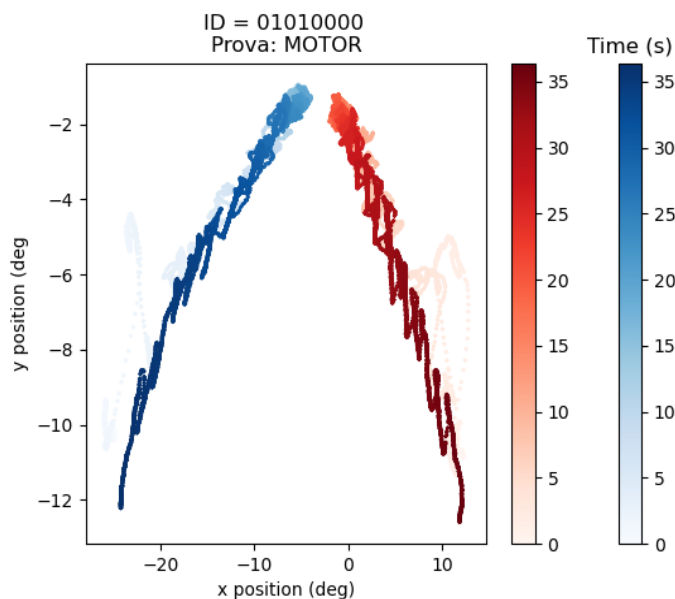


Figura 29: Representació prova de vergències. UD representat amb color blau i UE representat en vermell

En la darrera Fig. 30, surt representada la tasca del TMT-A realitzada per un participant. En aquesta tasca el participant ha de buscar amb la mirada el número consecutiu, començant pel número 1 fins al 25. La gradació del color indica el temps i per tant representa el temps que triga aquest participant en trobar el següent número, sent el color més fosc el mínim temps i el color més clar el màxim.

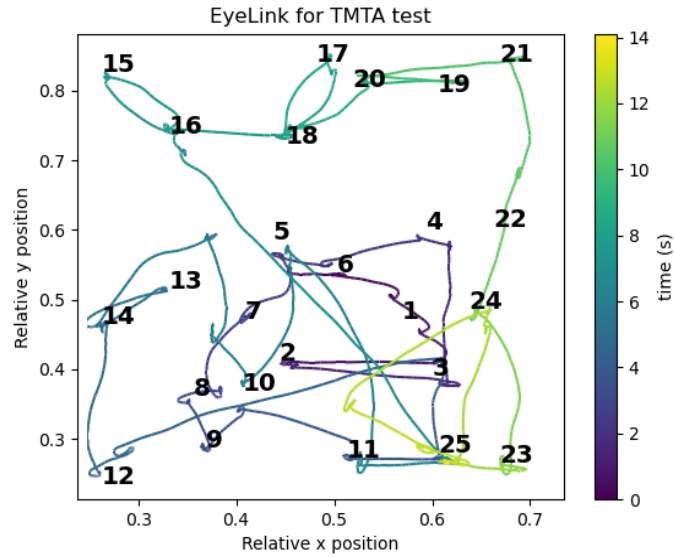


Figura 30: Representació dels moviments oculars en la prova de TMT-A

## 6. DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

La COVID-19 persistent és una patologia molt recent i avui en dia s'està fent molta recerca per arribar a conèixer-la millor. Amb els estudis fets fins ara, s'ha demostrat que una de les possibles afectacions pot ser neurològica [30,38,39,40,41].

L'ull comparteix similituds neurals i vasculars amb el cervell, raó per la qual podria veure's afectat, que justament és el que passa en malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer i el Parkinson.

La pupil·la es pot veure afectada per una gamma àmplia de trastorns, ja que es troba innervada per diferents sistemes com el SNS i el SNP [1,2,42]. Per això, si s'estudia, pot donar informació rellevant sobre l'estat de pacients que pateixen certes malalties neurodegeneratives. En relació amb malalties com l'Alzheimer i el Parkinson, s'ha trobat que el SNP és el que està més afectat [12,22]. Referent a la COVID-19, fins ara s'ha vist que hi ha variació en la velocitat de constricció, sent menor en pacients que han passat la malaltia [44,45].

A partir de diferents estudis trobats, hem volgut analitzar altres paràmetres pupil·lars que encara no s'han estudiat, com el temps que triga la pupil·la a finalitzar la miosi un cop s'encén una font de llum (LED) i la constricció que fa en aquell moment.

Mitjançant la tecnologia d'*eye tracking*, que es considera una eina de diagnòstic eficaç per a la detecció de possibles alteracions en els moviments oculars i la resposta pupil·lar, i l'enregistrament de les dades controlat per Matlab, una plataforma de programació i càlcul numèric, s'han trobat els següents resultats:

- El temps de reacció pupil·lar és molt semblant entre els tres grups, ja que les diferències són mínimes, l'ordre és de menys de 2 segons de diferència. Encara que s'observa que el grup COVID greu té una desviació estàndard més gran que els altres dos grups, indicant així que hi ha més variabilitat en la mostra d'aquest grup.
- En relació amb el diàmetre pupil·lar, la reducció que fa durant la miosis també varia en els tres grups: El grup COVID lleu té una reducció major que el grup Control i el de COVID greu, amb un ordre de diferència entre els dos grups extrems de 0,15 mm.
- Per últim, també s'ha observat com l'augment del diàmetre pupil·lar, un cop el LED s'apaga és diferent entre els tres grups. El grup COVID lleu té un augment pupil·lar més gran que els altres dos grups, encara que el grup Control és bastant semblant. En canvi, el grup COVID greu presenta menys augment, amb una diferència de 0,15 mm respecte els altres dos.

Amb els resultats obtinguts s'han trobat algunes diferències entre la resposta pupil·lar dels tres grups, que podrien estar relacionades amb les afectacions neurològiques dels pacients afectats per la COVID-19. Aquestes són més comunes en participants que han estat hospitalitzats que els que han patit la malaltia de manera més lleu, ja que tant en el temps de reacció com en la reducció pupil·lar, el grup COVID greu és el que es veu més alterat.

Els objectius d'aquest treball s'han aconseguit de manera satisfactòria:

1. S'han enregistrat els moviments oculars i la mida pupil·lar amb el sistema d'*eye tracking* desenvolupat al CD6.

2. S'han processat les dades directes de *l'eye tracking* amb els algorismes també desenvolupats al CD6.
3. S'ha creat un *script* amb Matlab per calcular els resultats obtinguts en l'apartat anterior.

Finalment, s'ha pogut determinar que hi ha diferències en la resposta pupil·lar de persones sanes respecte persones que pateixen COVID-19 persistent, i a més, també s'han trobat diferències entre els participants afectats per la COVID-19 que van superar la malaltia de manera lleu i els que van requerir hospitalització.

Per finalitzar, es proposen quatre possibles treballs futurs per seguir amb aquesta investigació:

- Estudiar per què la constricció pupil·lar en encendre el LED és major en participants que van passar la COVID-19 que els participants controls i si l'inici de la miosis segueix aquesta línia.
- Mesurar la dilatació pupil·lar en la tasca del TMT, per saber si els participants controls i els participants amb COVID-19 persistent tenen la mateixa càrrega cognitiva, ja que el diàmetre pupil·lar pot variar depenent l'esforç de concentració que es realitza.
- Estudiar si hi ha relació entre les mesures clíniques, les mesures de la resposta pupil·lar i les característiques dels moviments oculars en pacients amb COVID-19 persistent.
- Mirar si hi ha diferències entre persones amb COVID-19 persistent i altres alteracions cognitives per entendre si l'afectació neurològica que produeix la COVID-19 s'assembla a les ja existent i més conegudes

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. F.E Léon-Sarmiento, G.Prada, C. Guitierrez."Pupila, pupilomoetría y pupilografía". Acta Neurol Colomb 2008;24:188-197
2. Ferencová et al. "Eye Pupil – A window into Central Autonomic Regulation via Emotional/Cognitive Processing" *Physiol. Res.* 70 (Suppl. 4): S669-S682, 2021
3. A.Bianchetti "Medición de diámetro pupilar ocular" Coordinación de Innovación Técnica Gerencia de Sistemas y Telecomunicaciones (GSyT)-ANSES.
4. Kovacs GG. "Concepts and classification of neurodegenerative diseases." *Handb Clin Neurol.* 2017;145:301-307.
5. Fígols, O (2022). "Estudi clínic sobre moviments oculars en pacients sans i amb covid persistent" [Treball Final de Grau, Universitat Politècnica de Catalunya].
6. Tao, L., Wang, Q., Liu, D. et al. "Eye tracking metrics to screen and assess cognitive impairment in patients with neurological disorders". *Neurol Sci* 41, 1697–1704 (2020).
7. Wenk GL. "Neuropathologic changes in Alzheimer's disease". *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 9:7-10. PMID: 12934968.
8. Wu SZ, Masurkar AV and Balcer LJ (2020) "Afferent and Efferent Visual Markers of Alzheimer's Disease: A Review and Update in Early Stage Disease." *Front. Aging Neurosci.* 12:572337.
9. Aldape, M (2021)." Nuevo test diagnostico de la enfermedad de Alzheimer basado en el registro de movimientos oculares" [Treball Final de Màster, Universitat Politècnica de Catalunya]
10. Opwonya, J., Doan, D.N.T., Kim, S.G. et al. "Saccadic Eye Movement in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease": A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 32, 193–227 (2022).
11. Chougule PS, Najjar RP, Finkelstein MT, Kandiah N and Milea D (2019) "Light-Induced Pupillary Responses in Alzheimer's Disease." *Front. Neurol.* 10:360.
12. González, C (2021) "Anàlisi dels moviments oculars en pacients amb covid persistent" [Treball Final de Grau, Universitat Politècnica de Catalunya]
13. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Ophthalmology* Volume 2014, Article ID 658243, 11 pages
14. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. "A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease". *J Med Assoc Thai.* 2011 ;94(6):749-55. PMID: 21696087.

15. Braak H, Braak E. "Pathoanatomy of Parkinson's disease". *J Neurol.* 2000 Apr;247 Suppl 2:II3-10.. PMID: 10991663.
16. Bruna, O., Roig, C., Junqué, C., Vendrell, P., & Grau-Veciana, J. M. (2000). "Relación entre las alteraciones visoespaciales y los parámetros oculomotores en la Enfermedad de Parkinson". *Psicothema*, 12(Número 2), 187–191.
17. Pretegianni E and Optican LM (2017) "Eye Movements in Parkinson's Disease and Inherited Parkinsonian Syndromes." *Front. Neurol.* 8:592.
18. Srivastava, et al.: "Saccadic eye movement in Parkinson's disease." *Indian journal of Ophthalmology* Vol.62 No.5.
19. Moros,D (2013) "Exploración de la función visual en pacientes con enfermedad de Parkinson" [Treball Final de Grau]
20. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease." *Neurol Sci.* 2003 May;24 Suppl 1:S32-4.
21. You, S., Hong, JH. & Yoo, J. "Analysis of pupillometer results according to disease stage in patients with Parkinson's disease". *Sci Rep* 11, 17880 (2021).
22. World Health Organization (WHO), " Coronavirus disease (COVID-19) pandèmic" (2020).
23. World Health Organization (WHO), " Coronavirus disease (COVID-19) Health tòpics" (2020).
24. S. Muralidar, S. Visaga Ambi, S. Sekaran, U. Maheswari Krishnan "The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2", *Biochimie*. Volume 179,2020, Pages 85-100. ISSN 0300-9084,
25. Shuo Su. "Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses" *Review* Volume 24, ISSUE 6, P490-502, 01, 2016. ç
26. Qifang Bi. "Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study" *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 911–19 Published Online April 27, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
27. Ahmad MS, Shaik RA, Ahmad RK, Yusuf M, Khan M, Almutairi AB, Alghuyaythat WKZ, Almutairi SB. "LONG COVID": an insight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Sep;25(17):5561-5577. ç
28. A. López-Sampalo, M.R. Bernal-López, R. Gómez-Huelgas. "Síndrome de COVID-19 persistente". Una revisión narrativa. *Revista Clínica Española*, Volumen 222, Issue 4, 2022. Pages 241-250, ISSN 0014-2565. ç

29. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. “Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID)”: An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 5;18(5):2621. ç PMID: 33807869; PMCID: PMC7967389.
30. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. “Conjunctivitis and COVID-19”: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1413-1414. dçç. Epub 2020 May 22. PMID: 32330304; PMCID: PMC7264785
31. Hu K, Patel J, Swiston C, et al. “Ophthalmomic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19)”. *Stats Pearls*
32. Y. Zhong, K. Wang, Y. Zhu, D. Lyu, Y. Yu, S. Li, K. Yao. “Ocular manifestations in COVID-19 patients”: A systematic review and meta-analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Volume 44, 2021,102191, ISSN 1477-8939,
33. Soltani S, Zandi M, Ahmadi SE, Zarandi B, Hosseini Z, Akhavan Rezayat S, Abyadeh M, Pakzad I, Malekifar P, Pakzad R, Mozhgani SH. “Pooled Prevalence Estimate of Ocular Manifestations in COVID-19 Patients”: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2022 Jan;47(1):2-14. PMID: 35017772; PMCID: PMC8743370.
34. B.A. Quijano-Nieto, C.M. Córdoba-Ortega. “Tonic pupil after COVID-19 infection”. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, Volumen 96, Issue 7, 2021, Pages 353-355, ISSN 2173-5794.
35. Gopal et al. “ Tonic Pupil following COVID-19”. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2021;41:e764–e766
36. Araujo-Silva CA, Marcos AAA, Marinho PM, Branco AMC, Roque A, Romano AC, Matuoka ML, Farah M, Burnier M, Moraes NF, Tierno PFGMM, Schor P, Sakamoto V, Nascimento H, de Sousa W, Belfort R Jr. “Presumed SARS-CoV-2 Viral Particles in the Human Retina of Patients With COVID-19”. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Sep 1;139(9):1015-1021. PMID: 34323931; PMCID: PMC8323055. [48]
37. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Pérez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Fera-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. “Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19”: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32482845; PMCID: PMC7668545.
38. P. Pinna et al. “Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline” *Journal of Neurological Sciences*, Volume 415, 116969, August 15,2020.
39. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, et al. (May 18, 2020) “A Review of Neurological Complications of COVID-19”. *Cureus* 12(5): e8192. doi:10.7759/cureus.8192

40. R. Méndez, V. Balanzá-Martínez, S. C Luperdi, I. Estrada, A. Latorre, P. González-Jiménez, L. Feced, L. Bouzas, K. Yépez, A. Ferrando, D. Hervás, E. Zaldívar, S. Reyes, M. Berk and R. Menéndez. "Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors." *Journal of Internal Medicine* 290 (2020): 621 - 631.
41. Karahan, M., Demirtaş, A.A., Hazar, L. et al. "Autonomic dysfunction detection by an automatic pupillometer as a non-invasive test in patients recovered from COVID-19". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 259, 2821–2826 (2021).
42. Binda, P., Pereverzeva, M., & Murray, S. O. (2013). "Pupil constrictions to photographs of the sun". *Journal of Vision*, 13(6):8, 1–10,.
43. Bitirgen, G., Korkmaz, C., Zamani, A. et al. "Abnormal quantitative pupillary light responses following COVID-19". *Int Ophthalmol* 42, 2847–2854 (2022).
44. Pelak, V.S. "Ocular Motility of Aging and Dementia". *Curr Neurol Neurosci Rep* 10, 440–447 (2010).
45. Y. Ocak, Ozturan, S.G. & Bas, E. "Pupil responses in patients with COVID-19". *Int Ophthalmol* 42, 385–391 (2022).
46. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32.
47. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al., editores. *Neurociencia*. 2ª edición. Sunderland (Massachusetts): Sinauer Associates; 2001. "Tipos de movimientos oculares y sus funciones".
48. Gila, L.; Villanueva, A. Y Cabeza, R.. "Fisiopatología y técnicas de registro de los movimientos oculares". *Anales Sis San Navarra* [online]. 2009, vol.32, suppl.3 [citado 2023-01-01], pp.9-26.
49. Sanchez, D (2022). "Alteraciones de los movimientos oculares en pacientes con Covid-19". [Treball Final de Grau, Universitat Politècnica de Catalunya].
50. Solé Puig M, Puigcerver L, Aznar-Casanova JA, Supèr H. "Difference in visual processing assessed by eye vergence movements". *PLoS One*. 2013 Sep 19;8(9):e72041.. PMID: 24069140; PMCID: PMC3777953.
51. Tao, L., Wang, Q., Liu, D. et al. "Eye tracking metrics to screen and assess cognitive impairment in patients with neurological disorders". *Neurol Sci* 41, 1697–1704 (2020).
52. Pipaón, I. Sáenz, and R. Larumbe. "Programa de enfermedades neurodegenerativas." *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Vol. 24. 2001.



53. Pinna P, Grewal P, Hall JP, Tavarez T, Dafer RM, Garg R, et al. "Neurological manifestations and COVID-19": Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020 ;415.
54. TA, Tenorio EL, et al. "Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients": a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct 1;7(10):875–82.
55. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. "Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China". *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683–90
56. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. "6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital": a cohort study. *The Lancet.* 2021 16;397(10270):220–32.
57. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager JA, et al. "One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome". *Arch Intern Med [Internet].* 2007
58. SR Research, "EyeLink 1000 Plus," 2017.
59. Tombaugh TN. "Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education". *Arch Clin Neuropsychol.* 2004 Mar;19(2):203-14.