

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS INDUSTRIALES



Aplicación de técnicas de *machine learning* para la caracterización fisiopatológica del movimiento ocular

TESIS DOCTORAL

Presentada para optar al título de Doctor por:

Alberto Calvo Córdoba

Máster Universitario en Automática y Robótica

Madrid, 2024



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE
INGENIEROS INDUSTRIALES

Doctorado en Automática y Robótica

Aplicación de técnicas de *machine learning* para la caracterización fisiopatológica del movimiento ocular

TESIS DOCTORAL

Presentada para optar al título de Doctor por:

Alberto Calvo Córdoba

Máster Universitario en Automática y Robótica

Bajo la dirección de:

Dra. Cecilia E. García Cena

Madrid, 2024

Título: Aplicación de técnicas de *machine learning* para la caracterización fisiopatológica del movimiento ocular.

Autor: Alberto Calvo Córdoba

Programa de Doctorado: Doctorado en Automática y Robótica.

Dirección de tesis:

Dra. Cecilia Elisabet García Cena. Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Diseño Industrial, Universidad Politécnica de Madrid. Centro de Automática y Robótica (UPM-CSIC)

Revisores externos:

Tribunal de tesis:

Fecha de defensa:

*A mis padres, hermano,
familia y amigos*

Agradecimientos

En primer lugar, querría agradecer a mi tutora Cecilia todo por lo que hemos pasado estos años, desde las primeras asignaturas de programación que me impartió en el grado hasta la culminación de esta Tesis Doctoral. Su liderazgo, su apoyo incondicional y su amor por la ciencia, han sido los pilares fundamentales que me han guiado a lo largo de esta investigación. Ha sido una gran suerte poder acompañarte en este camino y estoy muy agradecido por todo lo que me has permitido aprender, tanto en lo personal como en lo profesional.

En segundo lugar, agradecer todo el apoyo que he recibido de mi círculo cercano, familia, amigos, compañeros que me han ayudado a avanzar y me han animado en los momentos más difíciles. Además, me gustaría agradecer su participación a todos los profesionales del sector sanitario de los hospitales de referencia a nivel español que han colaborado con nosotros en esta Tesis Doctoral. Sin olvidarme de los voluntarios y pacientes que han permitido la realización de esta investigación gracias a su colaboración en toda la experimentación. Así como al apoyo por parte de la industria por favorecer mi dedicación a esta Tesis Doctoral.

Por último, me gustaría agradecer a todos los profesionales médicos con los que he tenido la oportunidad de trabajar, colaborar y contribuir conjuntamente como parte de un equipo multidisciplinar. A Carmen Lage y Pascual Sánchez Juan, por toda su aportación desde el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander. A Carmina Montoliu y Amparo Urios, por su colaboración desde el Hospital Clínico Universitario de Valencia. A Julián Benito León, por la aportación en referencia al Hospital Universitario 12 de Octubre. Y, por último, a David e Irene Pulido, por toda su colaboración y aporte desde el comienzo de mi Tesis Doctoral. Sin vosotros no se hubiera podido desarrollar esta Tesis Doctoral.

Abstract

With the advancement of modern medicine, people's life expectancy has increased considerably. This has led to the emergence of age-related neurodegenerative diseases that affect people's cognitive abilities. Their diagnosis through imaging tests such as Magnetic Resonance Imaging or other specific tests is highly costly, time consuming and requires highly qualified personnel to interpret the results.

In order to find a simple, affordable and effective methodology for the assessment of cognition and to aid patient diagnosis, and to discriminate which individuals need more detailed analysis, this PhD thesis proposes the use of eye-tracking technology a low-cost and accessible test for the assessment of human neurological abilities.

This methodology is based on an incremental process that begins with the definition of the biomedical and experimental protocols for disease characterisation based on the diagnosis provided by the medical team together with the ocular and cognitive assessment through eye movement tests. Once the tests were recorded, the detection and analysis of the eye movement events were described through a statistical summary of each of the tests. These features form the starting point for machine learning classifiers that discriminate between different groups of recorded participants.

The use of machine learning for mass analysis of medical data has become standardised as one of the major paradigms today where the sample set and the type of algorithm play a key role in the success of the task at hand. In this thesis, several algorithms have been tested and evaluated in order to carry out the discrimination of the different types of participants studied (controls and pathological).

This PhD thesis demonstrates the capacity of eye movement tests to become an essential tool for initial evaluation, or screening, in neurology consultations, allowing objective, simple and low-cost neurological evaluation of the patient through the physiopathological characterisation of the eye movement tests of each disease.

In conclusion, the use of video-oculography as a tool for recording eye movement tests provides an objective, precise, accurate and efficient method for characterising the eye movement of individuals. When a person suffers from a

neurological problem, these tests are a first starting point to aid diagnosis without the need to resort to other more standardised, but much more costly, methods.

Data from 68 controls, 40 patients with a diagnosis of Alzheimer's disease, 46 patients with a diagnosis of frontotemporal dementia in its behavioural variant, 34 patients with a diagnosis of mild cognitive impairment have been used in this PhD thesis. Samples that have been collected by the staff of the neurology services of the Marqués de Valdecilla University Hospital in Santander between May 2018 and March 2019. In addition, 24 samples from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy and 23 cirrhotic patients not showing this neurological damage, collected by the neurology services of the Clinical University Hospital of Valencia between May 2018 and April 2019, have been used. Finally, 38 patients with a long COVID-19 diagnosis registered at the 12 de Octubre University Hospital in Madrid between May and September 2021 have also been used.

All participant data analysed in this PhD thesis were collected according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the hospital's ethical committees and thanks are reiterated to all those involved.

Resumen

Con el avance de la medicina moderna, la esperanza de vida de la población ha aumentado considerablemente. Esto ha provocado la aparición de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad que afectan, entre otras, a las capacidades cognitivas.

Actualmente no se dispone de un *gold standard* para el diagnóstico de varias de estas patologías, siendo éste puramente clínico y basándose en pruebas complementarias que se utilizan principalmente para descartar otras patologías, tales como las pruebas de imagen. Estas pruebas son costosas para el sistema sanitario, consumen tiempo y requieren de personal cualificado para interpretar los resultados.

Con el objetivo de encontrar una metodología simple, accesible y eficaz para la evaluación neurológica, que además asista al profesional sanitario en el proceso de diagnóstico del paciente, ayudándole en la toma de decisiones sobre qué pruebas complementarias serían necesarias; esta tesis doctoral, basándose en la técnica de medición del movimiento ocular, propone un procedimiento para un análisis de dicho movimiento con el fin de dar un diagnóstico probable a través de la utilización de técnicas de inteligencia artificial aplicada a los datos recogidos.

Esta metodología se basa en un proceso incremental que comienza con la definición de los protocolos biomédicos y experimentales para la caracterización de la enfermedad en base al diagnóstico clínico de expertos junto con la evaluación del movimiento ocular. Registradas las pruebas, se extraen las características y se comparan con la base de datos de normalidad. Estas características conforman el punto de partida de los clasificadores de aprendizaje máquina que discriminen entre distintos grupos de participantes registrados.

El uso del aprendizaje máquina para el análisis masivo de datos médicos se ha estandarizado como uno de los grandes paradigmas de la actualidad donde el conjunto muestral y el tipo de algoritmo juegan un papel fundamental en el éxito de la tarea en cuestión. En esta tesis, se han probado diferentes algoritmos de inteligencia artificial con el objetivo de llevar a cabo la discriminación de los diferentes tipos de participantes estudiados (controles y patológicos).

Esta tesis doctoral demuestra el potencial de la técnica empleada para convertirse en una herramienta de cribado clínico inicial para las consultas de neurología.

En conclusión, el uso de la video-oculografía como herramienta para el registro de las pruebas de movimiento ocular es una técnica eficaz para la caracterización del movimiento ocular de las personas.

En esta tesis doctoral se han utilizado los datos de 68 controles, 40 pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, 46 pacientes con diagnóstico de demencia frontotemporal en su variante conductual, 34 pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo leve. Muestras que han sido recogidas por el personal de los servicios de neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander entre mayo 2018 y marzo 2019. Además, se han utilizado 24 muestras de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática y 23 pacientes cirróticos que no muestran este daño neurológico, recogidos por los servicios de neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre mayo de 2018 y abril de 2019. Por último, 38 pacientes con diagnóstico de COVID-19 persistente registrados en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid entre mayo y septiembre de 2021.

Todos los datos de los participantes analizados en esta tesis doctoral fueron recogidos según las directrices de la Declaración de Helsinki y aprobados por los comités éticos de los hospitales donde se han recogido las muestras y se reitera el agradecimiento a todos los involucrados.

Tabla de Contenido

1. Introducción	1
1.1. Motivación de la Tesis Doctoral	1
1.2. Objetivos	2
1.3. Aportaciones	3
1.4. Organización de la Tesis Doctoral	4
2. Estado del arte	7
2.1. El ojo humano	7
2.1.1. El estudio del movimiento ocular	8
2.1.2. Introducción a la anatomía y fisiología del ojo humano.....	10
2.1.3. Los movimientos oculares.....	14
2.1.4. Percepción visual	20
2.2. Medición de movimiento ocular.	22
2.2.1. Técnicas y principios del registro del movimiento ocular.....	23
2.3. Procesamiento y análisis del movimiento ocular.	30
2.3.1. Introducción a las técnicas de análisis del movimiento ocular.....	30
2.3.2. Características oculares	30
2.3.3. Estimación de la línea de visión: la mirada.....	35
2.4. Diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas a través de inteligencia artificial.	37
2.4.1. Alteración de movimientos oculares en enfermedades neurodegenerativas.	39
3. Materiales y métodos	45
3.1. Materiales	45
3.1.1. Descripción del dispositivo de movimiento ocular utilizado en esta Tesis Doctoral.	45
3.1.2. Descripción de los grupos de voluntarios que participaron en las mediciones	46
3.2. Métodos.....	47
3.2.1. Registro y adquisición del movimiento ocular	47
3.2.2. Caracterización del movimiento ocular	61
3.2.3. Algoritmos de clasificación. Asistencia al diagnóstico.....	76
4. Resultados	83
4.1. Resultados de los registros.....	83
4.2. Tratamiento de la base de datos: filtrado y análisis de características.....	85
4.3. Resultados de la clasificación. Modelos	103
4.3.1. Modelo en Demencias.....	103
4.3.2. Modelos para el diagnóstico diferencial en demencias.	120

4.3.3.	Modelo para COVID-19 persistente.....	132
4.3.4.	Modelo para diagnóstico diferencial para COVID-19 persistente y deterioro cognitivo leve.....	135
4.3.5.	Modelo para Encefalopatía hepática mínima	139
5.	Discusión	145
5.1.	El movimiento ocular como herramienta clínica de diagnóstico	145
5.1.1.	Principio técnico de medición	147
5.1.2.	Protocolo de registro.....	148
5.1.3.	Resultado de la medición.....	149
5.1.4.	Número de muestras.....	150
5.1.5.	Tipos de características	151
5.2.	Capacidad diagnóstica del movimiento ocular	152
5.2.1.	Metodología de análisis.....	152
5.2.2.	Las alteraciones oculares como base del modelado.....	154
5.2.3.	Las alteraciones oculares como base del diagnóstico diferencial.....	156
5.2.4.	Optimización de las pruebas de movimiento ocular.....	158
6.	Conclusiones	161
6.1.	Limitaciones.....	162
6.2.	Líneas Futuras	163
	Referencias	165
	Anexo I: Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular	183
	Anexo II: Consideraciones generales del movimiento ocular y su registro	213
	Anexo III: Análisis de datos no definidos	225
	Anexo IV: Resumen de muestras utilizadas	229

Lista de Figuras

Figura 2.1: El ojo humano (Quirell, 2020).....	10
Figura 2.2: Músculos extraoculares (Brill Pharma, 2024).....	13
Figura 2.3: Ejes de Fick y plano de Listing (José Perea, 2018).....	13
Figura 2.4: Paradigmas sacádicos, tipos de pruebas de movimientos sacádicos. Adaptada de (Klein & Ettinger, 2019).	16
Figura 2.5: Etiquetas para la segmentación de las características oculares (Fuhl et al., 2021).	20
Figura 2.6 Estudio de campo de visión. Representación de las áreas de interés (Sundstedt & Garro, 2022).	21
Figura 2.7: Elementos del ecosistema de los experimentos de seguimiento ocular. Modificación sobre (Kate Moran, 2019).....	22
Figura 2.8: Flujograma de registro y análisis de las pruebas de movimientos oculares.....	23
Figura 2.9: Sistema de seguimiento ocular remoto (SR Research, 2024).....	24
Figura 2.10: Sistema de seguimiento ocular con restricción del movimiento cefálico (SR Research, 2024).	24
Figura 2.11: Sistema de seguimiento ocular integrado sobre montura portátil (Tonsen et al., 2020).	25
Figura 2.12: Ejemplo de imagen monocular (Pupil Labs, 2024).	25
Figura 2.13: Ejemplo de imagen binocular (Neuro-Software Developers, 2023).	26
Figura 2.14: Ejemplo de sistema de bobinas electromagnéticas (Whitmire et al., 2016).	27
Figura 2.15: Ejemplo de sistema de electro-oculografía (Bulling & Gellersen, 2010).	27
Figura 2.16: Reflejos de Purkinje (Jessica Morales, 2017).....	28
Figura 3.1: Dispositivo de seguimiento ocular (Hernández et al., 2018).....	45
Figura 3.2: Flujo de trabajo: etapa 0, definición de los protocolos experimentales.	48
Figura 3.3: Flujo de reclutamiento de participantes.	51
Figura 3.4: Registro de las pruebas de movimiento ocular.	54

Figura 3.5: Monitorización de las pruebas de movimiento ocular.	55
Figura 3.6: Posiciones de los estímulos para una calibración de 9 puntos.....	56
Figura 3.7: Posiciones posibles en las pruebas de movimientos sacádicos sobre cada eje visual.	57
Figura 3.8: Prueba de movimientos antisacádicos correctamente registrada. Registro real. 58	
Figura 3.9: Prueba de movimientos sacádicos de memoria correctamente registrada. Registro real.	59
Figura 3.10: Prueba de seguimiento lento correctamente registrada. Registro real.....	60
Figura 3.11: Prueba de fijación correctamente registrada. Registro real.....	60
Figura 3.12: Procedimiento general del análisis del movimiento ocular.	62
Figura 3.13: Caracterización de los movimientos sacádicos visualmente guiados.	64
Figura 3.14: Caracterización de los movimientos antisacádicos. (Iz). Antisádaca correcta. (Dcha). Sacada Reflexiva en la antisacada	65
Figura 3.15: Caracterización de los movimientos sacadicos de memoria visualmente guiados.	65
Figura 3.16: Caracterización de los movimientos de seguimiento lento.....	66
Figura 3.17: Conceptualización de movimientos microsacadicos y derivas.	68
Figura 3.18: Flujograma para la elección de características de movimiento ocular relevantes entre dos grupos de muestras.	71
Figura 3.19: Ejemplo de variables de movimiento ocular susceptibles y no susceptibles de ser definidas. Pruebas de movimientos antisacádicos.	74
Figura 3.20: Flujograma de imputación de datos vacíos.....	75
Figura 3.21: Actualización del flujograma de selección de características relevantes con las posibles no definidas.	76
Figura 3.22: Flujo de trabajo: etapa 3, selección de características y clasificación de las muestras.	77
Figura 3.23: Matriz de confusión.....	80
Figura 3.24: Ejemplos de curva ROC (Burgos D & Manterola D, 2010).....	81
Figura 4.1: Ratio de sacadas de memoria correctas en horizontal entre controles y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 1.4 * 10 - 8$	104

Figura 4.2: Número de antisacadas erróneas en horizontal entre controles y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 1.18 * 10 - 10$	105
Figura 4.3: Matriz de confusión de Controles contra enfermedad de Alzheimer. Caso de uso de imputación continua completa.....	108
Figura 4.4: Matriz de confusión de Super-Controles contra enfermedad de Alzheimer. Caso de uso de imputación continua completa.	109
Figura 4.5: Ratio de sacadas de memoria correctas en vertical entre controles y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 3.35 * 10 - 4$	110
Figura 4.6: Número de antisacadas erróneas en horizontal entre controles y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 2.5 * 10 - 3$	110
Figura 4.7: Matriz de confusión de Controles contra deterioro cognitivo leve. Caso de uso de imputación continua valores no definidos.	114
Figura 4.8: Matriz de confusión de Super-Controles contra deterioro cognitivo leve. Caso de uso de imputación continua completa.	115
Figura 4.9: Ratio de sacadas de memoria correctas en vertical entre controles y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 1.06 * 10 - 8$	116
Figura 4.10: Ratio de antisacadas correctas en horizontal entre controles y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 2.57 * 10 - 5$	116
Figura 4.11: Matriz de confusión de Controles contra demencia frontotemporal en su variante conductual. Caso de uso de imputación continua completa.	119
Figura 4.12: Matriz de confusión de Super-Controles contra demencia frontotemporal en su variante conductual. Caso de uso de imputación continua completa.....	120
Figura 4.13: Error de seguimiento y sacadas en vertical entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 5.85 * 10 - 4$	121
Figura 4.14: Ratio de sacadas de memoria correctas en horizontal entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 3.35 * 10 - 4$	121
Figura 4.15: Matriz de confusión de deterioro cognitivo leve contra enfermedad de Alzheimer. Caso de uso de imputación continua de valores definidos.....	124
Figura 4.16: Ganancia media en sacadas de memoria en horizontal entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 8.96 * 10 - 4$	125

Figura 4.17: Ratio de sacadas de memoria correctas en horizontal entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 2.5 * 10 - 3$	125
Figura 4.18: Número de square wave jerks durante la prueba de seguimiento lento en horizontal entre enfermos de Alzheimer y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 2.06 * 10 - 3$	129
Figura 4.19: Ratio de sacadas reflexivas en horizontal entre enfermos de Alzheimer y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 1.7 * 10 - 3$	129
Figura 4.20: Ratio de antisacadas erróneas en horizontal entre enfermos de Alzheimer y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 7.98 * 10 - 3$	129
Figura 4.21: Matriz de confusión de demencia frontotemporal en su variante conductual contra enfermedad de Alzheimer (clase positiva = DFT, clase negativa = EA). Caso de uso de imputación continua completa.	132
Figura 4.22: Ganancia media de los movimientos sacádicos en horizontal entre participantes controles y enfermos de COVID-19 persistente. $P - valor = 8.97 * 10 - 8$	133
Figura 4.23: Latencia de las sacadas reflexivas en horizontal entre participantes controles y enfermos de COVID-19 persistente. $P - valor = 1.7 * 10 - 13$	133
Figura 4.24: Número de antisacadas correctas en horizontal entre enfermos de COVID-19 persistente y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 1.2 * 10 - 5$	136
Figura 4.25: Velocidad de pico de vuelta de las sacadas en horizontal entre enfermos de COVID-19 persistente y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 3.3 * 10 - 4$	136
Figura 4.26: Ratio de antisacadas erróneas en vertical entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 7.3 * 10 - 4$	140
Figura 4.27: Ratio de antisacadas correctas en vertical entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 1.5 * 10 - 3$	140
Figura 4.28: Ratio de sacadas de memoria correctas entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 2 * 10 - 3$	140
Figura 4.29: Desviación típica media de los movimiento sacadicos en horizontal entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 5.8 * 10 - 3$	141
Figura 4.30: Número de derivas en la prueba de fijación entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 5.8 * 10 - 3$	141

Figura A2.1: Ejemplo de calibración correcta de 9 puntos del dispositivo de seguimiento ocular. Los puntos rojos representan la posición de los estímulos, mientras que los azules, la posición de la mirada durante la calibración. Registro real.	215
Figura A2.2: Ejemplo de calibración incorrecta de 9 puntos del dispositivo de seguimiento ocular incorrecta. Los puntos rojos representan la posición de los estímulos, mientras que los azules, la posición de la mirada durante la calibración. Registro real.	215
Figura A2.3: Ejemplo de registro correcto de una prueba de movimiento ocular. Registro real.	217
Figura A2.4: Ejemplo de registro incorrecto de una prueba de movimiento ocular. Registro real.	217
Figura A2.5: Flujo de procesamiento de las pruebas de movimiento ocular.	224
Figura A6.6: Número pruebas descartadas en el grupo control.	229
Figura A6.7: Número de test descartados en el grupo control.	229
Figura A6.8: Número pruebas mal registradas por paciente de COVID-19 persistente.	230
Figura A6.9: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de COVID-19 persistente.	230
Figura A6.10: Número pruebas mal registradas por paciente de deterioro cognitivo leve.	231
Figura A6.11: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de deterioro cognitivo leve.	231
Figura A6.12: Número pruebas mal registradas por paciente de Alzheimer.	232
Figura A6.13: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de enfermedad de Alzheimer.	232
Figura A6.14: Número pruebas mal registradas por paciente de demencia frontotemporal en su variante conductual.	233
Figura A6.15: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de demencia frontotemporal en su variante conductual.	233
Figura A6.16: Número pruebas mal registradas por paciente cirrótico sin encefalopatía hepática mínima.	234
Figura A6.17: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática mínima.	234

Figura A6.18: Número pruebas mal registradas por paciente cirrótico con encefalopatía hepática mínima. 235

Figura A6.19: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima. 235

Lista de Tablas

Tabla 2.1: Movimientos en las fijaciones.....	17
Tabla 2.2. Características técnicas de los sistemas de seguimiento ocular. Tabla modificada de (Klein & Ettinger, 2019)	29
Tabla 3.1: Datos demográficos de los participantes.	47
Tabla 3.2: Resumen del posicionamiento del estímulo en las pruebas de movimientos sacádicos visualmente guiados.	56
Tabla 3.3: Resumen del posicionamiento del estímulo en las pruebas de movimientos antisacádicos.	57
Tabla 3.4: Resumen del posicionamiento del estímulo en las pruebas de movimientos sacádicos de memoria.	58
Tabla 3.5: Parámetros de la prueba de seguimiento lento.	59
Tabla 3.6: Resumen de características de movimiento ocular.	62
Tabla 4.1: Registros de movimiento ocular.....	84
Tabla 4.2: Valoración de las variables no definidas de pruebas de sacadas visualmente guiadas.	86
Tabla 4.3: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en horizontal.....	87
Tabla 4.4: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en vertical.	89
Tabla 4.5: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de antisacadas visualmente guiadas en horizontal.....	91
Tabla 4.6: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de antisacadas visualmente guiadas.....	93
Tabla 4.7: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de fijación.....	95
Tabla 4.8: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra COVID-19 persistente.	98

Tabla 4.9: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. COVID-19 persistente contra deterioro cognitivo leve.	98
Tabla 4.12: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra deterioro cognitivo leve.....	99
Tabla 4.13: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra enfermedad de Alzheimer.	99
Tabla 4.14: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra demencia frontotemporal en su variante conductual.	100
Tabla 4.15: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Deterioro cognitivo leve contra enfermedad de Alzheimer.....	101
Tabla 4.16: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Deterioro cognitivo leve contra demencia frontotemporal en su variante conductual.....	102
Tabla 4.17: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Enfermedad de Alzheimer contra demencia frontotemporal en su variante conductual.....	102
Tabla 4.18: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Cirróticos sin encefalopatía hepática mínima contra cirróticos con encefalopatía hepática mínima.....	103
Tabla 4.19: Resultados de la clasificación entre controles y enfermedad de Alzheimer.....	106
Tabla 4.20: Resultados de la clasificación entre controles y deterioro cognitivo leve (DCL)	112
Tabla 4.21: Resultados de la clasificación entre controles y demencia frontotemporal en su variante conductual.....	117
Tabla 4.22: Resultados de la clasificación entre deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.....	122
Tabla 4.23: Resultados de la clasificación entre deterioro cognitivo leve y demencia frontotemporal en su variante conductual.....	126
Tabla 4.24: Resultados de la clasificación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal en su variante conductual.....	130
Tabla 4.25: Resultados de la clasificación entre controles y COVID-19 persistente.	134

Tabla 4.26: Resultados de la clasificación entre COVID-19 persistente y deterioro cognitivo leve.....	137
Tabla 4.27: Resultados de la clasificación entre pacientes cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima.	142
Tabla 5.1: Anomalías en el movimiento ocular en trastornos neurodegenerativos. Adaptada de (MacAskill & Anderson, 2016)	146
Tabla 5.2: Optimización de pruebas de movimiento ocular por tipo de participante.	159
Tabla A1.6.1: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas visuales visualmente guiadas en horizontal.	183
Tabla A1.6.2: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas visuales visualmente guiadas en vertical.	185
Tabla A1.6.3: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas.	187
Tabla A1.6.4: Resumen estadístico de las pruebas de antisácadas visuales visualmente guiadas en horizontal.	189
Tabla A1.6.5: Resumen estadístico de las pruebas de antisácadas visuales visualmente guiadas en vertical.	191
Tabla A1.6.6: Resumen estadístico de las pruebas de fijación.	193
Tabla A1.6.7: Resumen estadístico de las pruebas de seguimiento lento en horizontal.....	195
Tabla A1.6.8: Resumen estadístico de las pruebas de seguimiento lento en vertical.....	197
Tabla A1.6.9: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas visualmente guiadas. Variables no definidas.....	199
Tabla A1.6.10: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en horizontal. Variables no definidas.....	201
Tabla A1.6.11: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en vertical. Variables no definidas.....	203
Tabla A1.6.12: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas antisacadas visualmente guiadas en horizontal. Variables no definidas.....	205
Tabla A1.6.13: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas antisacadas visualmente guiadas en vertical. Variables no definidas.....	208
Tabla A1.6.14: Resumen estadístico de las pruebas de fijación. Variables no definidas.....	210

Abreviaturas y Acrónimos

AUC	<i>Area Under the Curve</i>
BCEA	<i>Bivariate Contour Ellipse Area</i>
CNN	<i>Convolutional Neural Network</i>
CSIC	Centro Superior de Investigaciones Científicas
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DFTvc	Demencia Frontotemporal en su variante conductural
DT	<i>Decision Tree</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer
EAR	<i>Eye Aspect Ratio</i>
EHM	Encefalopatía Hepática Mínima
EOG	Electro-Oculografía
FDR	<i>Fisher's Discriminant Ratio</i>
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
GDS	<i>Global Deterioration Scale</i>
IA	Inteligencia Artificial
IR	Infrarrojo
IRM	Imagen de Resonancia Magnética
KNN	<i>K-Nearest Neighbor</i>
LR	<i>Linear Regression</i>
LRA	Linear Discriminat Analysis
ML	<i>Machine Learning</i>
MO	Movimiento Ocular
MoCA	<i>Montral Cognitive Assessment</i>

MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
NB	<i>Naive-Bayes</i>
PAVG	Prueba de Antisacadas Visualmente Guiadas
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PERCLOS	<i>Percentage of eye Closure</i>
PET	Tomografía por emisión de Positrones
PF	Prueba de Fijación
PhD	<i>Philosophie Doctor</i>
PHES	<i>Psychometric Hepatic Encephalopathy Score</i>
PLS	<i>Partial Least Squares</i>
PSL	Prueba de Seguimiento Lento
PSMVG	Prueba de Sacadas de Memoria Visualmente Guiadas
PSVG	Prueba de Sacadas Visualmente Guiadas
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
curve	
STD	<i>Standard Deviation</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
SWJ	<i>Square Wave Jerk</i>
UPM	Universidad Politécnica de Madrid
VN	Verdadero Negativo
VOG	Video-Oculografía
VP	Verdadero Positivo
YOLO	<i>You Only Look Once</i>

1. Introducción

1.1. Motivación de la Tesis Doctoral

El envejecimiento de la población es un fenómeno global que conlleva un aumento en la prevalencia de enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson, entre otras. Estas enfermedades representan un desafío significativo tanto para los individuos y sus familias como para los sistemas de salud.

En este contexto, la disrupción de la inteligencia artificial (IA) ofrece nuevas oportunidades para abordar estos retos. Las técnicas de machine learning han demostrado un gran potencial en diversas áreas, y su aplicación en el análisis de movimientos oculares abre nuevas vías para la caracterización fisiopatológica de estos movimientos, que pueden estar estrechamente relacionados con diversas patologías neurológicas.

El uso de imágenes médicas para el diagnóstico se ha convertido en una herramienta fundamental en la práctica clínica. No obstante, existe una necesidad creciente de desarrollar dispositivos que ofrezcan pruebas fiables, objetivas y de bajo coste. Esta necesidad es especialmente relevante en el contexto de un sistema de salud que debe ser eficiente y accesible, proporcionando a los pacientes un diagnóstico preciso y temprano.

La búsqueda de estas tecnologías implica seleccionar aquellas candidatas más adecuadas para estudios masivos de la población. La capacidad de realizar un cribado efectivo y a gran escala es crucial para la identificación temprana de enfermedades neurológicas, lo que podría tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y en la eficiencia del sistema de salud.

La integración de todos estos elementos es fundamental para mejorar el diagnóstico de pacientes con enfermedades neurológicas. El objetivo final de esta tesis es desarrollar una tecnología de cribado que permita seleccionar de manera efectiva aquellos casos en los que el daño cognitivo es evidente, proporcionando un diagnóstico más preciso. Además, esta tecnología permitirá establecer un punto de partida para el estudio longitudinal de los pacientes, facilitando el diagnóstico precoz de posibles enfermedades implicadas a lo largo del tiempo.

En conclusión, la motivación para esta tesis doctoral se basa en la combinación de la necesidad de abordar el envejecimiento de la población y el aumento de enfermedades neurológicas, aprovechando las oportunidades que ofrece la inteligencia artificial y el *machine learning*. El objetivo es desarrollar herramientas de ayuda al diagnóstico avanzadas, accesibles y precisas, que puedan llegar a permitir un diagnóstico temprano y eficaz, beneficiando tanto a los pacientes como a la sociedad en general.

1.2. Objetivos

En base a la motivación anterior, los objetivos de esta tesis doctoral se resumen en:

1. Estudio del estado del arte las tecnologías de seguimiento ocular para establecer si alguna de ellas es viable para llevar a cabo la motivación de la tesis doctoral.
2. Estudio de la fisiología y fisiopatología del ojo humano para comprender sus alteraciones.
3. Registro y evaluación del movimiento ocular de voluntarios control y patológicos.
4. Análisis de las pruebas de movimiento ocular para la caracterización fisiopatológica del movimiento ocular en las enfermedades estudiadas.
5. Caracterización fisiopatológica de los movimientos oculares de cada conjunto poblacional.
6. Diseño de una metodológica para el análisis del movimiento ocular que permita la comparación de los diferentes conjuntos poblacionales.
7. Generación de clasificadores para la discriminación de personas asintomáticas y enfermas neurológicamente.
8. Generación de clasificadores para el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedades neurológicas con igual sintomatología visible (p.e. pérdida de memoria) pero con sospechas de diferente tipo de demencia.
9. Optimización de las pruebas de movimiento ocular y variables necesarias para cada tipo de discriminación con el fin de reducir el tiempo de la consulta sin perder eficacia.
10. Automatización del proceso de ayuda al diagnóstico del paciente.

1.3. Aportaciones

Las aportaciones de la tesis doctoral han sido las siguientes publicaciones en revistas científicas indexadas:

1. C. Lage, Alberto Calvo Córdoba, et.al., *Distinctive oculomotor behaviour in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.603790>. *Frontier of Neurology*. Febrero, 2021. Factor de Impacto: 5,702. Q1
2. F. Casanova-Ferrer, A. Calvo Córdoba, et.al. *Minimal hepatic encephalopathy is associated to alterations in eye movements*. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21230-3>. Accepted 22/09/2022. Factor de Impacto: 4,996. Q2.
3. A. Calvo Córdoba, Cecilia E. García Cena, C. Montolliu. *Automatic video-oculography system for detection of Minimal Hepatic Encephalopathy using machine learning tools*. *Biomedical Sensors*. *Sensors* 2023, 23(19), 8073; <https://doi.org/10.3390/s23198073>. Q2
4. Benito-León J., Lapeña J., García-Vasco L., Cuevas C., Vilorio-Porto J., Calvo Córdoba A., Arrieta-Ortubay E., Ruiz-Ruigómez M., Sánchez-Sánchez C., Cecilia E. García-Cena, *Exploring Cognitive Dysfunction in Long COVID Patients: Eye Movement Abnormalities and Frontal-Subcortical Circuits Implications via Eye-Tracking and Machine Learning*. *The American Journal of Medicine*. ISSN 0002-9343. 10.1016/j.amjmed.2024.04.004. Impact Factor: 5.9. Q1
5. Carmen Lage, Alberto Calvo Córdoba et.al., *Oculomotor Dysfunction in Idiopathic and LRRK2-Parkinson's Disease and At-Risk Individuals*. *Journal of Parkinson's Disease*. 10.3233/JPD-230416. Mayo, 2024. ISSN 1877-7171. NEUROSCIENCES. Factor de Impacto 5.2. Q1.

Y los siguientes artículos en congresos:

1. Biomarcador diagnóstico no invasivo para la enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal basado en inteligencia artificial y movimiento ocular. A. Calvo Córdoba, Cecilia E. García Cena, C. Lage, P. Sánchez Juan. Jornadas Nacionales de Robótica y Bioingeniería. Junio 14-16, 2023. Madrid. ISBN: 978-84-09-51892-0

2. A. Calvo Córdoba, Cecilia E. García Cena, C. Lage and P. Sanchez Juan. *Eye tracking and machine learning non-invasive biomarker for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia diagnosis. Latin American Conference on Automation and robotics*. Noviembre 15-17, 2023. El Salvador. ISBN 978-3-031-54762-1. Ed. By Springer. **Premio al mejor artículo.**

1.4. Organización de la Tesis Doctoral

Este documento está compuesto por los siguientes Capítulos:

- Capítulo 2 Estado del arte: en este Capítulo de introducción a los elementos principales de la tesis se mencionan los conceptos principales en relación con los ojos humanos y su actividad, las tecnologías de movimiento ocular desde una perspectiva física o de hardware, y desde una perspectiva algorítmica, vinculada al software desde los registros a los análisis y extracción de características. Finalmente, se resumen otras técnicas disruptivas actuales que se han estandarizado en el proceso diagnóstico de algunas de las enfermedades estudiadas en esta tesis doctoral.
- Capítulo 3 Materiales y métodos: iniciando con la descripción de los elementos presentes en los estudios del movimiento ocular, se desarrolla la metodología asociada al diagnóstico de los participantes, el registro de las pruebas de movimientos oculares, el análisis y extracción de características sobre cada prueba y la generación de la ayuda al diagnóstico a través de los métodos de para clasificar a cada muestra.
- Capítulo 4 Resultados: este Capítulo se divide en tres Secciones. En la primera, se analizan los registros realizados en cada grupo de participantes. En segundo lugar, se evalúan los resultados ligados a la extracción de características y su significancia en cada uno de los análisis. Por último, se evalúan los resultados de la clasificación de los diferentes conjuntos muestrales.
- Capítulo 5 Discusión de los resultados: en este Capítulo se establecen los principales hallazgos de esta tesis doctoral desde el análisis de la metodología para el registro de las pruebas de movimiento ocular hasta los resultados obtenidos de la clasificación de los grupos de participantes. De igual forma se describen las principales limitaciones del estudio y la propuesta para analizar masivamente el movimiento ocular de la población.

- Capítulo 6 Conclusiones: por último, el contraste entre los objetivos de esta tesis doctoral y los resultados ofrecidos se resumen en puntos clave que garantizan la calidad del trabajo presentado.

Finalmente, también aparece cuatro Anexos:

- Anexo I Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular: donde se incluyen los resúmenes estadísticos de todas las variables extraídas de las pruebas de movimiento ocular descritas en la metodología (Capítulo 3).
- Anexo II Consideraciones generales del movimiento ocular y su registro: donde se incluyen diferentes conceptos para la definición y evaluación del movimiento ocular a través de las pruebas realizadas junto con la forma de registrarlas correctamente.
- Anexo III Análisis de los datos no definidos: en este Anexo se reportan métodos para el análisis de datos no definidos. Se trata uno de los grandes problemas encontrados al analizar los datos registrados, la necesidad de imputar correctamente datos faltantes.
- Anexo IV Resumen de las muestras utilizadas: finalmente, en este Anexo se hace un resumen de la calidad de los registros efectuados sobre cada participante y cada tipo de prueba.

2. Estado del arte

Las secciones de este Capítulo abordan los principales temas que están relacionados con las aportaciones de esta Tesis Doctoral con el fin de mostrar la motivación para estudiar los movimientos oculares y definir los principales conceptos asociados. A continuación, la Sección 2.1 y sus subsecciones, relativa a la descripción del ojo humano ofrece un punto de partida para el estudio del movimiento ocular, seguido de las Secciones 2.2 y 2.3 relativos a la tecnología de seguimiento ocular proporcionan una visión global del estado del arte de estos dispositivos algunos de ellos comerciales y otros en fase de investigación. Para finalizar, la Sección 2.4 muestra cómo se lleva a cabo el diagnóstico de las enfermedades tratadas en esta Tesis Doctoral con *machine learning*.

2.1. El ojo humano

El sentido de la vista supone una de las principales fuentes de información para el ser humano. Su principal función es la de obtener información visual del entorno que nos rodea para ser procesada y analizada por otros procesos cognitivos en nuestro cerebro. La percepción es una capacidad cognitiva muy vinculada al sentido de la vista con el que obtenemos una gran cantidad de información rica y relevante que influye en nuestro comportamiento.

El estudio de los movimientos oculares trata de analizar el comportamiento de nuestra percepción para así poder evaluar estas capacidades. Además, el comportamiento de la mirada se liga completamente a la actividad cerebral del individuo debido a la vinculación en la generación de esta respuesta ante la necesidad de realizar la exploración del campo visual, percibir y comprender el mundo que le rodea.

Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral radica en comprender, caracterizar y evaluar esta conexión *ojo-cerebro* a través del estudio del movimiento ocular utilizando una tecnología de precisión, pero de bajo coste, no invasiva y basada en una cámara infrarroja y un sistema de iluminación de la pupila. De esta forma, se valida la tecnología y su eficacia en la asistencia al diagnóstico de diferentes enfermedades con deterioro cognitivo como principal síntoma visible.

Desde un punto de vista clínico, los especialistas médicos necesitan de herramientas rápidas y fiables con las que poder evaluar a sus pacientes. Además, desde un punto de vista económico, las pruebas deben ser lo menos costosas posibles. Es por ello, que el seguimiento ocular y la evaluación a través de esta tecnología se vuelve un método eficaz para la evaluación cognitiva.

2.1.1. El estudio del movimiento ocular

Los movimientos oculares son estudiados en multitud de áreas diferentes en las que pueden destacar cualquier industria en la que se quiera estudiar y evaluar la capacidad cognitiva y/o la atención visual interactuando con su entorno o a la hora de realizar una determinada tarea dentro de su área de trabajo.

El estudio y análisis de los movimientos oculares surge como una medida indirecta de la funcionalidad de parte del cerebro. Además, es sabido que la gran diversidad de tipos de movimientos oculares y, por consiguiente, la multitud de mecanismos que emplea el cerebro para llevarlos a cabo propician que el estudio de los movimientos oculares sea una herramienta de gran valor, en la funcionalidad del cerebro (Leigh & Zee, 2015).

Al tratarse de una gran fuente de información de la actividad del cerebro, y, en definitiva, del comportamiento del ser humano, el estudio del movimiento ocular es de interés para científicos e investigadores de áreas tan diversas como:

- Psicología (Rahal & Fiedler, 2019).
- Neurociencia (Popa et al., 2015).
- Medicina clínica (MacAskill & Anderson, 2016).
- Marketing (Wedel & Pieters, 2008).
- Investigación de los factores humanos (Martinez-Marquez et al., 2021).
- Ingeniería del software: Interfaces hombre-máquina avanzadas (Li et al., 2021), entre otras.

No obstante, el registro del movimiento ocular es complejo y requiere de diferentes disciplinas de la ingeniería, para garantizar la adecuada calidad de los datos registrados tales como diseño mecánico y electrónico, la visión por computador, la ingeniería del software, entre otras. El registro del movimiento ocular es un área en la que se han llevado a cabo multitud de avances y, en la actualidad, no supone un problema mayor que la selección de los elementos

adecuados (hardware y software) para el experimento de caso de uso que se proponga.

Asimismo, en la actualidad, se ha demostrado y estudiado cómo los movimientos oculares reflejan respuestas motoras complejas e interacciones entre varias regiones del cerebro (Keller & Heinen, 1991) (Schiller & Tehovnik, 2005). El estudio del movimiento ocular puede realizarse para evaluar tareas tan variopintas como la lectura, diferentes actividades laborales, o la conducción de un vehículo (Rosch & Vogel-Walcutt, 2013) (Martinez-Marquez et al., 2021). En definitiva, supone una herramienta para la evaluación del modelo de comportamiento de las personas, y una fuente de información para evaluar su atención visual y su cognición (Tao et al., 2020) (Lohani et al., 2019) (Skaramagkas et al., 2023).

Diferentes estímulos se presentan ante nosotros a cada segundo, siendo lo más habitual percibirlos a través del sentido de la vista. De esta forma, nuestro modelo de comportamiento está influenciado por este sentido y resulta de gran utilidad su estudio para una evaluación individual (Tsai et al., 2012) (Ziv, 2016) (Borys & Plechawska-Wójcik, 2017)

A partir de este razonamiento, es muy importante destacar cómo una alteración en la respuesta ofrecida y, por lo tanto, la alteración de los movimientos oculares es plausible y posee un amplio motivo para ser estudiada, siempre y cuando se pueda medir y registrar adecuadamente, con la precisión requerida según el objetivo del estudio.

El análisis del movimiento ocular ha demostrado que es una herramienta precisa y muy valorada en el ámbito clínico para la detección de patrones de anormalidad. (MacAskill & Anderson, 2016) (Harezlak & Kasproski, 2018) (Brunyé et al., 2019). El registro y análisis sistematizado del movimiento ocular puede llegar a convertirse en una herramienta diagnóstica para varias dolencias en la práctica clínica diaria.

2.1.2. Introducción a la anatomía y fisiología del ojo humano

Esta sección pretende introducir al lector a las funcionalidades y las partes que conforman el ojo humano a través de ellos se perciben diferentes matices de colores, sombras y profundidad.

Habitualmente, los ojos son comparados con una cámara fotográfica. Los ojos detectan la luz y la transmiten a través del nervio óptico hacia el cerebro gracias a pulsos eléctricos. Para que todo este proceso se lleve a cabo, es necesario un conjunto de elementos complejos que nos permiten observar y modificar nuestro campo visual (Leigh & Zee, 2015):

- Elementos externos al globo ocular: compuesto por cejas, pestañas y párpados protegen al ojo de agentes externos. Así mismo, las glándulas lacrimales segregan lágrimas que permiten el lavado de parte externa del ojo de partículas que pudieran haber entrado en contacto con ellos. La Figura 2.1 ilustra este conjunto de elementos.

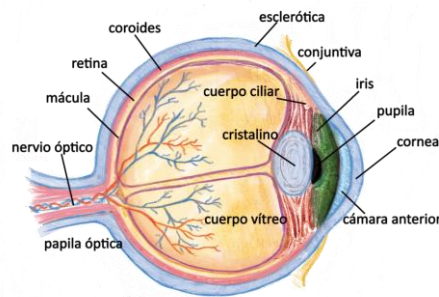


Figura 2.1: El ojo humano (Quirell, 2020).

- Partes internas del globo ocular (ver Figura 2.1): el globo ocular está formado por diferentes elementos que se suelen agrupar en tres membranas (Rouvière H & Delmas A, 2005):
 - Membrana externa: formada por la esclerótica, la conjuntiva y la córnea.
 - Membrana media: formada por el coroides, el iris, la pupila, el cuerpo ciliar y el cristalino.
 - Membrana interna: formada por el humor acuoso, el humor vítreo y la retina.

Las partes internas del ojo se descompone en (Rouvière H & Delmas A, 2005):

1. Esclerótica: también conocida como la parte blanca de los ojos, es la capa más externa y dura que conforma al ojo. Generando una forma esférica, es

- una capa fibrosa cuya función es proteger a los componentes internos del ojo.
2. Conjuntiva: es una membrana mucosa que recubre el globo ocular, en concreto la esclerótica y la parte interna de los párpados, con el objetivo de lubricar y evitar que microbios y partículas extrañas puedan entrar en contacto con el globo ocular.
 3. Córnea: cúpula transparente que ayuda a enfocar el ojo a medida que la luz empieza a entrar por ella. La córnea descansa sobre la pupila, el iris y la cámara anterior, y permite la refracción de la luz, ayudando a que los ojos se enfoquen sobre los objetos visibles sobre los que se está prestando atención. Existen problemas visuales que están relacionados con esta parte del ojo como es el astigmatismo (ver Anexo II).
 4. Iris: tejido pigmentado que puede verse desde el exterior a pesar de formar parte de la capa media. Está formado por un tejido fibrovascular, conocido como estroma, que se conecta a un músculo que controla la dilatación y constricción de la pupila. De esta forma, el iris controla la cantidad de luz que entra en el ojo y actúa como el diafragma de una cámara fotográfica. El comportamiento adaptativo a los cambios bruscos de luz es bastante rápido, pero no inmediata.
 5. Pupila: es el orificio negro que se sitúa dentro del iris y que regula la cantidad de luz que penetra en el ojo. Existen dos procesos para explicar su comportamiento. El primero es la miosis, por el cual las pupilas se harán más pequeñas al recibir una mayor cantidad de luz. El segundo, midriasis, es opuesto al primero y se basa en abrir esta pequeña abertura del iris para permitir mayor entrada de luz cuando la estancia está poco iluminada.
 6. Cristalino: es un tejido fibroso que delimita dos zonas del ojo rellenas de líquido. Mientras que la cámara anterior, entre la córnea y el cristalino, contiene el humor acuoso; la cámara posterior contiene el humor vítreo. La funcionalidad del cristalino es la de enfocar objetos a diferentes distancias debido a que es capaz de cambiar de forma.
 7. Coroides: es una delgada capa vascular que se encuentra entre la esclerótica y la retina y su función principal es la de proporcionar nutrientes y oxígeno a algunas estructuras del globo ocular.
 8. Retina: capa delgada situada entre el humor vítreo y el coroides que cubre toda la superficie del ojo. Está formada por capas de neuronas interconectadas mediante sinapsis, con células sensibles a la luz (conos y bastones). A mayor concentración de estas células mayor agudeza visual, como sucede en la fovea o zona central con una alta concentración de estas estructuras. Además, se pueden destacar la mácula, otra zona de gran agudeza visual que nos permite realizar una visión fina de los detalles,

como, por ejemplo, para leer o reconocer las caras de las personas. Otra estructura destacable es el disco óptico. Se trata del punto de unión con el nervio óptico. Al no tener células fotorreceptoras, se le llama también punto ciego. La principal funcionalidad de la retina es convertir la luz en impulsos nerviosos que serán transmitidos al nervio óptico a través de una serie de fenómenos químicos y eléctricos en las células fotosensibles.

9. Humor acuoso: se trata de un fluido transparente situado en una cavidad delgada que permite nutrir a la córnea y la lente, así como, mantener la presión intraocular. Está formado por un 99.9% de agua y otro 0.1% que se corresponde con vitaminas, proteínas, azúcares y otros nutrientes esenciales para la salud ocular.
 10. Humor vítreo: se trata de un líquido principalmente formado por agua y situado en la cavidad formada entre la lente y la retina. Jugando un papel imprescindible para la salud del ojo, mantiene su forma esférica y a la retina en su sitio.
 11. Nervio óptico: se trata de un nervio sensitivo, conocido como nervio craneal II, que se encuentra situado en la parte posterior del ojo. Su función principal es la de transmitir la información visual recogida por ambos ojos y transmitirla al cerebro para formar la imagen final que visualizamos.
- Músculos externos que mueven el globo ocular: el movimiento ocular se produce por la acción coordinada de 6 músculos extraoculares (ver Figura 2.2) que permiten mover los ojos sobre tres ejes diferentes:
 - El movimiento sobre el eje horizontal se produce a través de los rectos medial y lateral, generando una respuesta de abducción (movimiento hacia fuera, rotación temporal) y aducción (movimiento hacia dentro, rotación nasal).
 - El movimiento sobre el eje vertical se produce a través de los rectos superior e inferior, generando una respuesta de elevación (movimiento hacia arriba) y de depresión (movimiento hacia abajo).
 - El movimiento sobre el eje perpendicular al plano que forman los dos anteriores o anteroposterior, genera movimientos de torsión conocidos como intorsión si el movimiento hacia la nariz y extorsión si el movimiento se realiza en la dirección contraria.

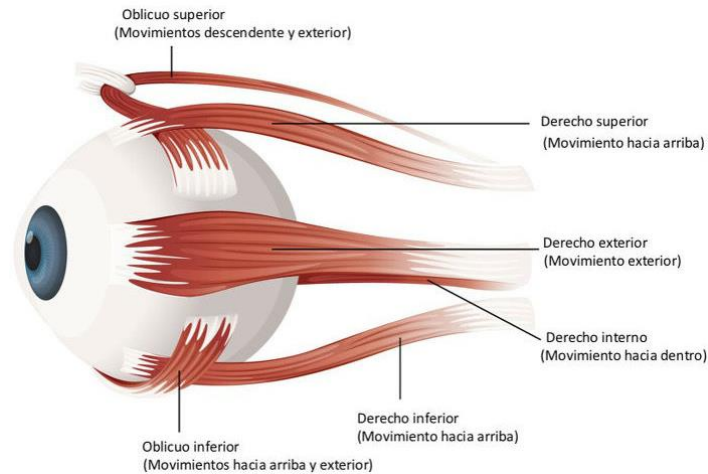


Figura 2.2: Músculos extraoculares (Brill Pharma, 2024).

Como se ha introducido previamente en la Sección 2.1.2, el globo ocular se mueve en relación con tres ejes longitudinales conocidos como los ejes de Fick (Eng, M, 1992). Gracias a la acción coordinada de los músculos, se da respuesta a las ordenes enviadas por el cerebro a través de los pares craneales que los inervan.

Los músculos extraoculares se posicionan todos ellos en lo que se conoce como el anillo de Zinn, a excepción del oblicuo inferior que se sitúa en una zona de depresión de la órbita y se conecta a la esclerótica justo debajo de la inserción del recto lateral (Eng, M, 1992).

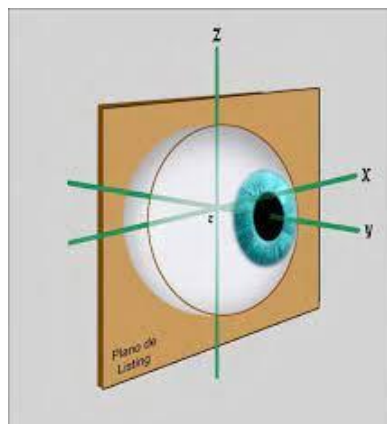


Figura 2.3: Ejes de Fick y plano de Listing (José Perea, 2018).

La Figura 2.3 muestra el resultado de las primeras investigaciones en materia de mecánica del movimiento ocular. Se ha demostrado que el globo ocular no se queda estático sobre su órbita, sino que además realiza pequeños movimientos de traslación, lo que provoca que se genere un centroide (Eng, M, 1992) más que

un centro propiamente dicho sobre el que se realizan los movimientos sobre los tres ejes. Este centroide estará constituido, entonces, por todas las posiciones sobre las que se encuentra el centro de rotación. Sin embargo, para efectos prácticos, se suele considerar que este centro de rotación se encuentra en una posición fija que aproximadamente se encuentra para el ojo de una persona adulta a 13.5 mm por detrás de la córnea y a 10 mm del polo posterior, pasando por los tres ejes de Fick y por el plano de Listing (formado por los ejes X y Z) (Eng, M, 1992).

La mecánica del movimiento ocular binocular se puede explicar como una aproximación de movimientos rotatorios sobre el centro de rotación a través de la acción coordinada sobre ambos ojos. Para los movimientos puramente horizontales, los músculos agonistas generarán el movimiento del ojo mientras que sus antagonistas correspondientes al mismo ojo no realizarán ninguna acción; en el otro ojo, se realizará la acción contraria y el músculo antagonista del primero realizará la contracción en el segundo para llevar a cabo un movimiento en la misma dirección y sentido en ambos ojos. En los movimientos puramente verticales, los músculos agonistas y antagonistas son los mismos en ambos ojos.

Mientras estos movimientos son voluntarios, los movimientos de torsión realizados sobre el eje anteroposterior o Y, son involuntarios y permiten compensar la mirada para que la imagen reflejada sobre la retina no se muestre desviada (Guyton, D. L., 1988).

En el Anexo II el lector tiene información adicional sobre la fisiología del ojo humano.

2.1.3. Los movimientos oculares

Como ya se ha explicado en la Sección 2.1.2, los movimientos oculares se producen por la acción conjunta de seis músculos extraoculares que mueven coordinadamente los ojos en función de respuesta generada por el cerebro en respuesta a un estímulo. Principalmente, el movimiento ocular consta de dos etapas, (Leigh & Zee, 2015):

- El movimiento voluntario o involuntario generado en respuesta a un estímulo presente en el campo visual. En esta etapa destacan los

movimientos sacádicos que son movimientos de exploración visual que permiten recolocar rápidamente la línea de visión de un punto a otro dentro del campo visual; los *movimientos lentos* que permiten la estabilización de la mirada cuando el estímulo está en movimiento; los *movimientos de vergencia* que son movimientos involuntarios de los ojos en direcciones opuestas que permiten enfocar objetos más cercanos.

- Estabilización de la mirada a través de movimientos involuntarios de estabilización que permiten mantener fija la línea de visión en un determinado punto del campo visual.

A continuación, se realiza una descripción de los movimientos oculares estudiados en esta tesis doctoral. No obstante, los parámetros que los caracterizan serán definidos en la Sección 3.2.2.

2.1.3.1. Paradigma sacádico

Los movimientos sacádicos son movimientos oculares rápidos con una velocidad pico que oscila desde los 30 hasta los 550 °/s en función de la amplitud del movimiento (Wilson et al., 1993), lo que genera que habitualmente se usen umbrales de detección que oscilan entre 30°/s y 100°/s para la velocidad y una aceleración de entre 4000°/s² a 8000°/s² (Holmqvist et al., 2011), con una amplitud superior al grado, (Klein & Ettinger, 2019). Permiten recolocar la atención en una nueva zona de interés y contribuyen ampliamente en la observación del campo visual.

Debido a la voluntariedad de estos movimientos, (Klein & Ettinger, 2019), se debe diferenciar entre aquellos que se ubican dentro del entorno natural con la funcionalidad anteriormente menciona de aquellos que son guiados visualmente para el estudio cualitativo a través de las técnicas de seguimiento ocular. En el caso de los segundos, la causa del desplazamiento de la mirada no es la inquietud de la persona, sino que se simula un estímulo externo que genera esa respuesta ante la consigna ofrecida. Debido a la calidad de la medida proporcionada por los dispositivos que permiten su estudio, se pueden obtener diferentes métricas para la caracterización de movimiento y que serán definidas en la Sección 3.2.2.1.

La Figura 2.4 resume el paradigma sacádico. Dentro de este paradigma se encuentran las prosacadas o sacadas guiadas visualmente, las sacadas de memoria y las antisacadas.

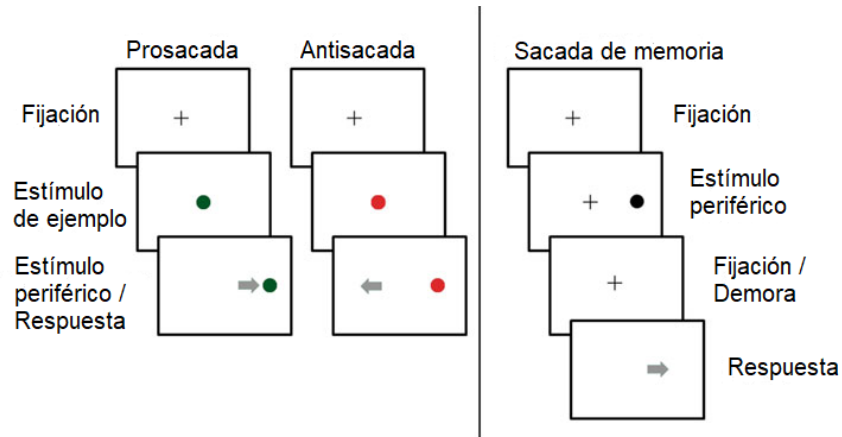


Figura 2.4: Paradigmas sacádicos, tipos de pruebas de movimientos sacádicos.
Adaptada de (Klein & Ettinger, 2019).

Las prosacadas son movimientos voluntarios del ojo en la misma dirección que el estímulo mientras que las antisacadas son movimientos del ojo en la dirección opuesta al estímulo. Esta tarea consiste en una redirección de la mirada al punto espejo de la posición establecida por el estímulo dentro del campo visual (Hallett, 1978). Por último, las sacadas de memoria visualmente guiadas representan un mecanismo para evaluar la memoria del trabajo y consiste en evaluar el movimiento ocular en ausencia de estímulo, de ahí su nombre, (Becker & Fuchs, 1969).

2.1.3.2. Movimientos de fijación

Los movimientos de fijación quedan definidos como pequeños movimientos involuntarios que se producen de forma involuntaria cuando la mirada se mantiene centrada en un único objetivo. Estos movimientos buscan la estabilización de la zona percibida en la fóvea para la obtención de una imagen clara y nítida (Martinez-Conde et al., 2009).

Aunque los movimientos sacádicos permiten realizar la exploración del campo visual, son los movimientos de fijación los que focalizan la mirada sobre la región del espacio donde se centra la atención y permiten una observación nítida, clara y detallada. La capacidad de analizar el campo visual es limitada y el

comportamiento de los ojos se basa en explorar aquellas zonas que presentan una mayor importancia (Stevenson et al., 1986) (Volkman, 1986).

Los movimientos de fijación se clasifican en tres tipos (Martinez-Conde et al., 2004):

- **Microsacadas** (Martinez-Conde et al., 2013): movimientos similares a una sacada, pero con amplitud menor a 1° y se producen una o dos veces por segundo.
- **Deriva**: movimiento del ojo entre dos microsacádicos (Martinez-Conde et al., 2004; Rolfs, 2009).
- **Temblor ocular**: son los movimientos de fijación de menor amplitud que la microsacada ($<0.5^\circ$), a alta frecuencia que se pueden producir a la vez de las derivas (Martinez-Conde et al., 2004). Este tipo de movimiento no es bien comprendido debido a la dificultad para registrarlo y estudiarlo (Ko et al., 2016).

La Tabla 2.1 recoge las principales características que definen a estos movimientos.

Tabla 2.1: Movimientos en las fijaciones.

Tipo de movimiento de fijación	Amplitud	Velocidad	Frecuencia	Criterio de detección	
Microsacadas	Entre 1° y 10 arcmin^1	Alta, similar a sacadas pequeñas	Una o dos veces por segundo	Movimientos de fijación	Movimientos sacádicos
				Gran velocidad y cambio en la amplitud	Amplitud menor a 1°
Derivas	Fracción de una microsacada (usualmente 10 veces menor a 1°)	En torno a 50 arcmin por segundo	-	Situados entre movimientos microsacádicos. Mucha menor amplitud	

¹ Un arcmin o minuto de arco es una unidad angular equivalente a $1/60$ grados.

Temblor	Fracción de una deriva (usualmente 4000 veces menor a 1°)	-	Movimiento oscilatorio de en torno a 100 veces por segundo	Muy difícil de detectar. Movimiento oscilatorio conjugado con la deriva, pero de mucha menos amplitud.
----------------	---	---	--	--

2.1.3.3. Seguimiento lento

Este tipo de movimientos oculares está encargado de mantener dentro de la región de la fovea la posición de objetos en movimiento dentro del campo visual para garantizar una óptima precisión visual (Leigh & Zee, 2015). De acuerdo con este propósito, los movimientos de seguimiento lento tratan de compensar una desalineación entre la posición del centro de la fovea con el centro del objeto perseguido en la imagen de la retina.

Atendiendo a varias características de estos movimientos, se puede definir tanto su ganancia, como la relación entre la velocidad del ojo y la del objeto perseguido. Idealmente será uno, cuando el ojo se ha adecuado a esta velocidad. Los valores de estas velocidades son muy variables, llegando hasta los 100 %/s. No obstante, el rango adecuado para la realización de estos movimientos se encuentra entre 15 y 30 %/s (Meyer et al., 1985) (Ettinger et al., 2003).

La velocidad de estos movimientos suele ser constante, salvo que el objeto de interés modifique su velocidad de movimiento siendo este errático. Por esta razón o por pérdidas de atención, no siempre se puede mantener la línea de visión focalizada. En este punto aparecen diferentes movimientos sacádicos para retrasar o alcanzar la posición de la mirada a la del objeto de interés. Se conocen como sacadas de retroceso o de adelanto (Flehtner et al., 2002).

En la Sección 3.2.2.2 se definirán matemáticamente los parámetros que caracterizan a este movimiento.

2.1.3.4. Otros tipos de características oculares: la pupila y los parpadeos

Además del estudio de los movimientos oculares, existen otras características oculares que son de interés para numerosas aplicaciones de la evaluación de la

fisiología y el comportamiento humano. El estudio de los patrones de la pupila y de los parpadeos son una característica ocular clave que aporta información.

La pupila, que como se describe en la Sección 2.1.2, se trata del orificio situado en el iris que regula la cantidad de luz que penetra en el ojo, está ampliamente relacionado con el estado emocional y psico-fisiológico de los humanos (Oliva & Anikin, 2018). Es habitual que los dispositivos de seguimiento ocular detecten esta característica a través de la diferencia del patrón cromático sobre una escala de grises sobre el color del iris (Klaib et al., 2021), por lo tanto, la señal que se analiza es por tanto la variación del tamaño pupilar.

Según (Peeters, 2019), cuanto más se encuentre una persona en un estado de exaltación más dilatada aparecerá y viceversa, cuanto más relajada esté la persona se corresponde con tamaños pupilares más pequeños.

En el caso de los parpadeos, se pueden considerar como una característica fisiológica que suelen estar asociada a situaciones de fatiga, somnolencia o sueño (Kuwahara et al., 2022; Maior et al., 2020). Aunque en la Sección 2.3.2.2 se revisará ampliamente cómo se puede llevar a cabo su detección, en la actualidad es habitual encontrarse con métodos de inteligencia artificial basados en redes neuronales que detectan diferentes puntos de referencia entre los que se incluyen varios sobre los contornos exteriores de los párpados (ver Figura 2.5: Etiquetas para la segmentación de las características oculares (Fuhl et al., 2021).Figura 2.5) y sobre los que se aplica la detección del conocido como ratio de aspecto de los ojos o de apertura (Maior et al., 2020), por el cual, por debajo de un umbral se considera que se ha producido un parpadeo. Entre las métricas que se estudian en este tipo de característica ocular se encuentran la cantidad de parpadeos, su frecuencia y su duración, así como la velocidad de apertura de los párpados (Lobb & Stern, 1986). Otra métrica más compleja que merece ser mencionada es el porcentaje de cierre de los ojos sobre el tiempo o *PERCLOS* (Sankaran et al., 2020).

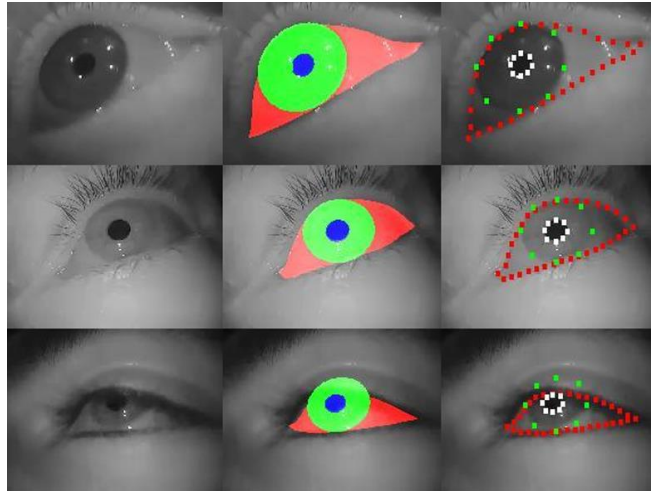


Figura 2.5: Etiquetas para la segmentación de las características oculares (Fuhl et al., 2021).

2.1.4. Percepción visual

Una de las funcionalidades del movimiento de los ojos es la percepción visual. Atendiendo a su definición como la manera en la que se entiende o procesa la información visual percibida a través de los ojos, se puede plantear una primera pregunta: ¿Por qué debemos mover nuestros ojos para comprender lo que nos rodea?

Tal y como se ha indicado en la Sección 2.1.2, existen dos tipos de estas células, los bastones y los conos, ambas especializadas en recibir la luz reflejada sobre los diferentes objetos del campo visual y diferenciadas en cuanto a su forma y funcionalidad:

- Conos: responsables de la visión en color y la visión central. Marcan la sensibilidad del ojo.
- Bastones: responsables de la visión con baja luminosidad, cubren los espectros negros y blancos. Detectan el movimiento.

La densidad de estos receptores es diferente en cada zona de la retina, obteniendo su máxima densidad en una minúscula región denominada fovea. Esta región queda posicionada en la parte central posterior del ojo y recibe la información de la región donde depositamos nuestra línea de visión. Por lo tanto, (Adler & Fliegelman, 1934) el punto al que se dirige la mirada y el área circundante a él obtienen la mayor resolución de nuestro campo visual. Todas las demás regiones de la retina, a excepción del punto ciego, reciben información

visual, pero como la cantidad de receptores es menor, se obtiene una imagen borrosa del conjunto de elementos que no conforman zona, formando lo que se conoce como visión periférica.

Intuitivamente, se podría describir este proceso como un ciclo constante en el que se observa el campo visual a raíz de la captación de diferentes estímulos presentes en el mismo que provocan un cambio en la dirección de la mirada, y, por lo tanto, de la región del campo visual recibida por la fovea para obtener esa región con mayor nitidez y precisión de forma que podamos obtener la mayor información posible de esta zona donde se deposita la atención.

Enlazando con la Sección 2.1.3, el tipo de movimiento escogido para la percepción visual, o la observación de campo visual, es clave para poder obtener la información visual necesaria para su comprensión y cualquier problema en la realización del conjunto de estos movimientos que podría tener asociada una fisiopatología del cerebro.

Como se puede observar en la Figura 2.6, la conjunción de movimientos sacádicos para redirigir la línea de visión, junto con etapas de fijación constituyen los movimientos principales cuando se observa un campo visual fijo. No obstante, cuando alguno de los elementos o el propio individuo comienzan a moverse, otros tipos de movimientos son necesarios para estabilizar la mirada (movimientos vestibulares, opto-cinéticos, etc.) o llevar a cabo el seguimiento de objetos en movimiento (movimientos de seguimiento lento).

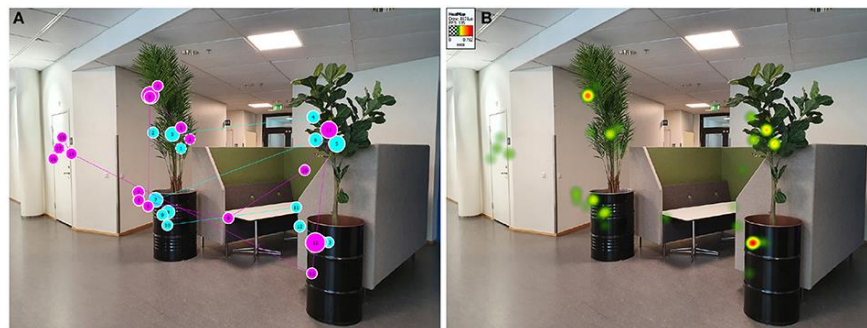


Figura 2.6 Estudio de campo de visión. Representación de las áreas de interés (Sundstedt & Garro, 2022).

2.2. Medición de movimiento ocular.

Una vez comprendidas las principales características de los movimientos oculares y las razones para llevarlos a cabo, así cómo, el por qué se produce cada uno para optimizar el tipo de respuesta deseada por el individuo, se procederá a describir la técnica de medición, así como las tecnologías asociadas.

En la Figura 2.7, se pueden observar los elementos que forman parte de la configuración típica de un experimento de seguimiento ocular. Hay dos zonas diferenciadas, una para el paciente y otra para el experto que registra prueba. El experto puede disponer de varias herramientas visuales para asegurar la calidad del registro, mientras que al paciente deben reducirse al máximo los estímulos externos facilitándole la concentración dentro de su zona de prueba.

Además, un ejemplo estándar y clásico del procedimiento de recogida y análisis de las pruebas de seguimiento ocular junto con los resultados que ofrece cada etapa viene dado por las etapas del flujograma de la Figura 2.8.



Figura 2.7: Elementos del ecosistema de los experimentos de seguimiento ocular.
Modificación sobre (Kate Moran, 2019).

En las próximas secciones del capítulo se ampliarán todos estos conceptos, así como otros más específicos de cada sistema, aplicación y tarea para las que son encomendados estos sistemas.

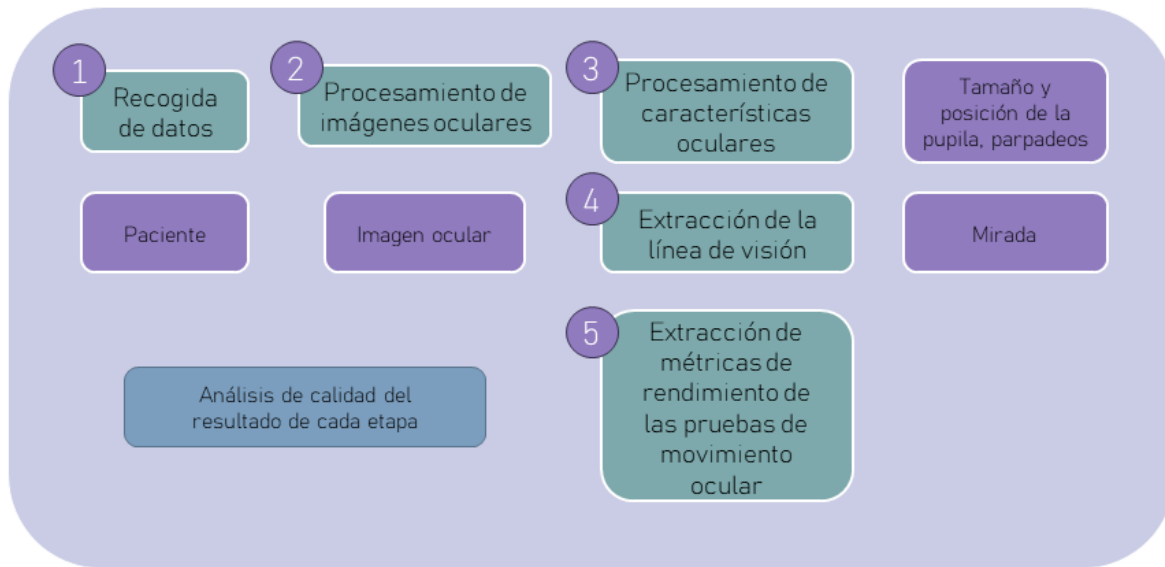


Figura 2.8: Flujograma de registro y análisis de las pruebas de movimientos oculares.

2.2.1. Técnicas y principios del registro del movimiento ocular

2.2.1.1. Sistemas de video-oculografía

Los sistemas de video-oculografía se corresponden con el tipo de dispositivos de seguimiento ocular más utilizados en la actualidad. Existen multitud de dispositivos comerciales, siendo lo más habituales aquellos que utilizan una o varias cámaras para monitorizar la actividad ocular junto con un sistema de iluminación infrarroja. A través de diferentes técnicas de procesado de la imagen, cada sistema es capaz de extraer diferentes características oculares que permiten realizar la estimación de posición de la mirada del usuario.

Los sistemas de video-oculografía pueden ser clasificados en función de las restricciones aplicadas sobre el movimiento de la cabeza. Dentro de los dispositivos fijos podemos encontrar aquellos que no restringen la movilidad del usuario (Figura 2.9), también conocidos como remotos, y los que restringen el movimiento cefálico (Figura 2.10). Los sistemas remotos suelen ser involucrados en experimentos donde se utilizan otras tecnologías para medir, por ejemplo, la

actividad cerebral como sistemas de electroencefalografía, de imagen de resonancia magnética funcional, etc.



Figura 2.9: Sistema de seguimiento ocular remoto (SR Research, 2024).

Además, existen dispositivos móviles o portables que se sitúan en la cabeza a través de la integración en una montura tipo gafa o casco (ver Figura 2.11). Estos dispositivos suelen tener integradas también varias fuentes de iluminación infrarroja, así como una cámara frontal que captura la escena que está viendo el usuario en todo momento. Es habitual establecer la correspondencia la línea de visión del usuario con su posición en esa escena.

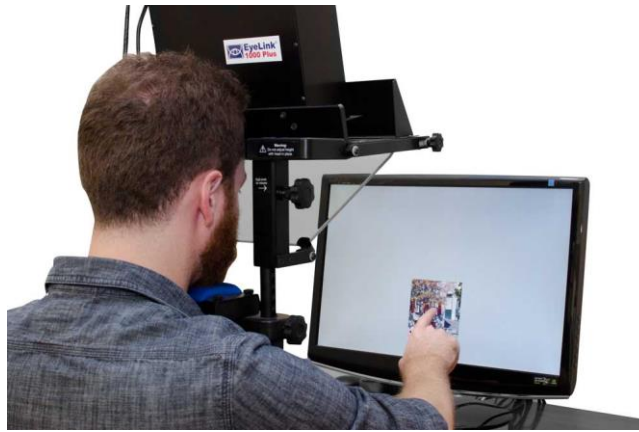


Figura 2.10: Sistema de seguimiento ocular con restricción del movimiento cefálico (SR Research, 2024).

Los sistemas de seguimiento ocular pueden monitorizar la actividad de uno o ambos ojos para la estimación de la posición de la mirada del usuario del sistema (ver Figura 2.12 y Figura 2.13). Debido a que existen movimientos en los que los ojos no se mueven a la vez con el mismo tipo de rotación, dependiendo del caso de uso será necesario su monitorización.



Figura 2.11: Sistema de seguimiento ocular integrado sobre montura portátil (Tonsen et al., 2020).

En primer lugar, el caso de uso más simple es aquel en el que utilizando un sistema de seguimiento ocular fijo, de escritorio, se registra el movimiento ocular de forma monocular. Este entorno es típico cuando se presenta un experimento sobre un monitor a una distancia fija. Este tipo de entorno es típico de entornos de psicología y de neurociencia cognitiva.

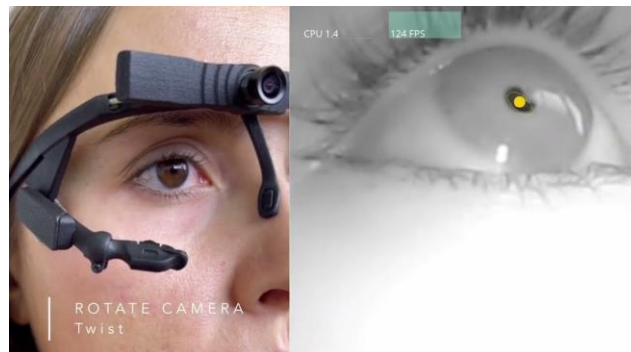


Figura 2.12: Ejemplo de imagen monocular (Pupil Labs, 2024).

Por otro lado, los movimientos de vergencia nos permiten enfocar nuestra mirada a una mayor o menor distancia, a costa de que los ojos se muevan en direcciones opuestas, no conjugados en entornos de campo abierto, desestructurados, donde el usuario explora al completo su campo visual. El uso de dispositivos portátiles es frecuente en este tipo de aplicaciones junto con el uso de sistemas binoculares que permitan estimar la profundidad a través del estudio de los movimientos de vergencia.

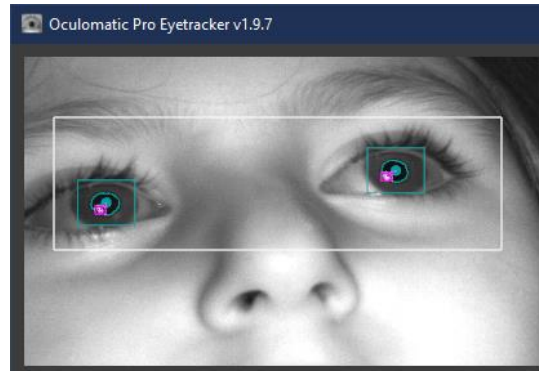


Figura 2.13: Ejemplo de imagen binocular (Neuro-Software Developers, 2023).

2.2.1.2. Otras técnicas de medición

Además de los sistemas de video-oculografía, existen diferentes técnicas que hoy en día siguen teniendo su relevancia, por lo menos histórica, por la significancia que han mantenido de acuerdo con el desarrollo de este tipo de tecnología, así como de solucionar o registrar la actividad ocular en situaciones en las que los sistemas de video-oculografía no pueden. Las técnicas que se van a describir son:

- Los sistemas basados en bobinas.
- Los sistemas basados en electroculografía.
- Los sistemas basados dual-Purkinje.

Es importante mencionar que la mayor parte de estos dispositivos han sido utilizados en investigación por lo que la cantidad de unidades que se han fabricado de cada uno de ellos es bastante limitada.

2.2.1.2.1 Sistemas electromagnéticos de bobina

Las bobinas de búsqueda escleral son, básicamente, una lente de contacto sobre la que se posiciona un filamento metálico a su alrededor como puede observarse en la Figura 2.14. Este tipo de métodos junto con los sistemas de dual-Purkinje son considerados como el mejor estándar en términos de precisión. Sin embargo, su uso se ve muy limitado:

- En primer lugar, se trata de un dispositivo invasivo, teniendo incluso que recurrir a la anestesia local en el caso de pruebas con humanos.
- Además, es posible y habitual, que la lente se desplace mínimamente durante los experimentos, lo que genera el registro de datos sin precisión. Al igual que modifican ligeramente las cinemáticas del ojo (Frens & Van der Geest, 2002).

- Estas lentes de contacto forman parte de una cabina, sobre la que se genera un campo magnético estable con el objetivo de poder medir los movimientos oculares en base al cambio de posición de la bobina situada en las lentes.



Figura 2.14: Ejemplo de sistema de bobinas electromagnéticas (Whitmire et al., 2016).

2.2.1.2.2 Sistemas de electro-oculografía

La electro-oculografía es una técnica de registro del movimiento ocular basada en medir diferencias de potenciales generadas por el movimiento de los ojos entre la córnea y la retina (Marmor, 1993). Se trata de una técnica invasiva que puede resultar incómoda para algunas personas por la posición de estos pares de electrodos alrededor de los ojos tal y como muestra la Figura 2.15. Además, existe un electrodo tomado como referencia.

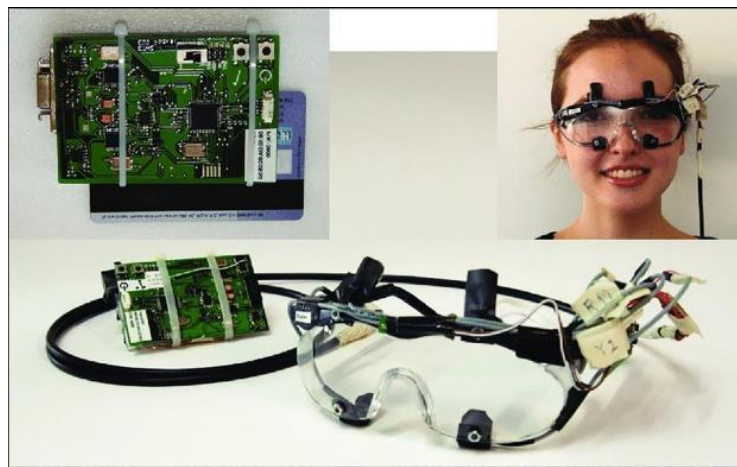


Figura 2.15: Ejemplo de sistema de electro-oculografía (Bulling & Gellersen, 2010).

Las principales bondades de este tipo de tecnología se basan en la alta resolución temporal, el bajo coste asociado a su hardware y la madurez tecnológica que posee debido al uso de este tipo de tecnologías para medir la actividad cardíaca o cerebral. No obstante, debido a los diferentes cambios de impedancia de uno o más electrodos en la duración de los experimentos, tienen baja resolución espacial.

Este tipo de dispositivos está diseñado para situaciones en los que la cabeza se mantiene fija o para cuando la información más relevante se sitúa en la medición de los movimientos oculares y no tanto en su relación con la posición de la mirada dentro del campo visual.

2.2.1.2.3 Sistemas de dual-Purkinje

Este tipo de sistemas están basado en el análisis de los reflejos producidos por un haz de luz al incidir sobre la pupila. Como se puede observar en la Figura 2.16, se crean cuatro imágenes de Purkinje, donde se estudia la posición principalmente de la primera y de la cuarta.

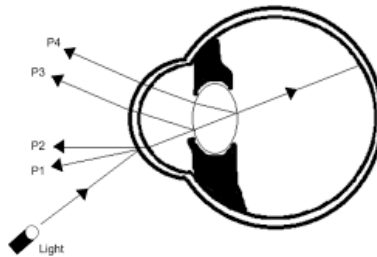


Figura 2.16: Reflejos de Purkinje (Jessica Morales, 2017).

Hay que tener en cuenta que, durante las rotaciones oculares, la diferencia de posición entre ellas varía considerablemente al moverse en diferentes direcciones, mientras que, durante las traslaciones, es decir, aquellos movimientos provocados por el movimiento de la cabeza, no se generan cambios significativos debido a la similitud del movimiento de ambas imágenes. Estas imágenes son tomadas por un sistema de sensores fotorreceptores, espejos y lentes, y servomotores para hacer el seguimiento de la posición de las mismas.

El uso de esta técnica no se ha mantenido debido a las dificultades operativas y a la propia complejidad del dispositivo. Sin embargo, el uso de visión por computador para analizar algunos reflejos en los sistemas basados en luz infrarroja sigue siendo de interés en la actualidad.

Finalmente, en la Tabla 2.2 se presenta una comparación entre los métodos y técnicas antes descritos.

Tabla 2.2. Características técnicas de los sistemas de seguimiento ocular. Tabla modificada de (Klein & Ettinger, 2019)

	Sistemas electromagnéticos de bobina	Electro-oculografía	Sistemas de dual Purkinje	Video-oculografía
Contacto físico	Lente de contacto sobre un ojo con anestesia. Un cable sale del ojo	Electrodos alrededor del ojo	Sin contacto	Sin contacto o soporte sobre la cabeza (gafa/casco)
Vista obstruida	Sin obstrucción	Sin obstrucción	El dispositivo obstruye la vista	Pequeña obstrucción con espejo caliente o sin obstrucción usando soporte sobre la cabeza
Restricciones físicas	Normalmente apoyo de la cabeza y la barbilla	Ninguna	Apoyo de la cabeza y la barbilla (barra para morder para mayor precisión)	Normalmente apoyo de la cabeza y la barbilla, pero puede ser sin restricción a costa de perder exactitud
Exactitud	$\sim 0.2^\circ$	$\sim 3^\circ$ a 7°	~ 1 arcmin	$\sim 0.25^\circ$ a 1°
Precisión	~ 0.25 arcmin		~ 1 arcmin	
Resolución	~ 0.5 a 1 arcmin	$\sim 0.5^\circ$	~ 1 arcmin	$\sim 0.01^\circ$ a 0.2°
Rango	$\sim 30^\circ$	$\sim 70^\circ$	$\sim 10^\circ$ a 20°	$\sim 25^\circ$ a 60°
Frecuencia de muestreo	~ 200 Hz	~ 100 Hz	~ 400 Hz	Hasta ~ 500 Hz (depende del dispositivo)

2.3. Procesamiento y análisis del movimiento ocular.

2.3.1. Introducción a las técnicas de análisis del movimiento ocular

Una vez desarrolladas las técnicas de registro de la actividad ocular, es momento de describir cómo se produce el análisis de los datos recogidos por los dispositivos de video-oculografía.

Comenzando con la adquisición de las imágenes, el proceso de análisis comienza por la detección de las diferentes características oculares. En la actualidad, se estudian principalmente tres señales sobre la actividad ocular (ver Sección 2.3.2):

- Posición de la mirada: extraída de la estimación al hacer la correspondencia entre la posición de la pupila sobre el campo visual del usuario.
- Dilatación de la pupila: extraída a través de la estimación de la variación del área de la pupila.
- Patrón de parpadeo: extraído a través de la estimación del grado de apertura de los párpados.

A través de la primera componente, la posición de la pupila, y a través de un proceso de calibración, se realiza la interpolación de la posición de la pupila a coordenadas de la mirada sobre el campo visual del usuario (ver Sección 2.3.3). Gracias a la extracción de estas características, es posible realizar la identificación de eventos de movimiento ocular para poder estudiar la respuesta del usuario a través de diferentes métricas (ver Sección 3.2.2).

Finalmente, en experimentos de exploración del campo visual, se realiza un estudio de las regiones de interés y de la trayectoria seguida por el usuario.

Todas estas formas de analizar la actividad ocular suponen campos de estudio en la actualidad. En las demás Subsecciones se proporcionará una amplia perspectiva desde el punto de vista que atañe a la presente tesis de investigación.

2.3.2. Características oculares

El análisis del movimiento ocular comienza a través de la detección de las características del ojo sobre la imagen tomada. En primer lugar se aspira a caracterizar la pupila, y en segundo, ser capaces de diferenciar cuando se ha

producido un parpadeo. Para ello, se debe seleccionar el correcto hardware para esta aplicación.

En este caso, al igual que en la mayoría de las aplicaciones y dispositivos, la utilización de sensores infrarrojos que trabajan sobre una escala de grises es el estándar hoy en día. El motivo de esta elección reside en buscar el mayor contraste entre la pupila y el iris para que, así, su detección sea lo más precisa posible.

Una vez que se ha capturado la imagen ocular, el objetivo es extraer de ella tres señales fisiológicas que representan estas características oculares:

1. Mirada del usuario.
2. Tamaño pupilar.
3. Apertura de los parpados.

2.3.2.1. Posición de la pupila

El proceso de extracción de la señal de la pupila en el seguimiento ocular implica la identificación de la pupila en la imagen ocular y la posterior medición de sus características. Se pueden utilizar varios métodos y técnicas para detectar la señal de la pupila. Los algoritmos de visión por computador pueden utilizarse para extraer información de las imágenes. Estos algoritmos se basan en la detección y análisis de características específicas de la imagen, como bordes, esquinas, regiones y patrones. Estos algoritmos pueden subdividirse en métodos basados en características y métodos basados en modelos. Por un lado, los métodos basados en características para la detección del centro de la pupila se basan en funciones de procesamiento de imágenes, como la segmentación de bordes y el análisis de gradientes, para estimar el centro de la pupila en función de las características del borde de la pupila, incluida la resolución, el contraste, el color y la intersección de vectores de gradiente. Por otro lado, los métodos basados en modelos estiman el centro de la pupila ajustando un modelo geométrico (típicamente circular o elíptico) a la forma del borde de la pupila (Vázquez Romaguera et al., 2021). Además, los algoritmos modernos de visión por computadora utilizan una combinación de ambos enfoques: Por ejemplo, Starburst es un método de detección de bordes utilizado para encontrar los bordes de los objetos en una imagen. Este algoritmo se basa en detectar puntos

brillantes en la imagen y encontrar patrones circulares alrededor de estos puntos. Así, a partir de la identificación del reflejo corneal (el punto más brillante en la imagen IR), es posible delimitar el borde de la pupila y la posición de su centro (Vázquez Romaguera et al., 2021). Este algoritmo se ha implementado en sistemas de seguimiento ocular montados en la cabeza y se ha validado que es más preciso que los enfoques basados únicamente en características y menos consumidor de tiempo que los enfoques basados en modelos (Dongheng Li et al., 2005).

Otros ejemplos de métodos robustos en aplicaciones del mundo real son ExCuse (Fuhl et al., 2015) y ElSe (Fuhl et al., 2016). Ambos algoritmos involucran pasos iniciales de procesamiento de imágenes, como la detección de bordes, la umbralización y el ajuste de elipses, como parte de sus metodologías, pero emplean estrategias y pasos de procesamiento diferentes. ElSe utiliza un detector de bordes Canny, operaciones morfológicas y ajuste de elipses como su enfoque principal para la detección de la pupila. También incorpora un segundo enfoque basado en filtros si el método primario falla. Por el contrario, ExCuSe evalúa inicialmente la imagen en busca de reflejos y ajusta su enfoque de procesamiento en consecuencia. Si hay reflejos presentes, emplea el detector de bordes Canny, operaciones morfológicas y ajuste de elipses, pero si la imagen no tiene reflejos, utiliza un enfoque diferente que implica umbralización y proyección integral angular. En cuanto a los criterios de detección de la pupila, ElSe selecciona la pupila en función de características como la redondez y el valor de intensidad encerrado y utiliza heurísticas para eliminar bordes no deseados. ExCuSe, por otro lado, selecciona la pupila como la elipse con la intensidad encerrada más oscura, y tiene en cuenta la detección de reflejos como parte de su proceso de selección.

Por otro lado, en los últimos años, el procesamiento de imágenes ha evolucionado significativamente al incorporar técnicas de aprendizaje automático, específicamente métodos basados en apariencia que se centran en analizar e interpretar atributos visuales en imágenes y videos. Cuando se trata de la detección de la pupila, estos métodos deducen el centro de la pupila examinando sus características de apariencia cuando un sujeto mira a una ubicación específica en la escena. Sin embargo, requieren un extenso entrenamiento en

grandes conjuntos de datos de imágenes y recursos computacionales significativos (Vázquez Romaguera et al., 2021).

En particular, las redes neuronales convolucionales (CNN) pueden utilizarse para la segmentación de la pupila mediante el entrenamiento de modelos en conjuntos de datos de pupila etiquetados. Las CNN se utilizan para extraer características y hacer predicciones, contribuyendo a la precisión y eficiencia de la detección de la pupila. Se han empleado diferentes métodos basados en CNN como componentes principales en configuraciones en tiempo real: Los autores en (Whang et al., 2021) propusieron un algoritmo basado en un modelo CNN para el cálculo en tiempo real del tamaño de la pupila, centrándose en optimizar la profundidad del modelo y el campo de visión del filtro de convolución. Se demostró que las redes más profundas y un campo de visión más amplio pueden reducir el error medio, pero a costa de una velocidad reducida. En (Khan et al., 2020), se propuso un enfoque personalizado dentro de la arquitectura CNN. El método utilizó un núcleo de iris personalizado para la coincidencia de plantillas con parches oculares, lo que resultó en mejoras significativas en la precisión de la estimación de la pupila, especialmente con imágenes de baja resolución. También introdujo una métrica de distancia estandarizada para la validación de la estimación del modelo. Otro ejemplo es (Ou et al., 2021), donde los autores utilizaron YOLOv3-tiny, una CNN de detección de objetos, para el seguimiento de la pupila en rastreadores de mirada de luz visible portátiles. El modelo basado en YOLO propuesto logró altas tasas de precisión y recuperación para el seguimiento de la pupila y la estimación de la mirada. Estos estudios muestran avances en la detección y seguimiento en tiempo real de la pupila, ofreciendo una precisión y confiabilidad mejoradas. Además, destacan la necesidad continua de diversidad en conjuntos de datos, optimización de modelos y validación para mejorar la robustez y practicidad de los métodos propuestos.

Por lo tanto, los diferentes métodos para la extracción precisa de las señales de la pupila comienzan con la detección y delimitación de la pupila dentro de límites predefinidos.

Como se desarrolla en la Sección 2.3.2.1, los diferentes métodos de segmentación para la delimitación de la pupila permiten realizar el seguimiento de su posición

y de su tamaño. En este segundo caso, nos permite estudiar los cambios en su dilatación y, por lo tanto, la pupilometría.

2.3.2.2. Apertura de los párpados

Una vez que se ha obtenido la señal de la pupila, se puede utilizar para analizar varios aspectos del movimiento ocular, incluyendo los parpadeos. La detección de parpadeos ocurre cuando el párpado desciende para cubrir por completo el globo ocular. A medida que se mueve hacia abajo, oculta progresivamente más de la pupila, lo que hace que el centro de la pupila calculado se desplace hacia abajo. Una vez que el párpado oculta completamente el globo ocular, tanto la pupila como el reflejo corneal se vuelven intrazables. En consecuencia, el sistema de seguimiento ocular deja de proporcionar muestras de datos e información sobre el tamaño de la pupila, mostrando típicamente ceros (0) en su lugar. Por lo tanto, una señal de parpadeo se puede definir como una señal binaria, con un valor para el período en el que la pupila no es detectada y otro para el período en el que sí lo es. Además, estos eventos deben definirse dentro de umbrales de duración, con valores para al menos el tiempo de inicio y la duración (Jacob & Karn, 2003).

Para enfoques basados en visión por computadora tradicional, se han definido varias situaciones para registrar un parpadeo:

- Pérdida de la Posición de la Pupila: Momento en que el sistema de seguimiento ocular no puede identificar o seguir adecuadamente la posición de la pupila en el ojo del sujeto (Bonifacci et al., 2008).
- Área de la Pupila Mayor o Menor que un Umbral: Esto se refiere a la idea de que, en ciertas situaciones, el tamaño de la pupila puede variar significativamente. Si el tamaño de la pupila supera ciertos límites predefinidos (umbral), esto podría considerarse una pérdida de posición normal (Van Orden et al., 2000).
- Posición de la Pupila Fuera de los Límites del Campo de Visión del Sujeto: El sistema de seguimiento ocular detecta que la pupila se encuentra en una ubicación que no debería ser posible dentro del campo de visión natural del sujeto. Esto podría indicar una posible pérdida de seguimiento o una situación anormal (Karatekin et al., 2007).

En términos de enfoques de aprendizaje automático y profundo, los diferentes modelos se basan en la caracterización de la cara y el ojo a través de diferentes

puntos o puntos de referencia que definen sus atributos. Al examinar el comportamiento ocular, existen diferentes formas de crear una superposición de malla en la imagen del ojo para capturar su actividad. Específicamente, a partir de puntos de referencia en los párpados inferior y superior y en el conducto lagrimal, se define una tasa de apertura del ojo. Cuando esta proporción disminuye por debajo de cierto umbral y se mantiene durante una duración mínima, el sistema identifica que se está produciendo un parpadeo.

En (Gawande & Badotra, 2022), se utiliza un marco de CNN optimizado para la localización de la región del ojo y la clasificación del estado del ojo y los parpadeos. A partir de las caras detectadas, la región del ojo se localiza utilizando un método propuesto que consta de dos fases principales: extracción de características y detección de puntos de referencia. Luego, la región del ojo localizada por CNN se utiliza para determinar el estado del ojo (abierto o cerrado) mediante el cálculo de la proporción de aspecto del ojo (EAR) y los parpadeos se identifican utilizando la correlación cruzada normalizada en los puntos de referencia del ojo calculados. Además, los parpadeos detectados se categorizan como largos o cortos en función de los coeficientes de correlación calculados.

Los autores en (Wang et al., 2009) propusieron un sistema de detección de parpadeos en tiempo real basado en la extracción del contorno del ojo. A partir de la distancia de las pestañas superior e inferior de los ojos, se estimaron los parpadeos como resultado del cálculo del grado de apertura del ojo. En este caso, el algoritmo de localización utilizó el clasificador de bosque aleatorio rápido. (Medeiros et al., 2022) también desarrollaron un sistema en tiempo real implementando técnicas de aprendizaje automático y profundo para la detección de parpadeos. En este caso, los investigadores compararon un clasificador de ojo basado en CNN con un clasificador de ojo basado en SVM. El modelo CNN exhibió un rendimiento más alto y una solución más robusta para las tareas de detección de parpadeos.

2.3.3. Estimación de la línea de visión: la mirada.

La señal de la pupila también puede ser utilizada para analizar la mirada. Una vez que se ha extraído la señal de la pupila y se ha detectado su centro, el

siguiente paso en el proceso de adquisición de la señal de la mirada es la modelización ocular. La modelización ocular implica la creación de un modelo matemático o computacional del comportamiento y la estructura del ojo. El modelo ocular tiene en cuenta factores como la geometría del ojo, la biomecánica de los movimientos oculares y la relación entre los cambios en el tamaño de la pupila y la dirección de la mirada. Se pueden distinguir dos tipos de enfoques:

- Aproximación 2D: Un modelo ocular 2D simplifica la estructura y el movimiento del ojo considerándolo como una entidad bidimensional, típicamente en un plano. Se centra en los componentes horizontal y vertical del movimiento ocular.
- Aproximación 3D: Un modelo ocular 3D tiene en cuenta la dimensión adicional de la profundidad o distancia del punto de mirada desde el ojo. Estos modelos son esenciales en aplicaciones donde la percepción precisa de la profundidad es crucial para la interacción con objetos 3D.

El paso siguiente es la interpolación, que se ocupa de estimar o completar puntos de datos faltantes en la señal de la pupila o los datos de la mirada. Los sistemas de seguimiento de la mirada a menudo se encuentran con situaciones donde los datos pueden faltar debido a factores como los parpadeos, el ruido o las limitaciones en la tecnología de seguimiento. Los métodos de interpolación se aplican para suavizar y dar sentido a los datos estimando puntos de mirada cuando hay lagunas o muestras faltantes en la señal de la pupila. Esto asegura una representación continua y precisa de la trayectoria de la mirada a lo largo del tiempo. En este paso también hay dos enfoques posibles:

- Aproximación 2D: Se utilizan métodos de interpolación 2D al trabajar con datos de mirada 2D. Por ejemplo, técnicas de interpolación 2D como la interpolación lineal, la interpolación cúbica o las *splines* se utilizan para estimar la posición del punto de mirada en los fotogramas faltantes dentro del plano 2D.
- Aproximación 3D: Del mismo modo, las técnicas de interpolación 3D estiman la posición 3D del punto de mirada en los fotogramas faltantes, considerando las tres dimensiones (x, y, z).

Las aproximaciones 2D tienen varias ventajas, como una implementación más simple y no necesitan calibración de cámara o cálculos de distancia para el monitor. Sin embargo, estos métodos generalmente ofrecen un seguimiento menos preciso ya que carecen de datos oculares 3D reales y requieren un proceso de calibración dependiente del usuario donde el usuario debe fijar su mirada en

puntos de pantalla específicos durante el paso inicial, lo que puede ser consumidor de tiempo. Por otro lado, algunas tecnologías modernas utilizan imágenes de alta resolución del ojo logradas mediante zoom de cámara o proximidad. Esto produce una imagen de alta resolución para el análisis ocular 3D, como se observa en varios sistemas de seguimiento ocular. En contraste con los métodos 2D, estas aproximaciones 3D ofrecen una precisión elevada en los cálculos de campo de visión, generan vectores de mirada relativos al marco de referencia de la cámara y simplifican la calibración dependiente del usuario. Sin embargo, las desventajas incluyen la necesidad de calibración de cámara y la mayor complejidad tanto en la implementación como en las tareas computacionales.

2.4. Diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas a través de inteligencia artificial.

Los avances en ciencias médicas y atención sanitaria han llevado a mejoras en los indicadores de salud y un aumento en la esperanza de vida, contribuyendo a una población global proyectada de aproximadamente 11.2 mil millones para el año 2100 (KC & Lutz, 2017). Con un aumento sustancial en la población de mayores, se proyecta que para 2050, aproximadamente el 21% de la población tendrá más de 60 años (Vaupel, 2010). A medida que crece la población de ancianos, las enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA), se han vuelto más prevalentes (Alsubaie et al., 2024). Nuevas alternativas y mejoras en los sistemas de salud deben desarrollarse con el objetivo de detectar antes las enfermedades y poder ofrecer un tratamiento óptimo lo que requiere de un diagnóstico muy preciso (Godyń et al., 2016).

El análisis de datos en el contexto médico ha estado tradicionalmente basado en técnicas estadísticas clásicas, pero la aparición de tecnologías novedosas, disruptivas y que mejoran el rendimiento ha creado la necesidad de incorporarlas en la toma de decisiones. Esto ha provocado la adopción de enfoques modernos de aprendizaje automático o *machine learning* (ML). De hecho, entre los diversos campos en los que se desarrolla el aprendizaje automático, el cuidado de la salud ha sido señalado como uno de ellos debido a

su gran impacto en la sociedad y su posible desarrollo y aplicación, como se ha demostrado ampliamente (Beam & Kohane, 2018).

Hoy en día, el ML está comenzando a aplicarse en la práctica clínica para el diagnóstico (Nwanosike et al., 2022). Utilizando diagnósticos previos, es posible entrenar algoritmos de ML para mejorar el rendimiento diagnóstico a futuro (Scott et al., 2019). Además, al aplicar ML a los datos registrados, también es posible predecir la evolución de una enfermedad o prevenir complicaciones (Tokushige et al., 2023). Los algoritmos de ML están abordando la escasez de médicos especializados, el rechazo de médicos no especializados y el uso incrementado de pruebas innecesarias o inapropiadas, permitiendo la generación de sistemas expertos que, basados en una cuantificación objetiva de pruebas neurológicas de examen clínico, pueden mejorar la capacidad diagnóstica de los médicos no especializados e incluso apoyar a los médicos expertos en la toma de decisiones (Balakrishnan et al., 2022).

Tomando como ejemplo la detección de la enfermedad de Alzheimer, que es la enfermedad neurodegenerativa más prevalente, su detección utilizando inteligencia artificial presenta varios desafíos para los investigadores. Estas técnicas suelen ser empleadas sobre imágenes médicas con la sutileza de que son más complejas en comparación con las imágenes naturales (Ebrahimi et al., 2021)(Lee et al., 2017). Las imágenes de resonancia magnética (IRM) y las tomografías por emisión de positrones (PET) a menudo presentan estructuras intrincadas, variaciones sutiles y artefactos de imagen. Analizar e interpretar estas imágenes médicas complejas requiere algoritmos y técnicas especializados adaptados a las características únicas de estas modalidades de imagen.

Los principales problemas se desarrollan, a menudo, cuando hay una limitación en la calidad de la adquisición de imágenes médicas y errores en el preprocesamiento y segmentación cerebral (Jeyavathana et al., 2016). La calidad de las imágenes médicas puede verse comprometida por el ruido, artefactos y limitaciones técnicas, lo que puede afectar la precisión de los algoritmos de detección (James & Dasarathy, 2014). Además, los errores en las técnicas de preprocesamiento y segmentación dificultan aún más el análisis confiable de estas imágenes.

Otro desafío radica en la falta de conjuntos de datos completos que abarquen una amplia gama de sujetos y biomarcadores. Construir modelos robustos de detección de EA requiere de acceso a conjuntos de datos diversos que cubran diferentes etapas de la enfermedad e incluyan distintos biomarcadores (Balagurunathan et al., 2021). Sin embargo, obtener dichos conjuntos de datos completos con un gran número de muestras puede ser extremadamente complicado, limitando la capacidad para entrenar y evaluar modelos de IA de manera efectiva.

Obviando las imágenes médicas, una de las partes más complejas del examen neurológico es la evaluación de los trastornos del movimiento ocular. El examen clínico rutinario es insensible a anormalidades sutiles, y a veces se requiere el uso de sistemas instrumentales. Incluso con estos sistemas, la interpretación del movimiento ocular sigue siendo compleja y requiere de una experiencia significativa. Las soluciones para simplificar la evaluación de los trastornos del movimiento ocular son altamente deseables, y el ML podría contribuir potencialmente a una mejor toma de decisiones diagnósticas y pronósticas.

2.4.1. Alteración de movimientos oculares en enfermedades neurodegenerativas.

Evaluar el movimiento ocular, no sólo permite valorar un trastorno de movimiento específico, sino que es una medida indirecta de la funcionalidad de parte del cerebro. Esto es, el comportamiento oculomotor está controlado por un conjunto de regiones cerebrales interconectadas que operan de manera jerárquica, integrando los procesos de percepción, planificación de acciones y generación de respuestas (Coiner et al., 2019; McDowell et al., 2008).

El examen clínico de los movimientos oculares está limitado por su naturaleza cualitativa y baja sensibilidad. Sin embargo, los sistemas de seguimiento ocular pueden proporcionar datos precisos para detectar cambios sutiles permitiendo actuar como biomarcadores de procesos patológicos. Para este propósito, se pueden evaluar varios aspectos de la función oculomotora, como las sacadas visuales guiadas o prosacadas, las sacadas intencionales y la estabilidad de la fijación (Anderson & MacAskill, 2013).

Los movimientos oculares más simples son respuestas visuales guiadas para mantener un objeto de interés enfocado en la fovea, ya sea mediante un rápido cambio de mirada hacia un estímulo que aparece o una prosacada, o un movimiento de seguimiento para rastrear un objetivo en movimiento. Estos movimientos oculares guiados por la vista son controlados por una red frontoparietal central (Klein & Ettinger, 2019). En contraste, las sacadas volitivas son respuestas oculares que siguen comandos contextuales, como en los paradigmas de sacada antisacádica o de memoria, que requieren el reclutamiento de regiones corticales adicionales para llevar a cabo y controlar la ejecución de un plan generado internamente (Munoz & Everling, 2004).

En el paradigma antisacádico, se instruye al sujeto para que mire en la posición opuesta al estímulo presentado. Esta prueba se considera una medida sensible del control inhibitorio, ya que requiere inhibir la respuesta automática de mirar hacia el estímulo y, en cambio, generar una sacada en la dirección opuesta (Heuer et al., 2013). De manera similar, el paradigma de sacada de memoria es otra tarea cognitivamente exigente en la que se necesita memoria de trabajo espacial para recordar la ubicación precisa donde apareció previamente el estímulo y redirigir la mirada hacia él basada en una representación interna (Brown et al., 2004). Estos movimientos representan respuestas más complejas, ya que se generan según una demanda cognitiva específica; por lo tanto, su elaboración implica diferentes procesos cognitivos como la memoria de trabajo, la inhibición y la monitorización de errores (McDowell et al., 2008).

Gracias a los avances tecnológicos, la medición de los movimientos oculares y la cuantificación objetiva de algunas posibles alteraciones surgen como una rica fuente de información para la posible mejora del diagnóstico (Holmqvist et al., 2011). A pesar de esto, la tecnología disponible no es adecuada para la práctica clínica porque los resultados son difíciles de entender, requiriendo intervenciones que consumen mucho tiempo de los escasos expertos disponibles, ya que no están directamente relacionados con un comportamiento particular de la enfermedad cerebral. Recientemente, ha surgido más evidencia en la literatura sobre la sensibilidad y especificidad de los movimientos oculares para ayudar en el deterioro cognitivo midiendo los movimientos oculares (Liu et al., 2021; Tadokoro et al., 2021; Tao et al., 2020; Wolf & Ueda, 2021a). Por lo tanto, en diferentes procesos patológicos y dependiendo de las estructuras cerebrales

dañadas, las alteraciones oculomotoras pueden ser relativamente distintas y pueden utilizarse con diversos grados de precisión para fines diagnósticos o de monitoreo (Anderson & MacAskill, 2013).

Se han descrito varios cambios oculomotores en las demencias degenerativas. En la enfermedad de Alzheimer, los hallazgos más característicos son un aumento en las latencias de sacadas y en la tasa de errores en antisacadas (Molitor et al., 2015). Los estudios que incluyen pacientes con demencia frontotemporal (DFT) son más escasos y algunos de sus resultados son contradictorios, lo que podría deberse a diferencias metodológicas, pero también a la heterogeneidad de las muestras entre estudios, ya que, aparte de un trabajo que describió pacientes con diagnóstico confirmado por autopsia (Garbutt, 2012), otros trabajos no han incluido exclusivamente pacientes con diagnósticos confirmados por patología o biomarcadores.

Por otro lado, en lo que se refiere a la condición COVID-19 persistente, se caracteriza por síntomas persistentes tras la resolución de la infección aguda por el virus (Nalbandian et al., 2021). Las personas con esta condición pueden experimentar síntomas que continúan desde la fase aguda de la enfermedad o que aparecen después de la recuperación (Nalbandian et al., 2021). La disfunción cognitiva asociada con el COVID-19 persistente, denominada "niebla cerebral" o "desvanecimiento de memoria", incluye manifestaciones como fatiga, disminución de la fluidez verbal, déficits de atención, depresión, disfunción ejecutiva, disminución de la velocidad de procesamiento y deterioro de la memoria. Se considera una de las secuelas más graves del COVID-19 persistente (Asadi - Pooya et al., 2022; Guo et al., 2022b, 2022a; Tavares-Júnior et al., 2022).

La literatura sobre la funcionalidad cerebral en la disfunción cognitiva asociada con el COVID-19 persistente es limitada. La medición de los movimientos oculares ofrece un método prometedor para evaluar las redes corticales y el estado cognitivo, ya que diversas áreas del cerebro están implicadas en la generación de los movimiento sacádicos (Anderson & MacAskill, 2013). Sin embargo, pocos estudios han utilizado el seguimiento ocular para identificar cambios en los movimientos oculares en el COVID-19 persistente.

En (Kelly et al., 2022) examinaron a 77 personas después de la fase aguda de COVID-19, que presentaban síntomas persistentes cuatro semanas después de

la infección, utilizando 20 pruebas en un dispositivo portátil de seguimiento ocular. Se observó que el 86% de los participantes presentaban resultados anormales, especialmente en el seguimiento suave y las respuestas optocinéticas, aunque no se realizó una evaluación neuropsicológica adicional para obtener más detalles. (Carbone et al., 2022) evaluaron el rendimiento sacádico en 55 pacientes un año después del COVID-19, encontrando más errores en comparación con 23 controles, lo que sugiere posibles problemas en la función ejecutiva. (Vinuela-Navarro et al., 2023) encontraron diferencias significativas en las sacadas, la fijación y las respuestas pupilares en pacientes con COVID-19 en comparación con 16 controles. Sin embargo, en este estudio, al igual que en el de Carbone y su equipo, el grupo de control estaba compuesto por individuos que afirmaron no haber tenido una infección previa conocida de SARS-CoV-2, aunque podrían haber tenido una infección asintomática. Inevitablemente, queda mucho trabajo por hacer debido a lo novedosas que es esta patología.

En lo que concierne a la última patología estudiada en esta tesis doctoral, la encefalopatía hepática mínima (EHM) es la forma más temprana de encefalopatía hepática y puede afectar hasta el 80% de los pacientes con cirrosis. Por definición, no presenta síntomas clínicos evidentes y se caracteriza por un deterioro neurocognitivo en áreas como la atención, vigilancia y función integradora (Mattarozzi et al., 2004). El método estándar para diagnosticar la EHM es el Puntaje de Encefalopatía Hepática Psicométrica (PHES) (Ferenci et al., 2002; Weissenborn et al., 2001), una prueba psicométrica compleja y que requiere mucho tiempo, la cual debe ajustarse según la edad y nivel educativo del paciente y ser administrada por personal altamente especializado. Como resultado, la EHM a menudo no se diagnostica porque el método estándar actual no es práctico para la práctica clínica diaria. Además, algunos estudios indican que la batería PHES no es suficientemente sensible para un diagnóstico temprano, mientras que el análisis de los movimientos oculares puede mejorar significativamente el diagnóstico (Bajaj et al., 2013; Butz et al., 2009; Giménez-Garzó et al., 2017).

Por lo tanto, es evidente la necesidad de desarrollar nuevas herramientas y procedimientos para la detección temprana de la EHM de manera factible y confiable en entornos clínicos. Nuevas aproximaciones incluyen diferentes métodos de procesamiento de señales fisiológicas, como la actividad cardíaca y

cerebral, a través del análisis de señales de electrocardiograma (ECG) y electroencefalograma (EEG). Mientras que un estudio (Amodio et al., 2008) propuso la normalización y optimización del PHES mediante el análisis de EEG, otro (Fernando Caporal-Montes de Oca et al., 2023) analizó diversos parámetros extraídos de una onda P300, encontrando diferencias estadísticamente significativas. Otros enfoques se centran en la actividad cardiaca (Ahn et al., 2022), donde se desarrolló un modelo de aprendizaje profundo para el diagnóstico de cirrosis. Además, el diagnóstico de la encefalopatía hepática en pacientes cirróticos también se aborda con modelos de aprendizaje automático entrenados con datos no balanceados (Yang et al., 2021), donde la mayoría de estas características se refiere a datos demográficos generales.

3. Materiales y métodos

3.1. Materiales

3.1.1. Descripción del dispositivo de movimiento ocular utilizado en esta Tesis Doctoral.

El punto de partida para hacer una buena recolección de muestras es el uso de un buen dispositivo que garantice las características técnicas necesarias para el estudio que se desea realizar. En este sentido, el dispositivo empleado en los experimentos detallados a lo largo de este Capítulo fue el desarrollado por (Hernández et al., 2018) (Cecilia E. García Cena et al., 2017).

La Figura 3.1 muestra el dispositivo de seguimiento ocular, que se encuentra dentro de la categoría de dispositivos fijos de video-oculografía y está formado por diferentes elementos. La estructura principal fija el dispositivo a una mesa donde se posiciona el dispositivo. Esta estructura está formada por una base y dos columnas metálicas sobre las que se desplazan dos piezas que permiten el apoyo de la cabeza. Se tratan de una mentonera y de una pieza horizontal para apoyar la frente. Estos apoyos permiten la anulación de los movimientos cefálicos.

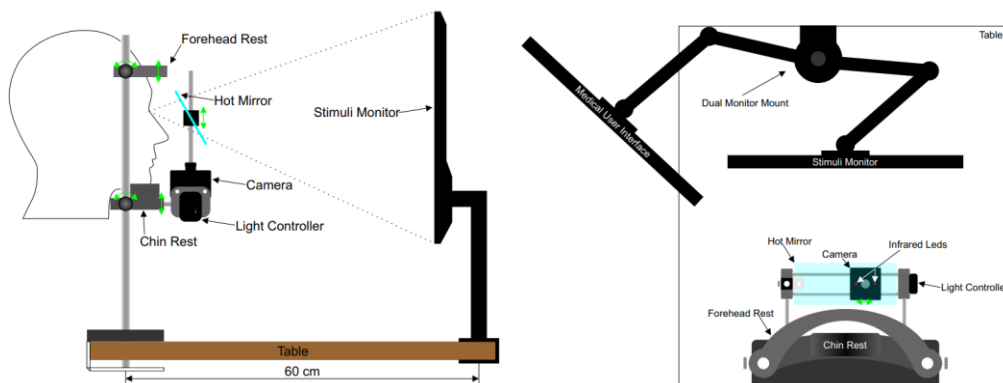


Figura 3.1: Dispositivo de seguimiento ocular (Hernández et al., 2018).

Además, en la pieza de la mentonera se encuentran la cámara infrarroja, la iluminación infrarroja y el espejo caliente que permite el paso de la luz visible, pero bloquea las longitudes de onda infrarrojas para reflejar la imagen tomada

por la cámara sin obstaculizar la línea de visión del sujeto que realiza la prueba. Este dispositivo cuenta con tres grados de libertad con los que fijar la imagen registrada sobre el ojo del participante. El primero trabaja sobre el eje horizontal, moviendo la cámara sobre los carriles del dispositivo. El segundo sobre el eje vertical a través de un cambio en la posición vertical del espejo caliente. Por último, el tercero, permite el enfoque de la imagen sobre el ojo del participante a través de la rotación de la lente de la cámara.

Además del dispositivo de seguimiento ocular, el experimento de movimiento ocular necesita de tres elementos adicionales:

- Un ordenador que soporte todo el software para la recolección de datos, desglosado en la interfaz gráfica de representación de los estímulos visuales, la interfaz gráfica para el registro de las pruebas y el software que automáticamente sincroniza la captación de las imágenes de la cámara con la representación de los estímulos y su monitorización en tiempo real en la interfaz para el registro de las pruebas.
- Una pantalla para la representación gráfica de los estímulos visuales.
- Una segunda pantalla para el seguimiento de las pruebas y su registro utilizada por el especialista que lleva a cabo el experimento.

Por último, cabe ser destacado que en (Hernández et al., 2018), se especifican valores medios menores a una exactitud de 0.4 y una precisión de 0.035 lo cual satisface los requisitos de estudio de los estudios mínimos recomendados para dispositivos clínicos de alta calidad tal y como se detalla en la Sección 2.1.3.

3.1.2. Descripción de los grupos de voluntarios que participaron en las mediciones

Como inicialmente se menciona en la Sección 1.2, la presente tesis tratará de establecer diferencias significativas entre poblaciones de sujetos de control y diferentes patologías con afectaciones cognitivas reportadas a los especialistas de las unidades de neurología de centros de referencia a nivel nacional en España. Los diferentes grupos poblacionales estudiados han sido:

- La enfermedad de Alzheimer en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.
- La demencia frontotemporal en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

- El deterioro cognitivo leve en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.
- Encefalopatía hepática mínima en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- Las afectaciones cognitivas de personas que han superado el COVID-19 en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.
- Los participantes voluntarios asintomáticos acorde a su edad, forman parte de la cohorte no demenciada del estudio sobre el envejecimiento de la memoria y el cerebro del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

La información demográfica de estos participantes queda recogida en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Datos demográficos de los participantes.

Tipo de paciente	Controles	COVID-19	DCL	EA	DFTvc	Sin EHM	Con EHM
Número de participantes	68	38	34	40	46	23	24
Edad	69.2 ± 5.6	53.1 ± 7.6	66.5 ± 5.05	73.3 ± 8.04	70.7 ± 8.88	60.7 ± 1.6	61 ± 1.8
MoCA	26.2 ± 2.1	25.4 ± 3.4	-	-	-	-	-
MMSE	-	-	23.08 ± 1.8	17.8 ± 4.6	22.65 ± 3.8	-	-
PHES	-	-	-	-	-	-0.75 ± 0.23	-7.26 ± 0.74

3.2. Métodos

3.2.1. Registro y adquisición del movimiento ocular

Los protocolos experimentales y biomédicos para la correcta identificación y caracterización del participante suponen el punto de partida de cualquier estudio del comportamiento fisiológico y cognitivo humano. La presente Sección desarrolla los procedimientos para la captación de diferentes pruebas de movimiento ocular de distintas patologías clínicas con diferentes sintomatologías

y alteraciones del movimiento ocular. También se presentan todos aquellos aspectos que tienen una repercusión explícita en la calidad de los registros, así como una descripción de cada una de las pruebas de movimiento ocular que se han registrado.

Esta Sección representa la versión final de un proceso iterativo para la mejora de estos procedimientos, la calidad de los datos y la facilidad de realización de los propios registros en el estudio de la fisiopatología del movimiento ocular.

Para poder alcanzar este objetivo final en el que comparar la respuesta ocular a las diferentes pruebas es necesario comprender el flujo de trabajo que se muestra en la Figura 3.2. Esta Figura muestra las tareas más relevantes hasta poder llegar a discriminar a los diferentes tipos de participantes.

La adquisición de las imágenes oculares a través de la tecnología de seguimiento del movimiento ocular es clave para lograr los objetivos de la tesis doctoral. Seguir unas pautas bien delimitadas que garanticen el registro adecuado y validado de los datos es imprescindible para garantizar la validez de los resultados finales.

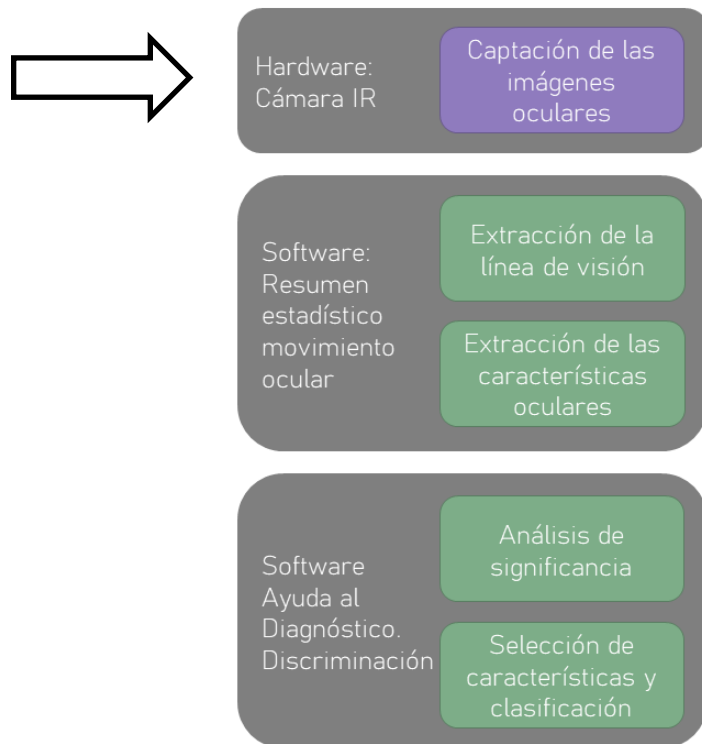


Figura 3.2: Flujo de trabajo: etapa 0, definición de los protocolos experimentales.

En esta Sección se quiere hacer un especial hincapié en el proceso de obtención de los datos de movimiento ocular. Es importante mencionar las siguientes etapas en este proceso:

- Definición del protocolo biomédico para el registro de los datos.
- Definición del protocolo de los experimental de movimiento ocular.
- Formación del personal especialista para el registro de los experimentos de movimiento ocular.
- Registro de los experimentos de movimiento ocular.
- Validación de la correcta captación de los registros de movimiento ocular.

Inevitablemente, la captación de los registros de movimiento ocular debe realizarla el correspondiente especialista de la unidad clínica de neurología de cada uno de los hospitales involucrados debido a diferentes temas de privacidad, legal y protocolo en los hospitales nacionales españoles.

Antes de comenzar con un análisis detallado de cada una de estas etapas y los resultados obtenidos en ellas, es importante mencionar la dificultad que supone el reclutamiento de nuevos pacientes, no solo por los costes asociados a estos estudios, sino también por su escasez en cuanto a la premisa de que se encuentren dentro de los rangos tolerados de disminución cognitiva definidos dentro del protocolo biomédico de cada enfermedad, la aceptación de participar en el estudio y de que sus datos puedan ser utilizados en el objeto de esta investigación, etc.

Especial mención requiere la dificultad del registro ocular en pacientes con deterioro neurológico, debido a la propia naturaleza del deterioro, los pacientes se sienten desubicados, no recuerdan el propósito de lo que están haciendo, olvidan las consignas de cada prueba, fallan a la hora de ejecutar las normas del protocolo, etc. En estos casos son necesarias otras habilidades relacionadas con el trato al paciente, la empatía y, sobre todo, la paciencia a la hora de realizar los registros de estos experimentos.

3.2.1.1. Protocolo médico

En esta Sección se describe el protocolo biomédico realizado para la correcta categorización de cada paciente, incluyendo las pruebas realizadas para cada patología, las fases en las que consiste, los criterios médicos utilizados en esta evaluación, los criterios para la categorización final, los criterios de inclusión,

etc. Además, se definirá la forma correcta de registrar las pruebas de evaluación oculomotora que conforman cada experimento.

Antes de comenzar, es importante mencionar cómo los datos personales que identifican a la persona que se somete a los diferentes experimentos y su trazabilidad hacia los registros de movimiento ocular quedan dentro de la supervisión de cada uno de los hospitales que ha llevado a cabo el registro de los mismos. Cada uno de los participantes en los estudios firmó un consentimiento informado del tipo y las características de las pruebas en las que iba a participar.

3.2.1.1.1 Diagnóstico del paciente

Comenzando por el diagnóstico o la categorización de los pacientes es necesario recalcar la diferencia a nivel de protocolo por cada patología estudiada. El protocolo para la definición de los criterios clínicos para la evaluación de cada una de las patologías estudiada en esta tesis doctoral fue realizado por un equipo médico multidisciplinar y evaluado por los comités de ética locales oportunos.

En el caso de los pacientes cirróticos, todos los participantes fueron incluidos después de un consentimiento informado por escrito, donde el protocolo del estudio fue aprobado por los comités científicos y éticos (No. 2017/291) de los Hospitales Clínico y Arnau de Vilanova, Valencia, España, y estaban de acuerdo con las directrices éticas de la Declaración de Helsinki.

En el caso del resto de participantes, el estudio fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario 12 de Octubre (No. 17/035).

Para cada patología, las unidades de neurología de cada uno de los hospitales a los que están asociados los tipos de participantes realizaron estos protocolos para el diagnóstico clínico actual, verificando el mismo con los biomarcadores disponibles, en caso de que existan. De esta forma se estableció el flujo presente en la Figura 3.3 para la categorización y verificación del diagnóstico clínico de cada uno de los pacientes de las diferentes patologías estudiadas en la presente tesis.

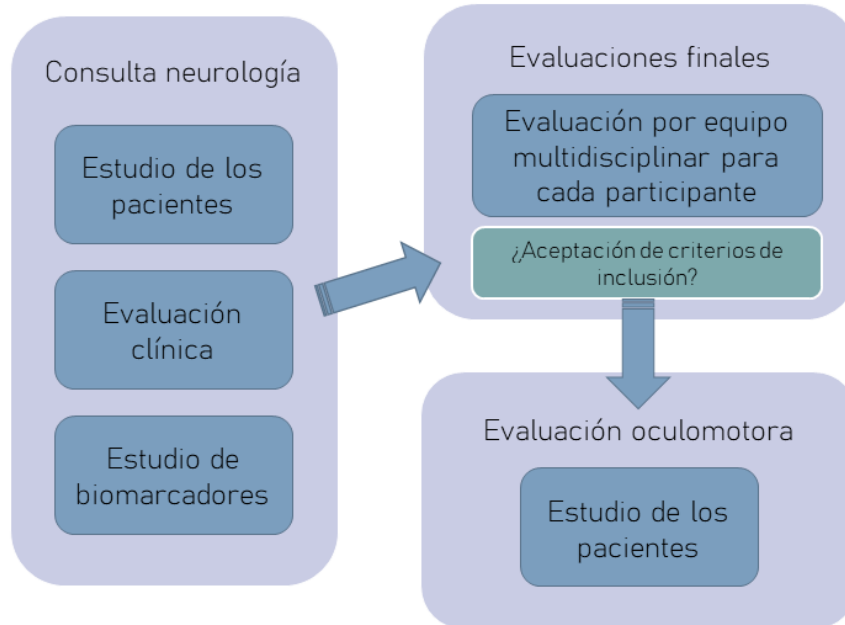


Figura 3.3: Flujo de reclutamiento de participantes.

Además, para evitar problemas derivados de fallos de clasificación y la heterogeneidad derivada de casos de comorbilidades, los participantes incluidos finalmente en los estudios únicamente se aceptaron en el caso de que todos los criterios fueran unánimes y no hubiera lugar a dudas por alguno de los criterios clínicos o biomarcadores de apoyo asociados al diagnóstico de cada patología. Estas decisiones se tomaron a través de grupos de trabajo conjunto en los que participaban múltiples perfiles interdisciplinarios pertenecientes a las unidades de neurología entre los que se encontraban neurocientíficos y neurólogos especialistas en la/s patología/s debatidas en cada sesión.

3.2.1.1.2 Criterios de inclusión

Una vez los pacientes han sido diagnosticados y se ha validado su diagnóstico clínico se aplican diferentes tipos de criterios de inclusión para garantizar a posibilidad de comparación entre los diferentes grupos establecidos. Los criterios de inclusión de cada patología son diferentes de acuerdo con el subconjunto al que pertenezcan (demencias, encefalopatías hepáticas, etc.). No obstante, tienen unos criterios comunes:

- La edad de los participantes debe estar dentro del mismo rango de edad de los otros tipos de pacientes con los que se comparan.

- Sobre las escalas de deterioro cognitivo, los participantes sanos o sin daño cognitivo deben situarse por encima de un mínimo garantizando que no sufren un daño equiparable a los participantes que sufren una enfermedad (estudio MoCA > 24 (García Cena et al., 2020)). Sin embargo, los pacientes que sufren una enfermedad deben puntuar entre un mínimo y un máximo en estas pruebas (por ejemplo, GDS <4 (Lage et al., 2021)). De esta forma, se garantiza que no han empeorado tanto como para no poder registrarles las pruebas relativas a los movimientos oculares y su deterioro no es demasiado leve como para que sea equiparable con los participantes sin deterioro cognitivo.
- Los participantes no deben tener ninguna patología ocular que afecte a la precisión de su visión a pesar de usar lentes correctoras.
- Los participantes deben poder realizar las pruebas sin el uso de estas lentes correctoras ya que su uso puede afectar a la precisión y exactitud de la estimación de la mirada.

3.2.1.1.3 Registro de las pruebas de movimientos oculares

Una vez incluido el voluntario en el estudio y firmado el consentimiento informado, se procede al registro del movimiento ocular siguiendo el orden de pruebas dado en la siguiente lista:

- Movimientos sacádicos guiado visualmente en horizontal y vertical.
- Antisacadas horizontal y vertical.
- Movimientos sacádicos guiado por memoria en horizontal y vertical.
- Prueba de fijación junto con prueba de seguimiento lento en horizontal y vertical.

La calibración del equipo debe hacerse al inicio del registro y recalibrar cuando sea necesario.

Estas pruebas deben realizarse en un entorno aislado lo más posible de otros estímulos sensoriales. En la medida de lo posible, la sala en la que se produzcan estos registros debe ser:

- Idealmente exclusivamente para la realización de estas pruebas, sin otros elementos que desvíen la atención del participante. En caso de no ser posible, como en la mayoría de los casos, el equipo de seguimiento ocular debe estar situado de forma que el campo visual del participante quede en oposición al resto de elementos presentes en la sala. Por ejemplo, en dirección a una pared lisa, a ser posible blanca, o una esquina, sin ningún elemento en cada una de las paredes.

- Sin ventanas, para evitar estímulos visuales o ruidos provenientes del exterior.
- Aislada acústicamente, las puertas deben de estar cerradas. De ser posible, la sala de realización de estas pruebas debe de estar separada de zonas de alto tránsito.
- Sin olores. El olfato es una posible fuente de distracción que a menudo provoca lo conocido como mente errante, estado o episodio por el cual las personas se distraen evocando un recuerdo ligado a otro pensamiento diferente a la actividad que se está realizando. El olor a comida, humedades, etc., pueden dificultar el registro de las pruebas por falta de atención del paciente.

Además, lo habitual y recomendable es que una única persona se encuentre en la sala junto con el participante del experimento. Esta persona perteneciente al equipo de la unidad de neurología que ha sido formada en el uso del dispositivo de seguimiento ocular y los protocolos asociados a los experimentos debe guiar al participante sin generar distracciones durante la realización de las pruebas.

La Figura 3.4 y 3.5 muestran el esquema general de desarrollo del experimento.

En el Anexo II el lector podrá encontrar información referente a recomendaciones para el correcto registro del movimiento ocular al igual que se presentan consideraciones sobre la formación del personal a cargo del registro.

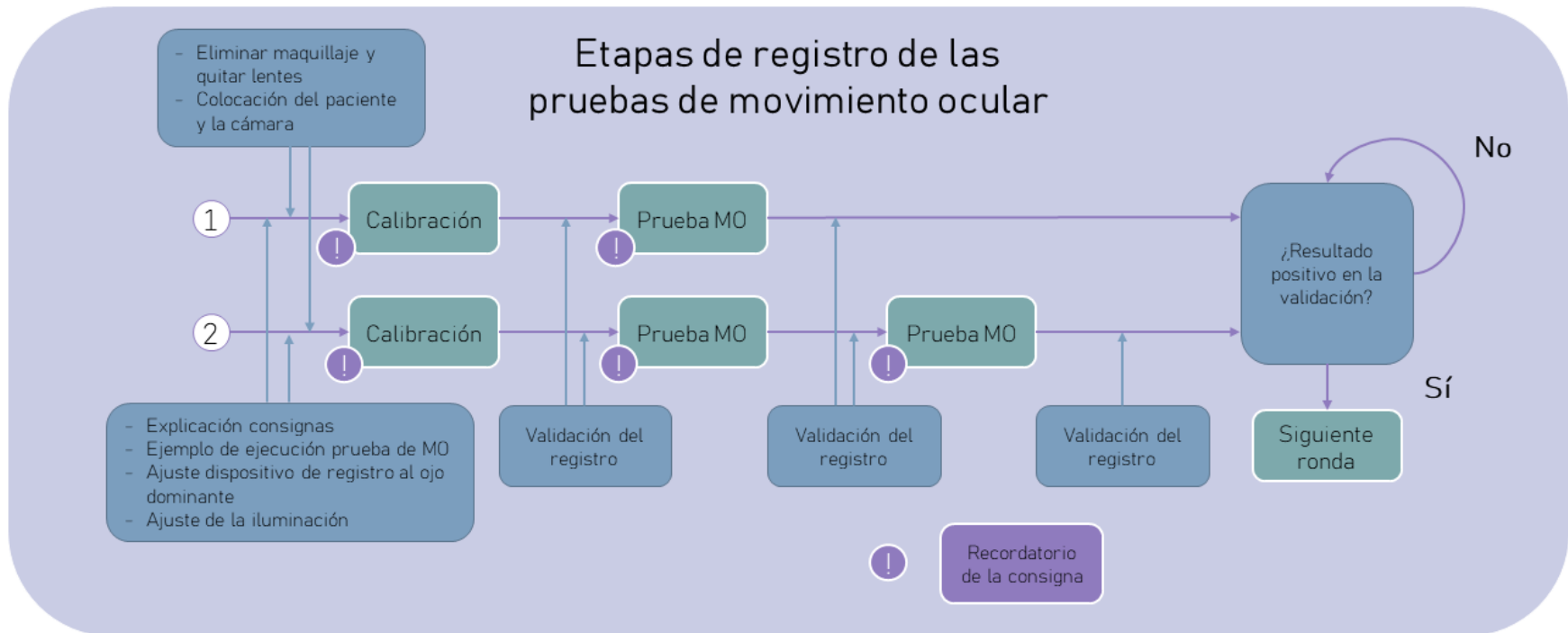


Figura 3.4: Registro de las pruebas de movimiento ocular.

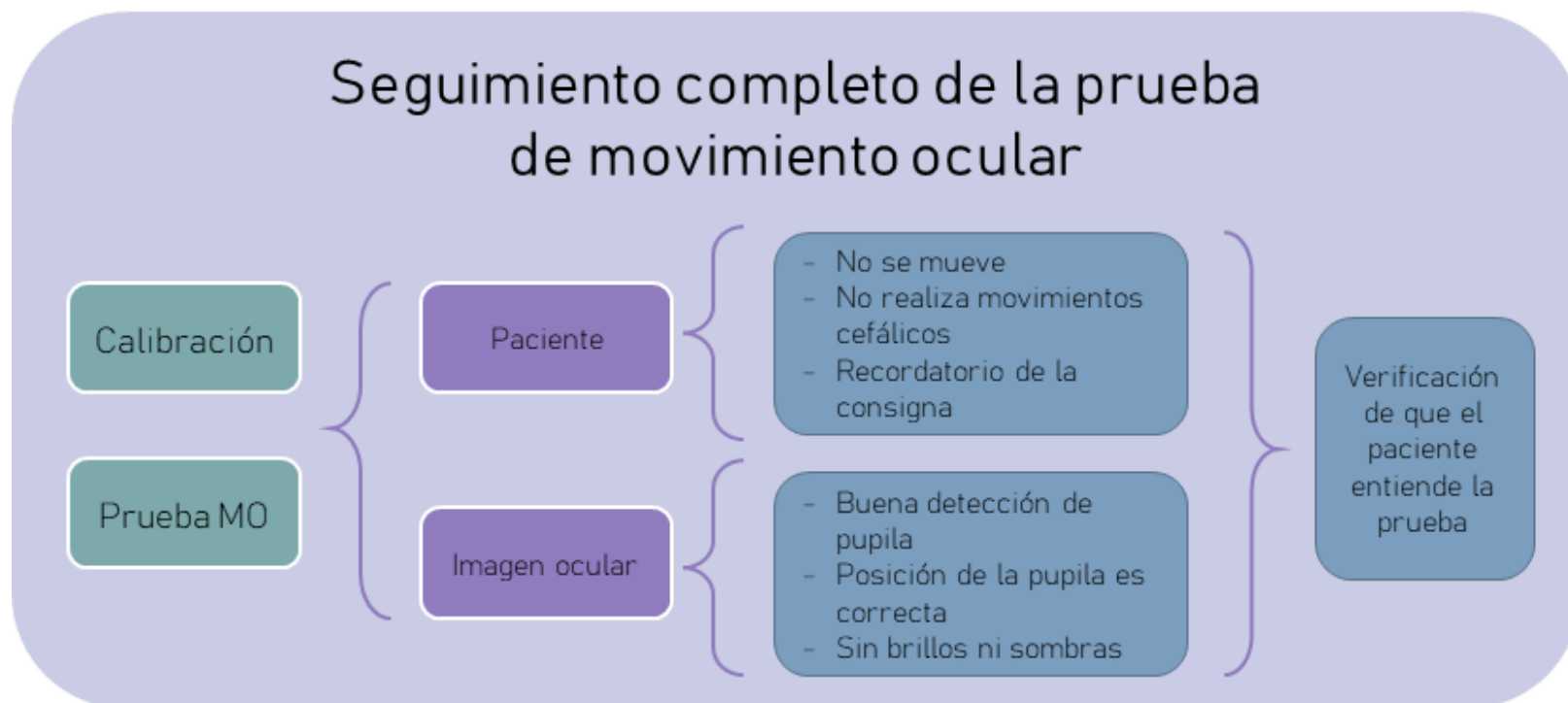


Figura 3.5: Monitorización de las pruebas de movimiento ocular.

3.2.1.1.4 El proceso de calibración

La calibración es una prueba más que se realiza previa al registro de cada tipo de prueba para calibrar el sistema al ojo dominante de cada participante. Consiste en la fijación de la mirada durante segundo y medio sobre nueve puntos que delimitan toda el área de la pantalla para proporcionar suficiente información al algoritmo cómo para poder estimar la posición del ojo a lo largo de la misma. Ver Figura 3.6. La consigna dada al voluntario es simple: *“Mire al punto que aparecerá en la pantalla.”*

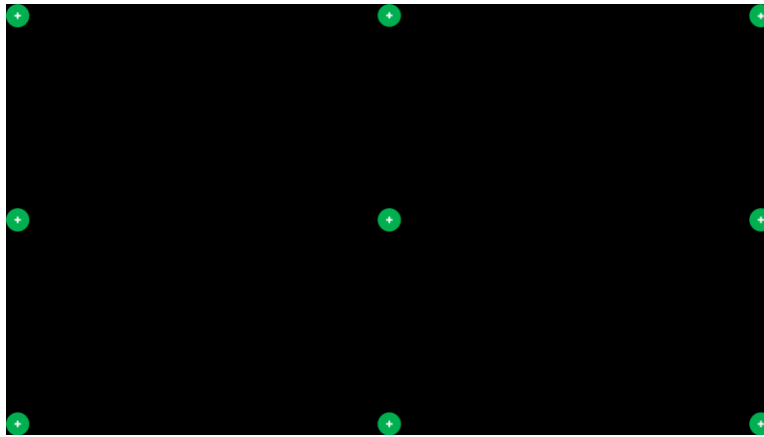


Figura 3.6: Posiciones de los estímulos para una calibración de 9 puntos.

3.2.1.1.5 Prueba de movimientos sacádicos visualmente guiados

Esta prueba consiste en la visualización de un estímulo que, partiendo del centro, se desplaza aleatoriamente evaluando el campo visual a 5° , 10° y 20° en horizontal y a 5° y 12° en vertical. La Tabla 3.2 resumen las características de la prueba. La consigna que recibe el voluntario es: *Mire al punto que aparecerá en la pantalla.*

Tabla 3.2: Resumen del posicionamiento del estímulo en las pruebas de movimientos sacádicos visualmente guiados.

Modo	Posiciones del campo visual [°]	Repeticiones totales	Duración total de la prueba [s]
Horizontal	5, 10, 20	12	36
Vertical	5, 12	24	24

La Figura 3.7 muestra una representación en el software MATLAB de *Math Works* de un registro ocular de un movimiento sacádico guiado visualmente en horizontal.

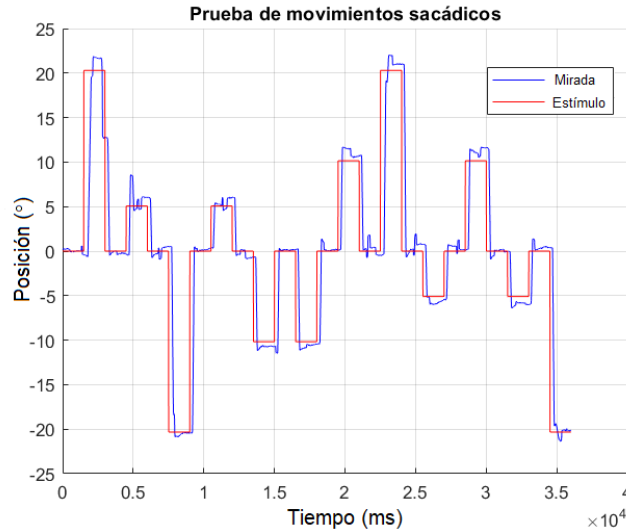


Figura 3.7: Posiciones posibles en las pruebas de movimientos sacádicos sobre cada eje visual.

3.2.1.1.6 Prueba de movimientos antisacádicos visualmente guiados

Un movimiento antisacádico es un movimiento contrario a la posición donde se presenta el estímulo. Tomando como ejemplo una prueba horizontal, si el estímulo pasa de la posición central a cinco grados a la derecha, el participante debe mirar aproximadamente a cinco grados a la izquierda manteniendo la horizontalidad del movimiento sobre el propio eje.

Esta prueba consiste en la visualización de un estímulo que, partiendo del centro, se desplaza a una de las posiciones indicadas en la Tabla 3.3 aleatoriamente, para después volver al centro e iniciar la secuencia de nuevo.

Tabla 3.3: Resumen del posicionamiento del estímulo en las pruebas de movimientos antisacádicos.

Modo	Posiciones del campo visual [°]	Repeticiones totales	Duración total de la prueba [s]
Horizontal	5, 10, 20	12	36
Vertical	5, 12	24	24

La consigna que se da al voluntario es: “*Mire al lado opuesto del punto que aparecerá en la pantalla.*”

En la Figura 3.8 se muestra un ejemplo de registro ocular de antisacadas.

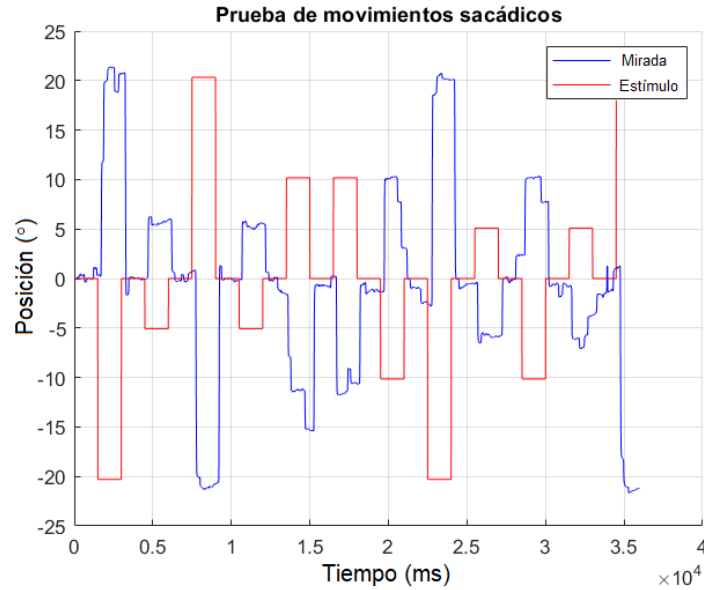


Figura 3.8: Prueba de movimientos antisacádicos correctamente registrada. Registro real.

3.2.1.1.7 Prueba de movimientos sacádicos de memoria visualmente guiados

Se define una sacada de memoria como aquella que se realiza en ausencia de estímulo cuando previamente se ha realizado una sacada guiada visualmente. Como cada sacada de memoria, viene precedida por una sacada guiada, la duración de esta prueba es el doble que los anteriores. La Tabla 3.3 resume las características de la prueba.

Tabla 3.4: Resumen del posicionamiento del estímulo en las pruebas de movimientos sacádicos de memoria.

Modo	Posiciones del campo visual [°]	Repeticiones totales	Duración total de la prueba [s]
Horizontal	5, 10, 20	12	72
Vertical	5, 12	24	48

La consigna que recibe el voluntario es: “*Mire al punto que aparecerá en la pantalla. Cuando el punto desaparezca, debe volver a mirar el lugar donde apareció por última vez.*”.

En la Figura 3.9 muestra la representación en Matlab de un registro de sacada de memoria. Como puede observarse hay dos sacadas de la misma amplitud, la primera guiada visualmente y la segunda, realizada en ausencia de estímulo, es la sacada de memoria.

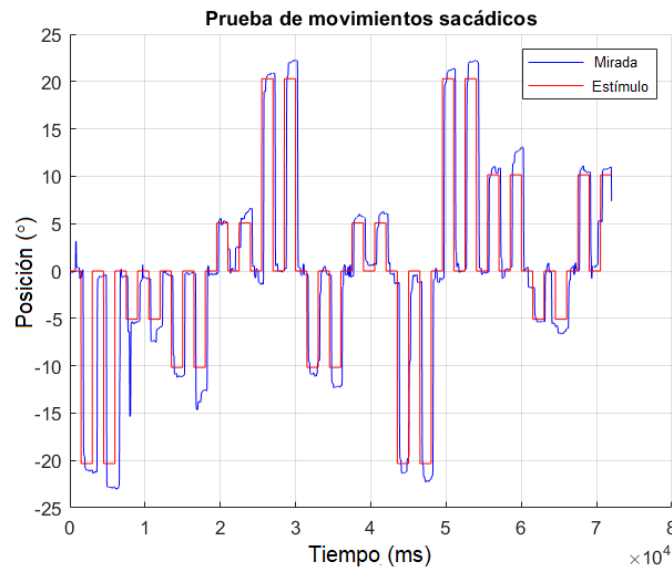


Figura 3.9: Prueba de movimientos sacádicos de memoria correctamente registrada. Registro real.

3.2.1.1.8 Prueba de seguimiento lento

La prueba de seguimiento lento consiste en el seguimiento de un estímulo que se desplaza generando una onda sinusoidal en su eje de movimiento, es decir, con una mayor velocidad en los extremos que en las zonas centrales. La Tabla 3.5 resumen las características de la prueba.

Tabla 3.5: Parámetros de la prueba de seguimiento lento.

Modo	Periodo de la señal [s]	Número de repeticiones	Duración total de la prueba [s]
Horizontal	8	3	24
Vertical	8	3	24

El voluntario recibe la siguiente consigna: “*Mire al punto que aparecerá en la pantalla.*” En la Figura 3.10 se muestra un resultado adecuado de esta prueba.

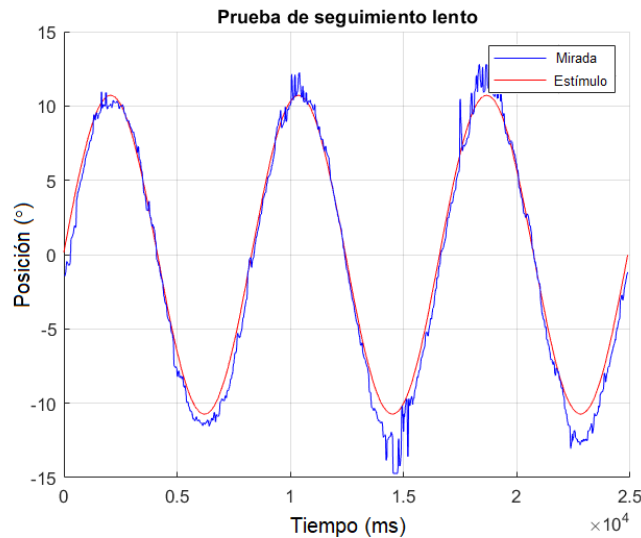


Figura 3.10: Prueba de seguimiento lento correctamente registrada. Registro real.

3.2.1.1.9 Prueba de fijación

Esta prueba consiste en mantener la mirada fija sobre el estímulo presente en el centro de la pantalla durante cinco segundos. Se pretende evaluar los movimientos involuntarios de mantenimiento de la mirada en una posición del participante tales como los movimientos microsacádicos, las derivas o los “square wave jerks”. La consigna que recibe el voluntario es “*Mire al punto que aparecerá en la pantalla.*” En la Figura 3.11 se muestra un resultado adecuado de esta prueba.

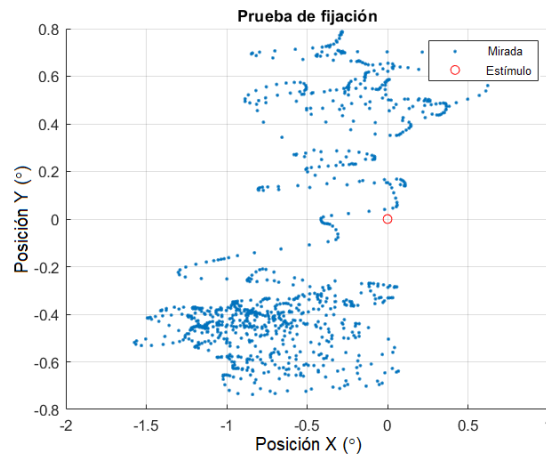


Figura 3.11: Prueba de fijación correctamente registrada. Registro real.

3.2.2. Caracterización del movimiento ocular

Las pruebas de movimiento ocular quedan definidas por la señal extraída de las imágenes oculares captadas a través de un dispositivo de seguimiento ocular, ampliamente conocidos en la literatura por su terminología inglesa como “*eye tracker*” o “*gaze tracker*”. El análisis de estas imágenes, tradicionalmente, se lleva a cabo a través de varias etapas que finalizan al obtener un vector de dos o tres dimensiones que registra con precisión y exactitud la línea de visión del usuario del dispositivo. En definitiva, la señal de estos dispositivos queda reflejada como el vector de la línea de visión permitiendo su análisis con el objetivo de extraer características de movimiento ocular que describan la actividad ocular presentada ante ciertos estímulos visuales.

La Figura 3.12, muestra el flujograma de trabajo seguido. Se parte de la localización de mirada en cada fotograma y a partir de allí se extraen las características que definen el comportamiento del ojo durante la prueba.

Una vez que se ha realizado el registro, se procede con la estimación de la mirada o estimación de la línea de visión propuesta en (Hernández et al., 2018). A partir de las sucesivas posiciones de la mirada, se extraen las características de la señal que son valores numéricos que cuantifican la respuesta del movimiento.

Potencialmente, podría darse el caso de que alguna característica no tuviera un valor numérico pudiendo quedarse sin definir a lo que se le asigna NaN, esto es: “*not a number*”.

Una de las aportaciones de esta tesis doctoral es haber definido un procedimiento para la selección de características más significativas que conduzcan a definir el patrón ocular de la enfermedad, o lo que es lo mismo, eliminar del proceso de análisis aquellas variables que no aporten un verdadero valor discriminatorio a la solución.

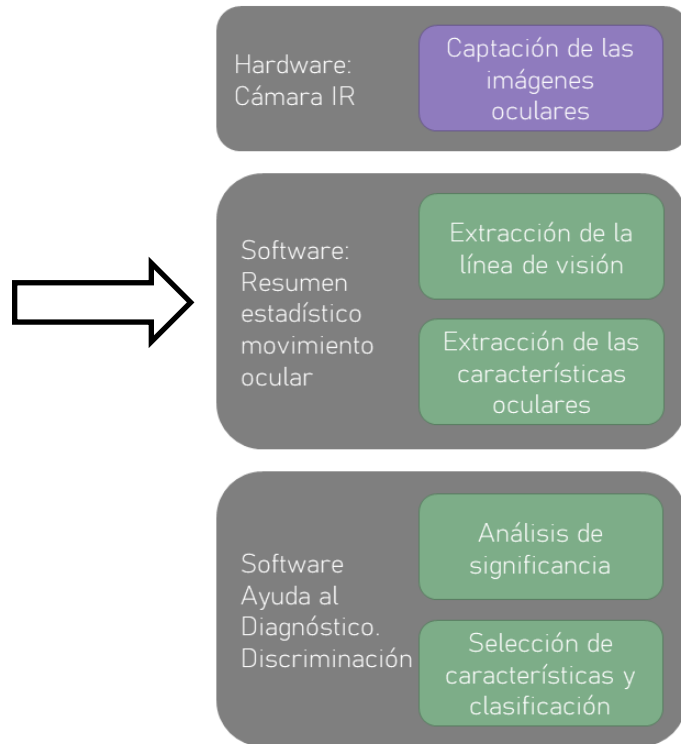


Figura 3.12: Procedimiento general del análisis del movimiento ocular.

Una vez caracterizado un parámetro del movimiento ocular, se analiza la naturaleza estadística del mismo (paramétrico o no paramétrico) utilizando métodos estadísticos clásicos. Seguidamente se procede a completar las tablas de datos con el método de imputación que corresponda o la eliminación de los pacientes o variables que aportan datos *NaN*. Finalmente, se reduce la dimensionalidad del problema a través de una regresión por mínimos cuadrados parciales donde se seleccionan las dimensiones que más separan la varianza entre clases con la ratio discriminante de Fisher. A partir de aquí se procede con la clasificación utilizando técnica de inteligencia artificial.

La Tabla 3.6 describe el número de variables totales de cada prueba de movimiento ocular.

Tabla 3.6: Resumen de características de movimiento ocular.

Prueba de movimiento ocular	Número de características totales
PMSVG horizontal	16
PMSVG vertical	16

PMSMVG horizontal	18
PMSMVG vertical	18
PMAVG horizontal	23
PMAVG vertical	23
PSL horizontal	10
PSL vertical	10
PF	28
Total	162

3.2.2.1. Definición de las características del movimiento sacádico.

A continuación, se definen las siguientes características de las sacadas guiadas visualmente (García Cena et al., 2020):

- *Latencia* [ms]: tiempo transcurrido entre la aparición del estímulo y el inicio de la sacada hacia el estímulo, eq. (1):

$$Latencia (\Delta t) = t_{inicio\ movimiento\ sacádico} - t_{modificación\ de\ posición\ del\ estímulo} \quad (1)$$

- *Disimetría* [°]: error en estado estacionario entre la posición del estímulo y la posición de la mirada, eq(2). Cuando este error se produce por un desplazamiento menor al desplazamiento del estímulo se conoce como hipometría, mientras que si es mayor al del estímulo se conoce como una hipermetría.

$$Error = \frac{sgn(Pos\ final_{estímulo} - Pos\ inicial_{estímulo})}{(Pos\ final_{mov} - Pos\ inicial_{mov})} \quad (2)$$

- *Ganancia*: ratio entre la amplitud del movimiento sacádico y la amplitud del estímulo. Es un parámetro adimensional y se define en la eq (3);

$$G = \frac{Amp_{Movimiento\ sacádico}}{Amp_{Movimiento\ del\ estímulo}} \frac{Pos\ final_{mirada} - Pos\ inicial_{mirada}}{Pos\ final_{estímulo} - Pos\ inicial_{estímulo}} \quad (3)$$

- *Velocidad pico* [°/s]: máximo relativo de la velocidad alcanzada en el desplazamiento de un movimiento sacádico, eq(4).

$$Velp_{movimiento\ sacádico} = \max(abs(V(t))) \quad (4)$$

$$para\ t \in [t_{inicio\ mov\ sacádico}, t_{final\ mov\ sacádico}]$$

La Figura 3.13 muestra una representación gráfica de los parámetros definidos desde la eq.(1) a la eq.(4).

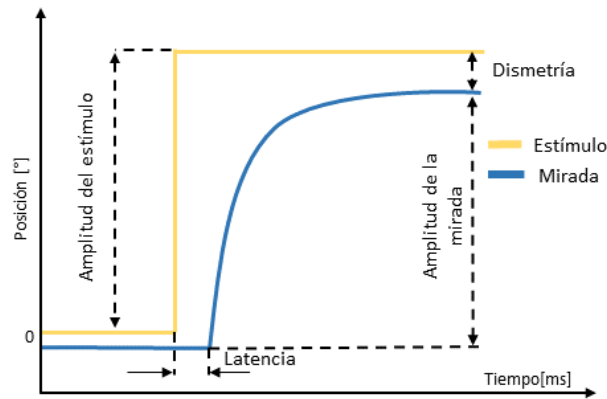


Figura 3.13: Caracterización de los movimientos sacádicos visualmente guiados.

En cada repetición se calcula un valor de parámetro en cuestión y finalmente el resultado de la prueba será la media estadística y su desca desviación típica estándar. Tanto la *latencia* como la *velocidad pico*, se calculan en el movimiento sacádico de desde la posición del estímulo hacia el centro de la pantalla. Además, en cada prueba se evalúa el número de parpadeos.

3.2.2.1.1 Definición de las características del movimiento antisacádico

En la Figura 3.14 se describe gráficamente las características relevantes de una antisacada y de una sacada reflexiva en la prueba de antisacadas.

- *Latencia antisacada* [ms]: tiempo transcurrido entre la aparición del estímulo y el inicio de la sacada hacia el estímulo, eq. (5):

$$Latencia\ antisacada\ (\Delta t) = t_{inicio\ mov\ antisacádico} - t_{estímulo} \quad (5)$$

- *Latencia sacadas reflexiva* [ms]: Movimiento prosacádico en la ejecución del test de antisacada, eq. (6)

$$Latencia\ ref\ (\Delta t) [ms] = t_{inicio\ mov\ antisacádico} - t_{estímulo} \quad (6)$$

- *Duración de la sacada reflexiva* [ms]: Tiempo que tarda el voluntario en inhibir la sacada reflexiva y generar voluntariamente la antisacada, eq (7):

$$Duracion\ ref = t_{inicio\ mov\ antisacádico} - t_{inicio\ mov\ sacádico\ reflexivo} \quad (7)$$

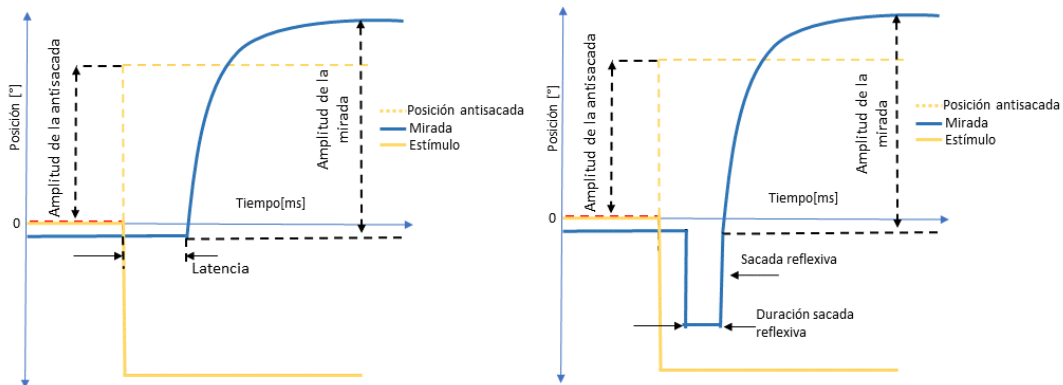


Figura 3.14: Caracterización de los movimientos antisacádicos. (Iz). Antisádaca correcta. (Dcha). Sacada Reflexiva en la antisacada

Dismetría, velocidad y ganancia se calculan en la antisacada utilizando las eq(2) a eq(4). Al igual que en la prueba anterior, se obtienen los valores para cada movimiento y el resultado de la prueba es la media estadísticas y su desviación estándar. En la prueba de antisacadas se computa el número de antisacadas correctas, incorrectas, reflexivas y errores.

3.2.2.1.2 Definición de las características en sacadas de memoria

En este test se miden los mismos parámetro que en las sacadas guiadas visualmente (eq(1) - eq(4)), pero sobre la sacada de memoria, es decir en ausencia de estímulo. Además, se cuenta el número de sacadas de memorias realizada y así como los parpadeos durante la ejecución de la prueba. La Figura 3.15 muestra un esquema de una sacada de memoria.

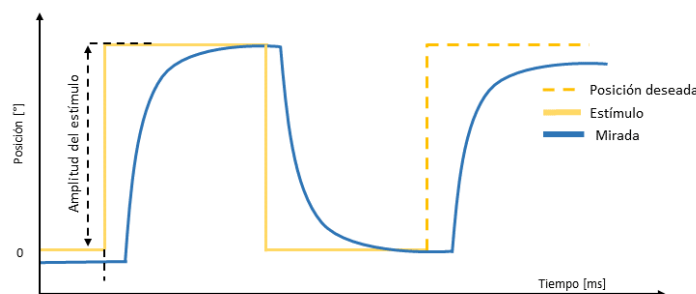


Figura 3.15: Caracterización de los movimientos sacadicos de memoria visualmente guiados.

Finalmente se desea mencionar que en el paradigma sacádico se cuentan las *sacadas exprés*, que son movimientos sacádicos que se producen con una latencia de entre 80 ms y 130 ms. Estas sacadas se excluyen del cálculo a efectos de la caracterización del movimiento, pero se contabiliza su número.

3.2.2.2. Definición de las características en la prueba de seguimiento lento

La Figura 3.16 representa el primer ciclo de una prueba de seguimiento lento junto con algunos de los eventos y características oculares presentes en estas pruebas.

- *Ganancia*: se conoce como un parámetro que mide la capacidad de hacer la prueba de seguimiento lento. De acuerdo con (Montagnese et al., 2005) se calcula de la siguiente forma:

$$Ganancia = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{vel_{mirada_i}}{vel_{stimulus_i}} \quad (8)$$

donde n es el número total de imágenes tomadas en la prueba, mientras que i es el fotograma donde se calcula la ratio entre la velocidad de la mirada vel_{mirada_i} y la velocidad del estímulo $vel_{stimulus_i}$. Cuando la ganancia es positiva, significa que el ojo se mueve más rápido que el estímulo, mientras que, si es negativa, el movimiento ocular de seguimiento es más lento.

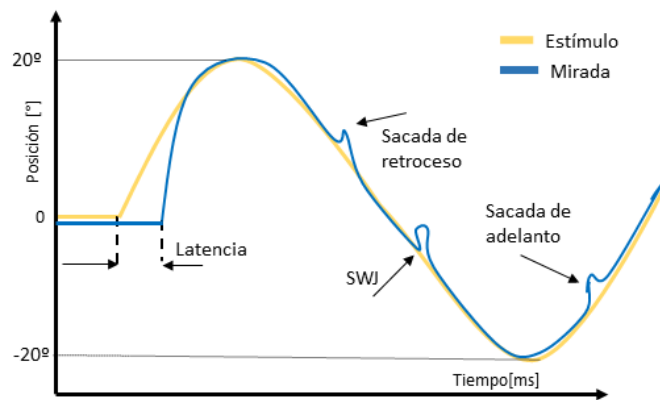


Figura 3.16: Caracterización de los movimientos de seguimiento lento.

- Error de seguimiento [°]: diferencia media entre la posición del estímulo y la posición de la mirada del paciente para los puntos identificados como de seguimiento lento (se excluyen los movimientos sacádicos intrusivos). Se calcula de la siguiente forma (Montagnese et al., 2005):

$$err_{pos} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (pos_{mirada_i} - pos_{estímulo_i})^2 \quad (9)$$

donde n es el número total de imágenes tomadas en la prueba donde se identifica que el movimiento ocular es de seguimiento lento, mientras que i es el fotograma donde se calcula la diferencia entre la posición de la mirada pos_{mirada_i} y la posición del estímulo $pos_{estímulo_i}$.

- Error de velocidad [°/s]: diferencia media entre la velocidad del estímulo y la velocidad de la mirada del paciente para los puntos identificados como de seguimiento lento (se excluyen los movimientos sacádicos intrusivos). Se calcula de la siguiente forma (Montagnese et al., 2005):

$$err_{vel} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (vel_{mirada_i} - vel_{estímulo_i})^2 \quad (10)$$

donde n es el número total de imágenes tomadas en la prueba donde se identifica que el movimiento ocular es de seguimiento lento, mientras que i es el fotograma donde se calcula la diferencia entre la posición de la mirada vel_{mirada_i} y la posición del estímulo $vel_{estímulo_i}$.

Este movimiento ocular tiene parámetros propios como son:

- Sacadas “back-up”, se trata de un movimiento de retroceso provocado por haber desplazado la línea de visión más rápidamente que el movimiento del propio estímulo. Por consiguiente, se realiza un movimiento ocular en el sentido contrario al que se mueve el estímulo.
- Sacadas “catch-up”, se trata de un movimiento en el mismo sentido que el movimiento del estímulo para alcanzar la posición del estímulo. Se produce cuando la línea de visión del participante ha quedado por detrás del movimiento del estímulo.
- *Square wave jerk* (SWJ): se definen como dos movimientos sacádicos en direcciones opuestas que producen el equivalente a un pulso. Las amplitudes de estos movimientos van desde los 0.2 a los 5 grados y la diferencia entre las direcciones de ambos movimientos debe corresponderse entre el intervalo de 90 a 270 °.

- Tiempo de seguimiento: se define como el tiempo efectivo en el que el participante se encuentra siguiendo al estímulo sin realizar sacadas intrusivas (catch-up, back-up, SWJ o prosacadas).

Además se mide la latencia en el momento de inicio del seguimiento lento tal y cómo se refleja en la Figura 3.16 utilizando la eq(1).

3.2.2.3. La fijación

Antes de definir las diferentes características de movimiento ocular que se extraen de las pruebas de fijación, es necesario definir los tipos de eventos presentes en esta prueba:

- Movimientos microsacádicos: movimientos involuntarios oculares que permiten mantener la línea de visión alrededor de un punto concreto a la hora de realizar una fijación con una amplitud menor a 1° .
- Derivas: también conocidas como “*drifts*”, son movimientos curvos lentos que se producen entre movimientos microsacádicos (Martinez-Conde et al., 2009).
- *Square Wave Jerk* (SWJ): se conoce como la conjunción de dos movimientos sacádicos contiguos, uno a continuación del otro, de pequeña amplitud (entre 0.2° y 5°) y en direcciones opuestas. Existen SWJ monofásicos y SWJ bifásicos que conjugan dos de ellos.
- Distracciones: identificadas cuando el participante desvía su atención de la posición que se le ha pedido que observe. Se identifican cuando el movimiento supera los cinco grados visuales.
- Movimientos sacádicos: movimientos voluntarios que realiza el participante con una amplitud mayor a 1° .

La Figura 3.17 muestran conceptualizaciones de estos parámetros.

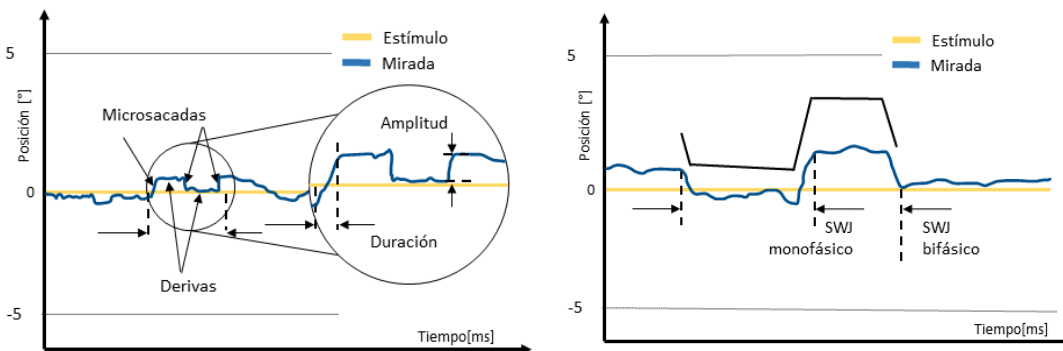


Figura 3.17: Conceptualización de movimientos microsacádicos y derivas. Además de detectar estos eventos en el intervalo de fijación, se estudia el BCEA y otras métricas de dispersión de la posición de la mirada:

- Bivariate Contour Ellipse Area (BCEA): se trata del área de la elipse en la cual se enmarcan el 68 % de las posiciones de la mirada de la prueba completa. Cuanto más juntas estén esas posiciones, menor área se obtendrá. Esta área se calcula (Chung et al., 2015):

$$BCEA = \pi \chi^2 \sigma_x \sigma_y (1 - \rho^2)^{\frac{1}{2}} \quad (12)$$

Donde σ_x y σ_y son las desviaciones típicas estándar, ρ es el coeficiente de correlación entre x e y, y χ^2 es el valor de Chi cuadrado correspondiente a la probabilidad de 0.68.

Finalmente se analizan cada tipo de movimiento por separado, obteniendo las amplitudes, velocidades medias y velocidades pico de los movimientos microsacádicos, derivas y SWJ. En el caso de las microsacadas también se estudia la frecuencia, definida como el número de veces que se produce este tipo de movimiento por segundo. Se incluye también el número de parpadeos, sacadas y distracciones realizadas durante la prueba, entre otros.

3.2.2.4. Análisis de las características de movimiento ocular definidas

Una vez extraídas las características de movimiento ocular para cada prueba llegamos al punto de evaluar qué tan importante es cada una de ellas en las tareas de discriminación.

Esta etapa final del análisis de los datos de movimiento ocular de cada participante es un punto clave debido al volumen de muestras que ha sido posible recolectar. Mientras que algoritmos novedosos aplicados en aprendizaje profundo como son las redes de neuronas aplican diferentes pesos sobre cada variable acorde la reducción de la función de pérdida que sufren en cada iteración con nuevos datos cribando la importancia de todas las variables, los algoritmos clásicos resultan menos eficientes en el cometido de la selección de características por lo que es necesario realizarlo por ellos antes de que comience el proceso de aprendizaje.

Esta Sección se centra en el análisis con las características de movimiento ocular que quedan siempre definidas cuando la prueba de movimiento ocular ha sido correctamente registrada.

El flujograma de la Figura 3.18 representa la base del análisis que ha sido refinada sobre cada iteración con datos de cada categoría. Como el objetivo es obtener las variables que son más significativas para la discriminación de dos categorías, estableceremos la necesidad de diferenciar los participantes de la categoría A sobre los de la categoría B. Por ejemplo, los participantes de control de aquellos que han sido diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer.

La primera etapa para poder realizar adecuadamente esta tarea es el estudio de la distribución de los datos, es decir, n estudio de su normalidad, para cada variable sobre cada tipo de participante. Para esto realizaremos una hipótesis a través del test de Lilliefors con una verificación a través test de Shapiro-Wilk debido al pequeño tamaño muestral presentado en algunos casos de uso (Razali & Wah, 2011).

El test de Lilliefors es una modificación del test de Kolmogorov-Smirnov utilizada cuando los valores estadísticos de la distribución hipotética son desconocidos. Este test estima estos parámetros en base a la muestra presentada. Dada una muestra de n observaciones, el test de Lilliefors puede definirse como (Lilliefors, 1967):

$$\mathbf{D} = \max_x |F^*(\mathbf{X}) - S_n(\mathbf{X})| \quad (13)$$

Donde $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ es la muestra, $S_n(X)$ es la función de distribución acumulativa de la muestra y $F^*(X)$ es la función de distribución normal acumulativa, con la media y la varianzas muestrales definida con denominador $n - 1$. Cuando los datos cumplen la hipótesis nula, éstos siguen una distribución normal.

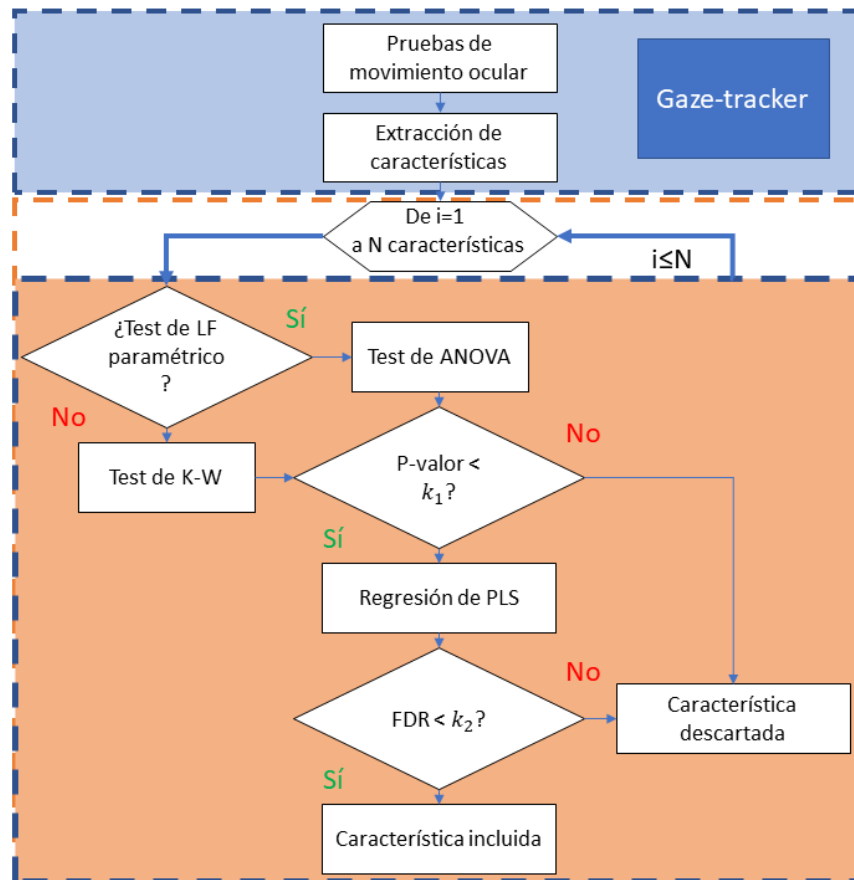


Figura 3.18: Flujograma para la elección de características de movimiento ocular relevantes entre dos grupos de muestras.

3.2.2.4.1 P-valor y significancia de cada variable. Selección de características

El análisis de la significancia de cada variable al análisis de la comparación de dos conjuntos poblaciones se realiza únicamente a través del test de ANOVA unidireccional si las dos poblaciones siguen una distribución normal (Fisher, 1919). Por el contrario, cuando no se cumplen los supuestos de homogeneidad de las varianzas, es necesario realizar una prueba no paramétrica. El test de Kruskal-Wallis (Kruskal & Wallis, 1952) es la opción más empleada cuando la distribución de al menos un grupo poblacional no cumple la normalidad.

En definitiva, se conocerá cual es el *p-valor* asociado a cada característica de movimiento ocular para el análisis de dos grupos de participantes y, de esta forma, se puede establecer qué variables son más significativas. Finalmente, se construye el conjunto de datos para la clasificación considerando un umbral de

p-valor y el número óptimo de características del movimiento ocular para construir el conjunto de datos de entrada a la etapa de clasificación. La elección del umbral de *p*-valor empleado depende de los resultados obtenidos en la siguiente etapa del análisis con el objetivo de construir un subespacio muestral amplio que permita discretizar entre las dos clases de participantes en cada estudio.

3.2.2.4.2 Reducción de dimensionalidad y máxima separación entre clase

Similar a la etapa de clasificación se realizan un conjunto de transformaciones sobre los datos con el objetivo de realizar una reducción de dimensionalidad y aumentar la separabilidad de los datos para mejorar los resultados de la tarea de clasificación.

Este proceso comienza con la normalización de las características de movimiento ocular. A continuación, se realiza la técnica conocida como regresión de mínimos cuadrados parciales o PLS (Helland, 2001), una técnica similar a la reducción de dimensionalidad por componentes principales (PCA), pero que supervisa la transformación generada en función de las clases de los grupos poblacionales. Para un conjunto de datos con n observaciones y k variables predictoras, el PLS encuentra una serie de componentes latentes t_1, t_2, \dots, t_m , combinaciones lineales de las variables predictoras originales. A través del método de mínimos cuadrados, se calcula los coeficientes de la regresión definida por la relación de t e $Y \in \mathbb{R}^{n \times p}$, la variable respuesta:

$$Y = t\beta + \epsilon; t = X\omega \quad (14)$$

donde p es el número de variables de salida, $t \in \mathbb{R}^{n \times h}$ es el vector de valores de componente latente, h , es el número de componentes latentes, $X \in \mathbb{R}^{n \times k}$, es la matriz original, $\omega \in \mathbb{R}^{k \times h}$, es el vector de pesos para las variables predictoras, $\beta \in \mathbb{R}^{h \times p}$, el vector de coeficientes para las componentes latentes y, $\epsilon \in \mathbb{R}^{n \times p}$, el vector de errores.

Por último, las variables transformadas son evaluadas según la ratio discriminante de Fisher (FDR), que queda definido como (López et al., 2011):

$$FDR = \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} \quad (15)$$

donde μ_i y σ_i son la media y varianza de cada clase respectivamente.

Esta evaluación se realiza con el objetivo de que se supere el umbral prefijado para que las variables que ofrezcan una verdadera separación entre clases, o lo que es lo mismo, minimizar la varianza dentro de cada clase a la vez que se maximiza la distancia entre los valores medios de cada una de ellas.

3.2.2.5. Análisis de las características de movimiento ocular sin definir

Habiendo analizado todas las características de movimiento ocular que no son susceptibles de tener datos vacíos siempre que su prueba de movimiento ocular esté registrada, es momento de comenzar a trabajar con todas aquellas variables que, aunque la prueba se encuentre bien registrada, pueden contener datos vacíos modelados como *NaN*. En la Figura 3.19 se puede observar un ejemplo para las pruebas de antisacadas guiadas visualmente.

3.2.2.5.1 Actualización del flujo de análisis

Como se ha descrito previamente, existen dos fuentes principales de datos vacíos sobre las muestras de los registros de los experimentos de movimiento ocular:

1. Una prueba de movimiento ocular no ha sido registrada de la forma adecuada y, por tanto, todas sus características de movimiento ocular aparecen vacías (datos no registrados).
2. Una prueba de movimiento ocular se ha registrado adecuadamente, pero existen valores no definidos debido a que el participante no ha realizado algún tipo de movimiento concreto y los valores asociados a ese movimiento, no tienen ningún valor asociado (datos sin definir).

La Figura 3.20, muestra el nuevo flujograma de análisis empleado cuando existen valores sin definir. Con este nuevo método de trabajo se pretende identificar las pruebas de movimiento ocular sin registro, conocer las variables susceptibles a tener un dato vacío, posibilitar la imputación de los datos no registrados o no definidos y validar el uso de cada tipo de clasificador en cada caso.

Si se trabaja con un conjunto de muestras que poseen *NaN* y estos valores no son imputados, el clasificador debe estar preparado para utilizar ese valor. Por ejemplo, diferentes algoritmos basados en árboles de decisión sí que los toleran y operan con ellos.

Existen determinados grupos de pacientes que, por las características de su patología, llevan asociados valores sin definir en las pruebas. En estos casos, se ha enfocado el reto como una imputación de los datos para mantener el número de pacientes original sin perder ninguna muestra

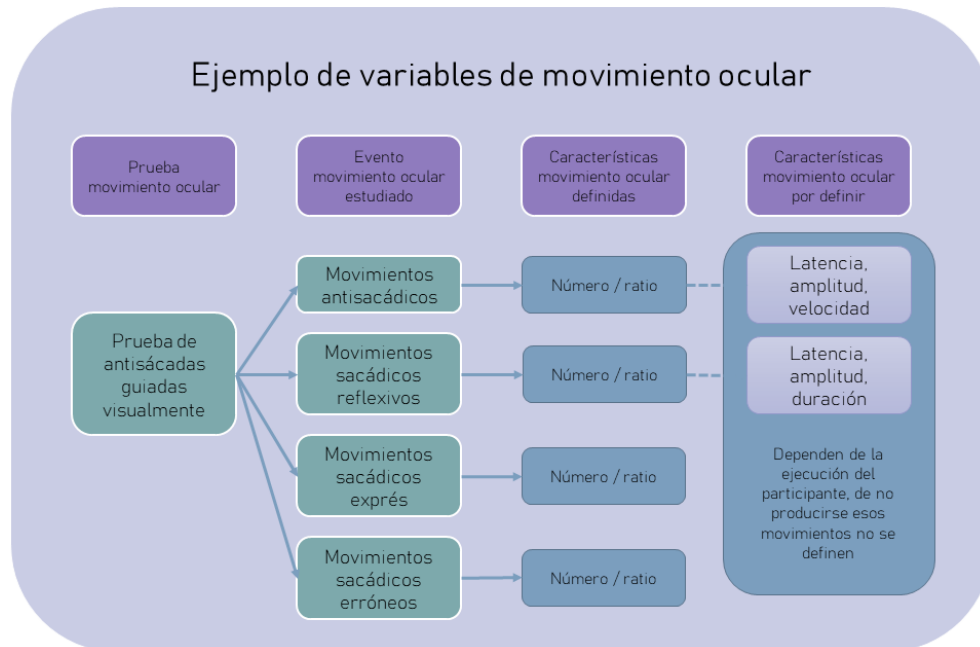


Figura 3.19: Ejemplo de variables de movimiento ocular susceptibles y no susceptibles de ser definidas. Pruebas de movimientos antisacádicos.

Para realizar esta labor, se han planteado dos enfoques (para más detalles se remite al lector al Anexo III):

- **Imputado continuo:** los valores no registrados en las diferentes características se imputan como un -1 dentro de los valores continuos de cada variable.
- **Imputado categórico:** los valores no registrados en las diferentes características se categorizan como un -1 dentro de las n categorías computadas para cada característica de movimiento ocular. Antes de realizar esta imputación, el conjunto de datos definidos se agrupa en n categorías acorde a la distribución de los datos dentro de una tarea de discriminación concreta.

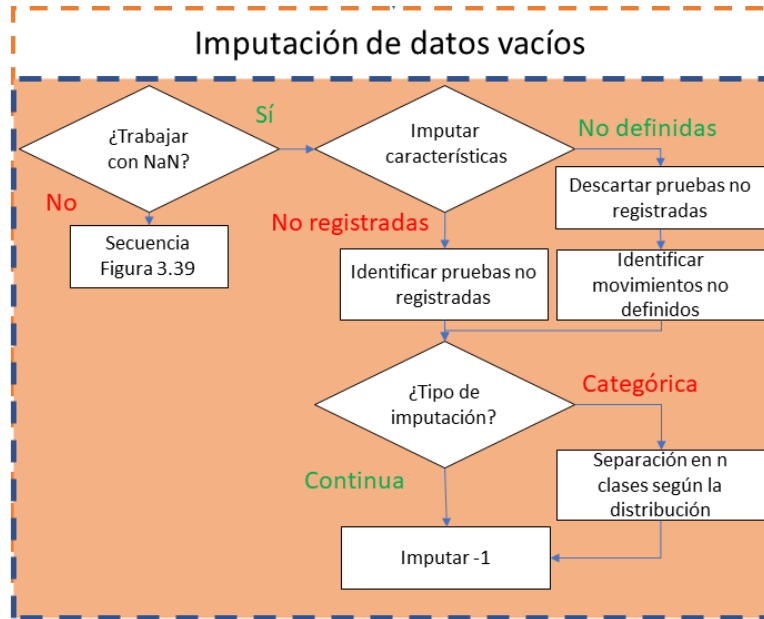


Figura 3.20: Flujograma de imputación de datos vacíos.

Habiendo definido un flujo completo de análisis en base al trabajo con datos completos, únicamente queda definir cuándo se producirá la imputación de los valores no registrados o vacíos. Ineludiblemente, es necesario que esta etapa en el proceso se realice previamente a la regresión de mínimos cuadrados parciales.

Con el objetivo de no influenciar en el cálculo de la significancia de cada variable, las imputaciones de los diferentes valores, así como la categorización en el caso en el que sea necesario se llevarán a cabo después del cálculo de los p-valores. La Figura 3.21, muestra cómo se integra esta etapa dentro del flujo de trabajo presentado.

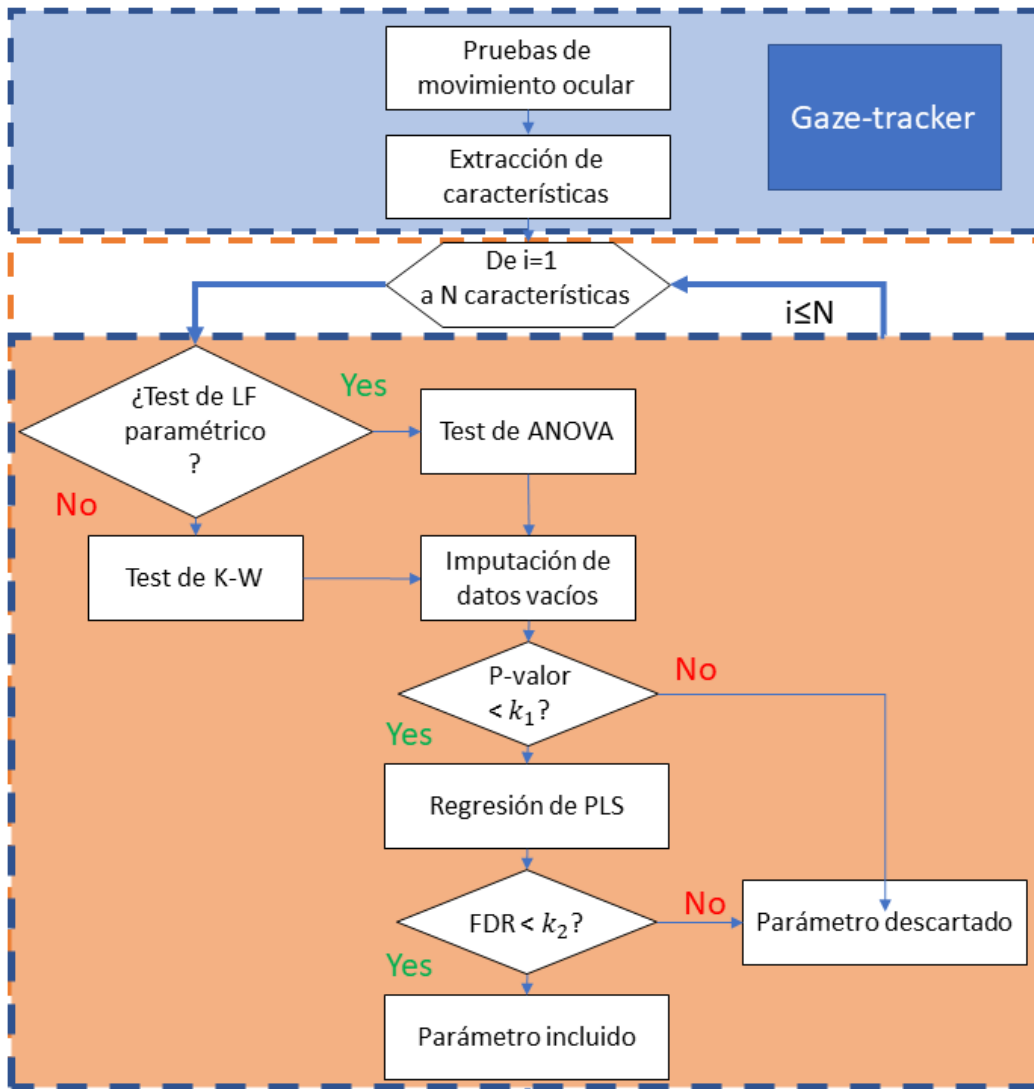


Figura 3.21: Actualización del flujograma de selección de características relevantes con las posibles no definidas.

3.2.3. Algoritmos de clasificación. Asistencia al diagnóstico.

Tras la captura y el análisis de los datos de movimiento ocular de los pacientes asociados a cada categoría de paciente (Figura 3.22), se procede a evaluar la capacidad discriminadora de cada uno con respecto a las demás siempre que tenga sentido desde el punto de vista clínico.

Este último paso de la metodología es clave debido a que la construcción de clasificadores que permitan la discriminación de diferentes tipos de pacientes únicamente tiene sentido si desde el punto de vista clínico puede ofrecer un valor de ayuda al diagnóstico del paciente. Por ejemplo, la discriminación entre participantes control con cada una de las patologías tiene sentido y ofrece una información útil, siempre que se encuentren parámetros de movimiento ocular significativos, mientras que la diferenciación de pacientes con deterioro neurológico sobre pacientes que sufren de temblor esencial, no tendría tanto sentido, pues aparentemente no debería de haber un conflicto entre las dos patologías ni el riesgo de que un especialista tuviera de diferenciar entre una y otra.

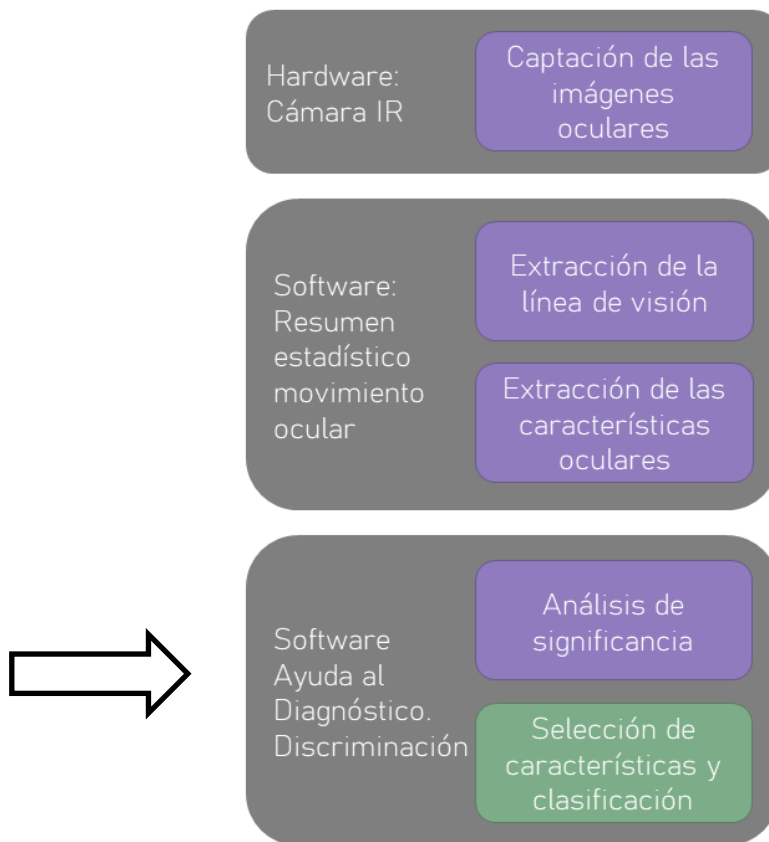


Figura 3.22: Flujo de trabajo: etapa 3, selección de características y clasificación de las muestras.

Gracias al análisis de la significancia descrito, es posible realizar la selección de las características de movimiento ocular que más información aportan en el análisis discriminatorio particular de cada caso. De esta forma, se puede evaluar

diferentes métricas como la precisión, el área bajo la curva (*AUC*, de su terminología en el inglés) de la curva ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*), etc., tratando de buscar el equilibrio entre la suficiente generalización y el mejor valor para cada uno de estos resultados. El objetivo de las siguientes secciones será describir el proceso empleado en cada uno de ellos, la discusión e interpretación de los resultados, así como las diferencias que se han tenido que trabajar cuando aparecen variables sin definir.

3.2.3.1. Métodos de clasificación

En la actualidad existe una gran tendencia al uso de herramientas conocidas como auto ML generadas para reproducir diferentes experimentos con distintas muestras de entrada sobre un conjunto de métodos de aprendizaje máquina con el objetivo de llevar a cabo una tarea de clasificación concreta. A través de diferentes indicaciones esquematizadas y pautadas según una plantilla concreta es posible indicar a los experimentos el proceso de entrenamiento que se desea seguir, qué clasificadores se deben involucrar, si es necesario hacer una optimización de sus hiperparámetros o si se quedan con unos prefijados, etc.

En esta línea, y con el pensamiento puesto facilitar la reproducibilidad y escalado de los experimentos se ha trabajado sobre una arquitectura simple que soporte estas funcionalidades. Cada tipo de clasificador recibe y retorna unos parámetros concretos, pudiéndose seleccionar tantas combinaciones de ellos como se desee en cada experimento.

Los clasificadores que se han planteado dentro de esta herramienta de auto ML para la tarea de clasificación que ocupa al proyecto han sido elegidos en base a la propia tarea y al número total de muestras de cada categoría de participantes. Los clasificadores utilizados son:

- Regresión logística.
- Análisis discriminante lineal.
- Naive Bayes.
- K vecinos más próximos.
- Máquina de soporte vectorial.
- Árboles de decisión
- Árboles de decisión aleatorios, o Random Forest.
- Árboles de decisión de aumento de gradiente extremo, o XGBoost.

Inevitablemente, en función del tipo de variables que conformen el conjunto de entrada existirá un proceso de preprocesamiento previo diferente en función de si entran dentro de la categoría de definidas o en la categoría de sin definir. Este proceso también ha sido automatizado junto con toda la plataforma de ayuda al diagnóstico del paciente.

De esta forma, en cada experimento, se seleccionan los datos de entrada, el preprocesamiento que se debe realizar, los métodos de clasificación y las métricas con las que se va a evaluar.

3.2.3.2. Interpretación de resultados

Para evaluar la eficacia de los métodos de clasificación en esta tesis doctoral, se han utilizado diversas métricas y herramientas analíticas. Estas métricas permiten una evaluación exhaustiva del rendimiento del modelo y la calidad de las imputaciones. Es imprescindible mencionar cómo todas estas métricas van a ser valores estadísticos pues se calculan como resultado medio de todas las iteraciones realizadas, aparte de ser el resultado de una validación cruzada.

En todos los casos, se utilizarán estos indicativos:

- Verdaderos Positivos (VP): Casos correctamente identificados como positivos.
- Verdaderos Negativos (VN): Casos correctamente identificados como negativos.
- Falsos Positivos (FP): Casos incorrectamente identificados como positivos.
- Falsos Negativos (FN): Casos incorrectamente identificados como negativos.

Donde la clase positiva será aquella que se corresponda con los datos de una patología en el caso del análisis contra el grupo de control. En el caso diferencial, se elegirá a la clase positiva como aquella que tenga asociado un deterioro mayor.

A continuación, se describen las principales métricas que se utilizarán en el análisis:

1. Precisión media: es una métrica fundamental que mide la proporción de predicciones correctas (VP y VN) sobre el total de predicciones realizadas.

La precisión media de cada validación cruzada proporciona una medida global del desempeño del modelo a través de diferentes particiones del conjunto de datos. Un valor elevado indica un alto porcentaje de predicciones correctas, sugiriendo un modelo fiable y robusto.

$$Precisión = \frac{VP + VN}{Total\ de\ muestras} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

2. Matriz de confusión: es una herramienta que proporciona una visión detallada del rendimiento de un modelo de clasificación, mostrando el número de predicciones correctas e incorrectas para cada clase. La matriz de confusión permite identificar los tipos específicos de errores cometidos por el modelo, proporcionando información valiosa para ajustar y mejorar el modelo. Esta herramienta es esencial para entender cómo se distribuyen los errores y para detectar posibles sesgos en el modelo. La Figura 3.23 muestra un ejemplo gráfico de esta herramienta.

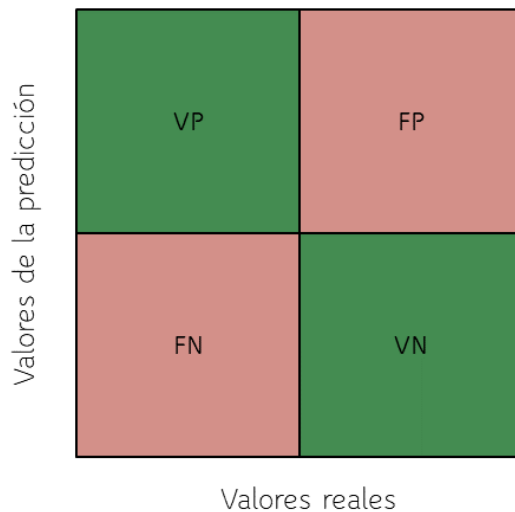


Figura 3.23: Matriz de confusión.

3. Sensibilidad: mide la proporción de verdaderos positivos que son correctamente identificados sobre el total de positivos reales. Una alta sensibilidad indica que el modelo es eficaz en la identificación de casos positivos, minimizando la tasa de falsos negativos.

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN}$$

4. Especificidad: mide la proporción de verdaderos negativos que son correctamente identificados sobre el total de negativos reales. Una alta

especificidad sugiere que el modelo es eficaz en la identificación de casos negativos, minimizando la tasa de falsos positivos. Lo que en el ámbito clínico es de especial utilidad pues minimiza el riesgo de hacer un diagnóstico de enfermedad sobre una persona que no sufre de ello.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

5. Área bajo la Curva ROC: El Área Bajo la Curva (AUC) de la Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) es una métrica que evalúa la capacidad de un modelo para distinguir entre clases. La curva ROC es un gráfico que representa la tasa de VP frente a la tasa de FP a diferentes umbrales de decisión. Mientras que un AUC de 1 indica un modelo sin fallos, un AUC de 0.5 sugiere un modelo sin capacidad discriminativa (ver Figura 3.24).

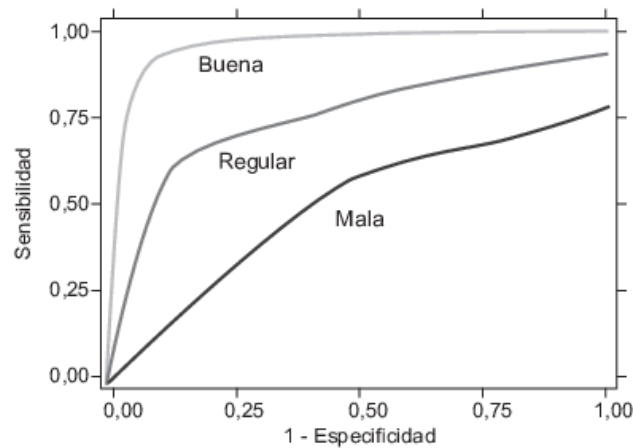


Figura 3.24: Ejemplos de curva ROC (Burgos D & Manterola D, 2010).

4. Resultados

4.1. Resultados de los registros

La adquisición de los datos movimiento ocular fue realizada por los especialistas de cada una de las unidades de neurología con las que se ha colaborado en esta investigación.

En los primeros grupos de pacientes que se registraron se observan un mayor número de pruebas no registradas, debido, principalmente, a la falta de herramientas de control de calidad que permitieran al personal sanitario verificar rápidamente la calidad del registro. Una vez implementadas estas herramientas, el número de registros correctos y de calidad aumentó.

La Tabla 4.1, muestra un resumen de los tamaños muestrales de cada grupo indicando el número de pruebas descartadas por test y por grupo por no cumplir con los requerimientos de calidad requeridos.

Tal y como se aprecia en la Tabla 4.1, el número de pruebas descartadas en pacientes demenciados es significativo aún con herramientas de control de calidad. Esto se debe a las particularidades de la propia enfermedad que dificultan el registro debido a la baja colaboración del paciente.

Adicionalmente, los controles, los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y con diagnóstico de demencia frontotemporal en su variante conductual, comenzaron sus registros con una versión del software de adquisición de datos que no permitía la visualización de las muestras registradas durante el registro de las pruebas lo que ha provocado esta gran cantidad de pruebas mal registradas.

En el Anexo IV se presenta información adicional sobre el número de pruebas descartadas por grupo y el tipo de prueba que no ha alcanzado los requerimientos de calidad mínimos en cada patología.

Tabla 4.1: Registros de movimiento ocular.

Tipología de participante	Número de experimentos registrados	Número de pruebas descartadas								
		PMS VGH	PMS VGV	PMS MVGH	PMS MGVV	PMA VGH	PMA VGV	PF	PSLH	PSLV
Controles	68	1	1	2	6	0	3	9	13	23
COVID-19	38	2	-	3	-	3	-	-	-	-
Deterioro cognitivo leve	34	0	0	2	2	0	0	1	1	2
Enfermedad de Alzheimer	40	0	1	13	14	5	7	3	2	4
Demencia frontotemporal variante conductual	46	8	7	17	17	12	12	8	8	13
Cirrosis sin EHM	23	3	3	1	2	1	2	2	0	2
Cirrosis con EHM	24	1	0	2	5	2	3	5	2	3

4.2. Tratamiento de la base de datos: filtrado y análisis de características

En el Anexo I se presentan el resumen estadístico resultado del cálculo de los valores de cada variable o característica registrada en cada una de las pruebas de acuerdo con el protocolo médico. Tal y como se describiera en el Capítulo 3, todos ellos representados a través del valor medio y de la desviación estándar en la mayoría de las variables. Entre los objetivos de esta Tesis Doctoral se encuentra el de optimizar el número de pruebas a realizar en cada patología, por lo que es importante analizar y organizar la base de datos disponible con el fin de determinar qué características y qué pruebas de movimiento ocular son las que determinan el modelo de la enfermedad.

A continuación, se presentan varias tablas, Tabla 4.2 a 4.7 donde por cada patología tratada en esta Tesis y por cada prueba de movimiento ocular realizada, se analizan los datos calculados y se determina cuántas muestras se tienen sin registrar debido a la baja calidad del registro, cuantas muestras se disponen de datos vacíos, esto es, características que no han aparecido en el comportamiento del movimiento del ojo (como ejemplo se puede citar una hipometría o parpadeos) sobre el total de los registros disponibles.

Esta separación de datos se realiza con el fin de cuantificar la cantidad de datos disponibles para los clasificadores y distinguir la naturaleza de ellos, es decir no es lo mismo una variable vacía por un registro de baja calidad que una variable vacía porque el movimiento ocular no ha presentado dicho comportamiento.

Por otro lado, las Tablas 4.8 a 4.18 presentan el número de características oculares con *p-valores* < 0.001, 0.02, 0.1, 0.2, 0.3 y 0.4. Se han considerado dos grupos, control vs patológico o bien dos grupos patológicos con el fin de poder clasificar a pacientes con diagnóstico diferente, pero con sintomatología visible similar, tal es el caso de deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer o entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. La elección de cada uno de estos umbrales del *p*-valor se ha basado en, primero, obtener un número significativo de características de movimiento ocular, y, segundo, construir el mejor subespacio con el que obtener los mejores resultados tras la reducción dimensional y la búsqueda de la máxima separación entre clases.

Tabla 4.2: Valoración de las variables no definidas de pruebas de sacadas visualmente guiadas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Número de valores sin registrar / Número de valores no definidos / Número total de registros						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas visualmente guiadas en horizontal	Error medio hipométrico	1/18/68	2/0/38	0/9/35	0/8/40	8/7/46	3/3/23	1/6/24
	STD error hipométrico	1/32/68	2/1/38	0/15/35	0/11/40	8/14/46	3/3/23	1/13/ 24
	Error medio hipermétrico	1/1/68	2/2/38	0/0/35	0/1/40	8/1/46	3/1/23	1/0/24
	STD error hipermétrico	1/1/68	2/3/38	0/1/35	0/3/40	8/2/46	3/1/23	1/0/24
Prueba de sacadas visualmente guiadas	Error medio hipométrico	1/14/68	-	0/9/35	1/1/40	7/5/46	3/3/23	0/4/24

STD error hipométrico	1/25/68	-	0/13/35	1/7/40	7/11/46	3/7/23	0/8/24
Error medio hipermétrico	1/2/68	-	0/2/35	1/4/40	7/2/46	3/0/23	0/0/24
STD error hipermétrico	1/1/68	-	0/4/35	1/7/40	7/5/46	3/1/23	0/0/24

Tabla 4.3: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en horizontal.

		Número de valores sin registrar / Número de valores no definidos / Número total de registros						
Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas de memoria visualmente guiadas	Latencia media	2/9/68	3/0/38	2/0/35	13/4/40	17/6/46	1/2/23	2/8/24
	Latencia STD	2/10/68	-	2/3/35	13/9/40	17/10/46	1/2/23	2/9/24
	Ganancia media	2/9/68	3/0/38	2/0/35	13/4/40	17/8/46	1/2/23	2/8/24

Ganancia STD	2/10/68		2/3/35	13/9/40	17/10/46	1/2/23	2/9/24
Velocidad pico media	2/9/68	3/0/38	2/0/35	13/4/40	17/6/46	1/2/23	2/8/24
Velocidad pico STD	2/10/68	-	2/3/35	13/9/40	17/10/46	1/2/23	2/9/24
Error medio hipométrico	2/21/68	3/0/38	2/7/35	13/6/40	17/8/46	1/2/23	2/10/ 24
STD error hipométrico	2/35/68	3/4/38	2/14/35	13/14/40	17/14/46	1/7/23	2/14/ 24
Error medio hipermétrico	2/12/68	3/0/38	2/9/35	13/12/40	17/13/46	1/2/23	2/10/ 24
STD error hipermétrico	2/17/68	3/1/38	2/17/35	13/17/40	17/20/46	1/2/23	2/14/ 24
Latencia media de vuelta	2/2/68	3/1/38	2/0/35	13/9/40	17/9/46	1/1/23	2/6/24
Latencia STD de vuelta	2/5/68	-	2/4/35	13/16/40	17/14/46	1/2/23	2/7/24
Velocidad de pico media de vuelta	2/2/68	3/0/38	2/0/35	13/9/40	17/9/46	1/1/23	2/6/24

Velocidad de pico STD de vuelta	2/5/68	-	2/3/35	13/16/40	17/14/46	1/2/23	2/7/24
---------------------------------	--------	---	--------	----------	----------	--------	--------

Tabla 4.4: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en vertical.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Número de valores sin registrar / Número de valores no definidos / Número total de registros						
		Controles	COVID-19	Deterioro cognitivo leve	Demencias		Enfermos cirróticos	
					Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas de memoria visualmente guiadas en vertical	Latencia media	6/10/68	-	2/9/35	14/7/40	17/9/46	2/3/23	5/8/24
	Latencia STD	6/13/68	-	2/14/35	14/16/40	17/17/46	2/4/23	5/10/24
	Ganancia media	6/10/68	-	2/9/35	14/7/40	17/9/46	2/3/23	5/8/24
	Ganancia STD	6/13/68	-	2/14/35	14/16/40	17/17/46	2/4/23	5/10/24
	Velocidad pico media	6/10/68	-	2/9/35	14/7/40	17/9/46	2/3/23	5/8/24
	Velocidad pico STD	6/13/68	-	2/14/35	14/16/40	17/17/46	2/4/23	5/10/24

Autor

Error medio hipométrico	6/26/68	-	2/11/35	14/11/40	17/12/46	2/8/23	5/10/ 24
STD error hipométrico	6/39/68	-	2/19/35	14/19/40	17/19/46	2/11/23	5/15/ 24
Error medio hipermétrico	6/12/68	-	2/14/35	14/17/40	17/18/46	2/4/23	5/11/ 24
STD error hipermétrico	6/18/68	-	2/18/35	14/23/40	17/24/46	2/7/23	5/15/ 24
Latencia media de vuelta	6/7/68	-	2/10/35	14/11/40	17/11/46	2/2/23	5/4/24
Latencia STD de vuelta	6/13/68	-	2/14/35	14/18/40	17/19/46	2/3/23	5/10/ 24
Velocidad de pico media de vuelta	6/7/68	-	2/10/35	14/11/40	17/11/46	2/2/23	5/4/24
Velocidad de pico STD de vuelta	6/13/68	-	2/14/35	14/18/40	17/19/46	2/3/23	5/10/ 24

Tabla 4.5: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de antisácadas visualmente guiadas en horizontal.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Número de valores sin registrar / Número de valores no definidos / Número total de registros						
		Controles	COVID-19	Deterioro cognitivo leve	Demencias		Enfermos cirróticos	
					Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de antisácadas visualmente guiadas en horizontal	Latencia media	0/17/68	3/5/38	0/14/35	5/19/40	12/21/46	1/6/23	2/10/ 24
	Latencia STD	0/26/68	-	0/23/35	5/26/40	12/28/46	1/9/23	2/13/ 24
	Latencia media reflexiva	0/1/68	3/0/38	0/3/35	5/5/40	12/3/46	1/0/23	2/4/24
	Latencia STD reflexiva	0/6/68	-	0/5/35	5/10/40	12/5/46	1/2/23	2/6/24
	Duración tiempo reflexiva media	0/1/68	3/0/38	0/3/35	5/5/40	12/3/46	1/0/23	2/4/24
	Duración tiempo reflexivo STD	0/6/68	-	0/5/35	5/10/40	12/5/46	1/2/23	2/6/24

Autor

Error medio hipométrico	0/5/68	-	0/5/35	5/7/40	12/4/46	1/2/23	2/6/24
STD error hipométrico	0/12/68	-	0/12/35	5/15/40	12/14/46	1/2/23	2/8/24
Error medio hipermétrico	0/2/68	-	0/3/35	5/14/40	12/9/46	1/2/23	2/4/24
STD error hipermétrico	0/7/68	-	0/6/35	5/18/40	12/10/46	1/3/23	2/6/24
Latencia media de vuelta	0/0/68	3/5/38	0/0/35	5/0/40	12/0/46	1/1/23	2/0/24
Latencia STD de vuelta	0/2/68	-	0/1/35	5/0/40	12/1/46	1/1/23	2/0/24
Velocidad de pico media de vuelta	0/0/68	-	0/0/35	5/0/40	12/0/46	1/1/23	2/0/24
Velocidad de pico STD de vuelta	0/2/68	-	0/0/35	5/0/40	12/0/46	1/1/23	2/0/24

Tabla 4.6: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de antisácadas visualmente guiadas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Número de valores sin registrar / Número de valores no definidos / Número total de registros						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de antisácadas visualmente guiadas en vertical	Latencia media	3/19/68	-	0/14/35	7/20/40	12/20/46	2/3/23	3/11/ 24
	Latencia STD	3/34/68	-	0/22/35	7/24/40	12/24/46	2/7/23	3/14/ 24
	Latencia media reflexiva	3/3/68	-	0/7/35	7/5/40	12/4/46	2/2/23	3/4/24
	Latencia STD reflexiva	3/8/68	-	0/11/35	7/15/40	12/9/46	2/3/23	3/7/24
	Duración tiempo reflexiva media	3/3/68	-	0/7/35	7/5/40	12/4/46	2/2/23	3/4/24
	Duración tiempo reflexivo STD	3/8/68	-	0/11/35	7/15/40	12/9/46	2/3/23	3/7/24

Autor

Error medio hipométrico	3/5/68	-	0/6/35	7/10/40	12/7/46	2/2/23	3/4/24
STD error hipométrico	3/15/68	-	0/11/35	7/21/40	12/12/46	2/4/23	3/7/24
Error medio hipermétrico	3/9/68	-	0/8/35	7/13/40	12//46	2/3/23	3/7/24
STD error hipermétrico	3/17/68	-	0/14/35	7/17/40	12//46	2/5/23	3/9/24
Latencia media de vuelta	3/1/68	-	0/0/35	7/1/40	12/0/46	2/0/23	3/0/24
Latencia STD de vuelta	3/3/68	-	0/3/35	7/3/40	12/1/46	2/1/23	3/2/24
Velocidad de pico media de vuelta	3/0/68	-	0/0/35	7/0/40	12/0/46	2/0/23	3/0/24
Velocidad de pico STD de vuelta	3/2/68	-	0/0/35	7/0/40	12/0/46	2/1/23	3/0/24

Tabla 4.7: Valoración de las variables no definidas de las pruebas de fijación.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Número de valores sin registrar / Número de valores no definidos / Número total de registros						
		Controles	COVID-19	Deterioro cognitivo leve	Demencias		Enfermos cirróticos	
					Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de fijación	Amplitud microsácadas media	9/6/68	-	1/2/35	3/4/40	8/4/46	2/2/23	5/1/24
	Amplitud microsácadas STD	9/8/68	-	1/5/35	3/8/40	8/12/46	2/6/23	5/1/24
	Velocidad media microsácadas	9/6/68	-	1/2/35	3/4/40	8/4/46	2/2/23	5/1/24
	Velocidad STD microsácadas	9/8/68	-	1/5/35	3/8/40	8/12/46	2/6/23	5/1/24

Velocidad pico media microsácadas	9/6/68	-	1/2/35	3/4/40	8/4/46	2/2/23	5/1/24
Velocidad pico STD microsácadas	9/8/68	-	1/5/35	3/8/40	8/12/46	2/6/23	5/1/24
Frecuencia microsácadas	9/6/68	-	1/2/35	3/4/40	8/4/46	2/2/23	5/1/24
Amplitud media derivadas	9/22/68	-	1/7/35	3/19/40	8/17/46	2/13/23	5/5/24
Amplitud STD derivadas	9/36/68	-	1/16/35	3/28/40	8/24/46	2/16/23	5/7/24
Velocidad media derivadas	9/22/68	-	1/7/35	3/19/40	8/17/46	2/13/23	5/5/24
Velocidad STD derivadas	9/36/68	-	1/16/35	3/28/40	8/24/46	2/16/23	5/7/24
Velocidad pico media derivadas	9/22/68	-	1/7/35	3/19/40	8/17/46	2/13/23	5/5/24
Velocidad pico STD derivadas	9/36/68	-	1/16/35	3/28/40	8/24/46	2/16/23	5/7/24

Amplitud media SWJ	9/22/68	-	1/15/35	3/17/40	8/15/46	2/14/23	5/4/24
Amplitud STD SWJ	9/28/68	-	1/15/35	3/19/40	8/19/46	2/15/23	5/5/24
Tiempo medio SWJ	9/22/68	-	1/14/35	3/17/40	8/15/46	2/14/23	5/4/24
Tiempo STD SWJ	9/28/68	-	1/15/35	3/19/40	8/19/46	2/15/23	5/5/24

La Tabla 4.8 y la Tabla 4.9 representan el número de variables significativas y su p-valor cuando se comparan al grupo de pacientes con diagnóstico de COVID-19 persistente con el grupo de control, así como con pacientes con deterioro cognitivo leve.

En ambos casos, un mayor número de características de memoria y antisácadas aparecen como muy representativas, ilustrando las claras diferencias en la ejecución de estas pruebas.

Por otro lado, aunque sin olvidarnos de las otras dos pruebas, la prueba de sacadas visualmente guiadas, ofrecen una mayor información cuando se compara con los grupos de control y deterioro cognitivo leve.

A modo de ejemplo, la evaluación de las pruebas de antisácadas es mejor en el caso de los pacientes de COVID-19 persistente, su tiempo de reacción es más bajo tanto en esta prueba como en la de sacadas visualmente guiadas y los errores cometidos son más bajos ligados principalmente a movimientos hipométricos.

Si bien la edad de los pacientes no es comparable, los pacientes con COVID-19 persistente son más jóvenes, hemos querido hacer esta comparación para poder determinar si hay similitudes entre modelos.

Tabla 4.8: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra COVID-19 persistente.

Tarea de discriminación: Control versus COVID-19						
Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	5	1	1	0	1	1
PSMGVH	1	1	3	1	0	1
PAGVH	2	2	3	0	0	0

Tabla 4.9: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. COVID-19 persistente contra deterioro cognitivo leve.

Tarea de discriminación: COVID-19 versus Deterioro Cognitivo leve						
Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	2	3	2	0	2	1

PSMGVH	0	0	1	1	1	1
PAGVH	3	0	1	0	1	0

Las Tabla 4.10 a Tabla 4.12 muestran el número de variables con significancia comparando el grupo control con los grupos con diagnósticos de deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal en su variante conductual.

En todos los casos, la información más representativa sale de las pruebas de movimientos sacádicos de memoria y antisacadas. Las funciones cognitivas que evalúan estas pruebas son aquellas en las que presentan mayores alteraciones en los pacientes.

Tabla 4.10: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra deterioro cognitivo leve.

Tarea de discriminación: Control versus Deterioro Cognitivo Leve						
Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	1	1	1	2	0	0
PSGVV	0	0	3	1	0	1
PSMGVH	3	0	0	0	0	0
PSMGVV	1	1	1	0	0	0
PAGVH	3	0	2	3	2	2
PAGVV	0	0	2	2	4	0
PF	0	0	1	1	3	2
PSLH	0	0	3	2	0	0
PSLV	0	0	3	0	1	1

Tabla 4.11: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra enfermedad de Alzheimer.

Tarea de discriminación: Control versus Enfermedad de Alzheimer

Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	2	3	1	1	0	0
PSGVV	0	0	5	0	0	0
PSMGVH	2	0	1	0	0	0
PSMGVV	2	0	1	0	0	0
PAGVH	7	0	0	0	0	0
PAGVV	3	2	2	1	1	0
PF	0	0	0	2	2	0
PSLH	2	1	2	2	0	1
PSLV	2	1	0	0	3	0

Tabla 4.12: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Controles contra demencia frontotemporal en su variante conductual.

Tarea de discriminación: Control versus Demencia Frontotemporal variante conductual

Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	0	1	1	0	0	1
PSGVV	0	0	1	1	0	1
PSMGVH	2	1	0	0	0	0
PSMGVV	2	0	1	0	0	0
PAGVH	3	0	5	0	0	2
PAGVV	0	6	0	0	4	0
PF	0	0	2	1	1	2
PSLH	0	0	1	0	1	0
PSLV	1	1	0	1	2	2

En cuanto a la potencial capacidad del movimiento ocular para asistir en el diagnóstico diferencial, se puede observar en la Tabla 4.13 y la Tabla 4.14, que comparan el deterioro cognitivo leve con la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal, aparecen variables distintivas muy significativas principalmente asociadas a las pruebas de memoria con lo cual se confirma la hipótesis de que podría utilizarse el registro ocular para diferenciar entre estas patologías.

Sin embargo, en la Tabla 4.15, que compara la respuesta de movimiento ocular entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal en su variante conductual, no es posible encontrar un número de variables mínimo que permita obtener una diferenciación entre estas dos patologías, evidenciado por la similitud en los patrones de alteración del movimiento ocular.

Tabla 4.13: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Deterioro cognitivo leve contra enfermedad de Alzheimer.

Tarea de discriminación: Deterioro cognitivo leve - Enfermedad de Alzheimer						
Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	0	3	4	5	2	2
PSGVV	0	2	2	2	2	1
PSMGVH	7	3	3	2	2	0
PSMGVV	1	6	7	3	0	0
PAGVH	0	6	3	1	2	5
PAGVV	0	2	5	7	4	2
PF	0	3	8	2	2	2
PSLH	2	1	2	1	1	1
PSLV	1	1	0	1	2	0

Tabla 4.14: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Deterioro cognitivo leve contra demencia frontotemporal en su variante conductual.

Tarea de discriminación: Deterioro cognitivo leve - demencia frontotemporal en su variante conductual						
Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	0	0	4	1	0	2
PSGVV	0	0	3	1	0	1
PSMGVH	7	7	2	1	0	0
PSMGVV	0	7	8	1	1	0
PAGVH	0	0	7	4	2	1
PAGVV	0	1	1	5	4	2
PF	0	0	12	5	3	3
PSLH	0	0	2		2	2
PSLV	0	0	2	1	3	0

Tabla 4.15: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Enfermedad de Alzheimer contra demencia frontotemporal en su variante conductual.

Tarea de discriminación: Enfermedad de Alzheimer - demencia frontotemporal variante conductual						
Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.01	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	0	0	5	2	2	1
PSGVV	0	0	5	2	1	1
PSMGVH	0	0	1	1	1	1
PSMGVV	0	0	0	1	0	2
PAGVH	0	5	2	3	4	3
PAGVV	0	0	6	5	2	0
PF	0	0	0	2	1	7

PSLH	0	1	2	2	1	0
PSLV	0	0	4	0	3	0

Finalmente, la Tabla 4.16 presenta el número de variables significativas cuando se compara entre pacientes cirróticos con y sin EHM. Como puede observarse, no existen demasiadas variables significativas, pero las más representativas pertenecen, en primer lugar, a las pruebas de antisácadas, y, en segundo lugar, a las de memoria. Las pruebas de prosácadas y fijación también muestran diferencias entre estos dos tipos de pacientes cirróticos.

Tabla 4.16: Número de características relevantes por prueba de movimiento ocular para cada umbral de p-valor. Cirróticos sin encefalopatía hepática mínima contra cirróticos con encefalopatía hepática mínima.

Tarea de discriminación: Cirróticos sin EHM - Cirróticos con EHM						
Prueba	p-valor <0.001	p-valor <0.005	p-valor <0.1	p-valor <0.2	p-valor <0.3	p-valor <0.4
PSGVH	0	0	3	3	2	0
PSGVV	0	0	2	3	0	1
PSMGVH	0	1	1	0	1	0
PSMGVV	0	2	0	0	0	0
PAGVH	0	2	3	0	0	0
PAGVV	2	2	3	1	1	2
PF	0	0	5	0	0	3
PSLH	0	0	0	0	0	0
PSLV	0	0	0	0	0	0

4.3. Resultados de la clasificación. Modelos

4.3.1. Modelo en Demencias

Inicialmente se van a comparar cada tipo de paciente, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal en su variante conductual y deterioro cognitivo leve, con el grupo de control, estableciendo las diferencias más significativas con respecto a

los participantes sin daño neurológico. A continuación, se establecerá el análisis diferencial entre cada patología neurológica con el objetivo de poder diferenciar entre tipos de demencias.

4.3.1.1. Controles vs enfermedad de Alzheimer

De acuerdo con la Tabla 4.11, las variables de movimiento ocular más significativas se corresponden principalmente con las pruebas de antisácadas y sacadas de memoria. La Figura 4.1 y la Figura 4.2 muestran dos ejemplos de estas variables. No obstante, las pruebas de sacadas visuales horizontal y las de seguimiento lento también tienen una gran aportación. Principalmente se puede inferir, que las funciones cognitivas más complejas evaluadas con estas pruebas como la memoria, la orientación visual y visualización espacial, son las que se ven más alteradas alineadas con los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Se observa que la precisión con la que se realiza el movimiento ocular disminuye, las latencias aumentan y las ratios de éxito para las sacadas de memoria disminuyen con el aumento de los errores cometidos. En cuanto a las antisácadas, la ratio de movimientos reflexivos o correctos disminuye, haciendo que el número de errores totales aumente.

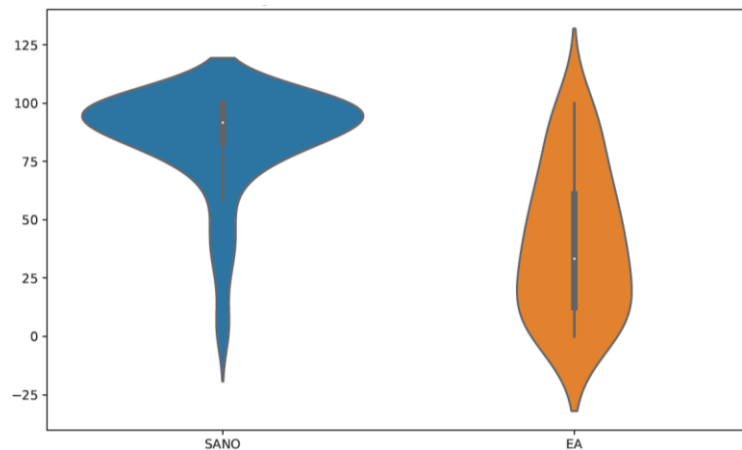


Figura 4.1: Ratio de sacadas de memoria correctas en horizontal entre controles y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 1.4 * 10^{-8}$

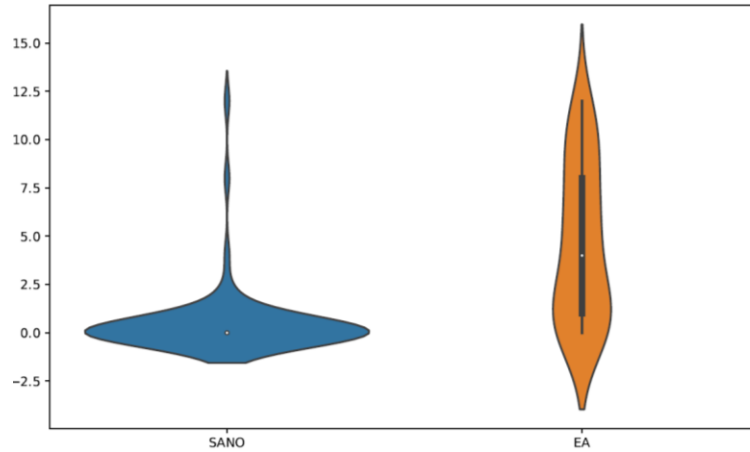


Figura 4.2: Número de antisacadas erróneas en horizontal entre controles y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 1.18 * 10^{-10}$

A continuación, se van a exponer los diferentes análisis realizados sobre el caso de uso actual, la comparación entre voluntarios asintomáticos con respecto a pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer. Como puede observarse de la Tabla 4.17, se han contemplado cinco posibles formas de analizar los datos en base a la naturaleza de las variables con las que se trabaja. Es importante tener en cuenta la existencia de datos no definidos y de valores no registrados.

Inicialmente se consideran los participantes cuyas variables relevantes están todas definidas. Esto es, **22** muestras de pacientes con diagnóstico de EA sobre los 40 totales disponibles. En cuanto al grupo control **39** de los 68 cumplen con esta misma premisa. Como puede observarse en la Tabla 4.17, los resultados son muy satisfactorios, tornando a excelentes cuando el número de variables es significativo y generalizable.

Tabla 4.17: Resultados de la clasificación entre controles y enfermedad de Alzheimer.

Tipos de datos	Tipo clasificador	n controles	n EA	Umbral de p-valor	Número de variables de MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media	
Sin imputar	LRA	39	22	0.3	45	4	95.096	99.202	
	LRA			0.4	47	4	95.176	99.152	
	LRA			0.2	39	5	95.457	98.985	
	SVM			0.4	47	4	94.955	98.849	
	LR			0.3	45	4	93.026	98.394	
	KNN			23	0.005	22	2	94.302	97.855
	LRA			0.001	17	3	90.256	97.316	
Imputación categórica de valores no definidos	LRA	39	23	0.001	40	5	99.859	99.495	
	LRA			0.1	77	6	99.859	99.495	
	LRA			22	0.4	114	5	99.859	99.495
	LR			0.4	103	5	96.606	99.452	
	LRA	39	22	0.1	67	8	99.968	99.495	

Imputación continua de valores no definidos	LRA			0.2	80	7	100	99.495
	LR			0.3	91	6	94.774	99.495
	SVM			0.4	98	7	99.912	99.495
Imputación continua completa	LRA	68	40	0.4	29	7	92.182	96.012
	LR			0.4	29	7	84.074	95.801
	LR			0.3	27	5	76.345	95.356
	LR			0.005	17	2	83.5	94.023
Imputación continua completa super - controles	LRA	23	40	0.3	33	6	92.044	98.738
	LR			0.3	33	6	82.009	97.913
	KNN			0.2	27	1	94.923	97.297
	SVM			0.2	27	1	93.663	96.160

Continuando con el análisis evolutivo, las imputaciones de valores no definidos tanto categórica como continuamente, ofrecen mejores resultados. Esto se basa en que, al aumentar volumen de información recibida, en el que se incluye la posibilidad de que una característica quede establecida por la imposibilidad de contener un valor, los métodos de clasificación separan completamente las clases. En este punto, se verifica la robustez del método ante muestras que no contienen valores no registrados.

En la Figura 4.3, se muestra la matriz de confusión cuando se hace una imputación de datos continua completa. Concretamente, un 2.9% de pacientes de EA son clasificados erróneamente como controles mientras que 1.64% de controles como pacientes de EA. Se corresponden con 1.77 pacientes de EA y 1 control sobre los 61 pacientes totales de media sobre todas las iteraciones realizadas.

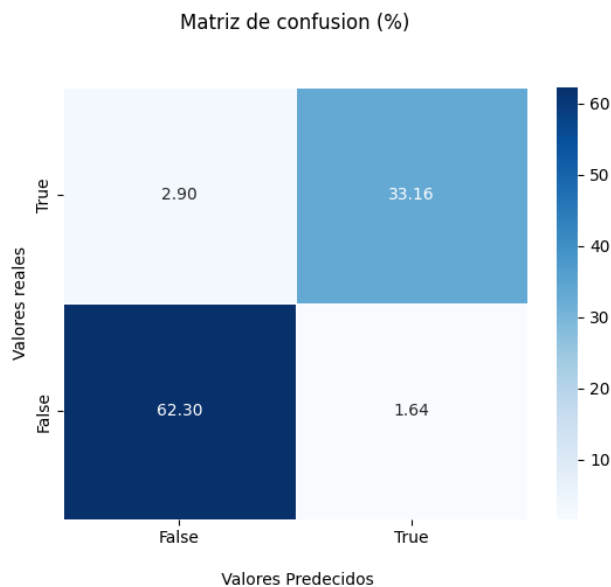


Figura 4.3: Matriz de confusión de Controles contra enfermedad de Alzheimer. Caso de uso de imputación continua completa.

Además, con el objetivo de poder llegar a evaluar muestras que no poseen todos sus valores registrados, es decir, la falta de alguna prueba por la naturaleza que fuere, se realizó el cuarto estudio con una imputación continua completa. Como es posible observar en la Tabla 4.17, el número de variables significativas decae en comparación con los estudios anteriores. No obstante, los resultados siguen ofreciendo una alta tasa de efectividad que queda marcada como en casos anteriores por un espacio dimensional elevado al superar la etapa del FDR.

Por último, con el objetivo de eliminar ruido y estipular exactamente las diferencias entre el grupo de control y los enfermos de EA, se realizó un estudio entre los participantes de la cohorte recogida por el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, los cuales poseen un estudio negativo a cualquier daño neurológico, y, que, por lo tanto, se consideran en el presente estudio como “*super-controles*”. En este caso, existe una mejora en los resultados de la clasificación. En este caso, la matriz de confusión de la Figura 4.4 muestra que 4 pacientes de EA son mal clasificados como control mientras que 0.95 controles son clasificados como EA.

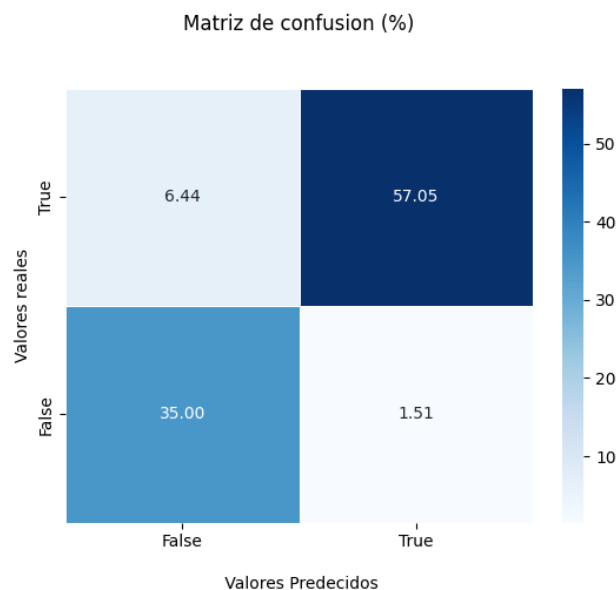


Figura 4.4: Matriz de confusión de Super-Controles contra enfermedad de Alzheimer. Caso de uso de imputación continua completa.

A modo de conclusión, estos resultados muestran el potencial de la metodología para diferenciar los pacientes de Alzheimer sobre el grupo de control. En general, los resultados son muy prometedores y puede considerarse al movimiento ocular como una asistencia al diagnóstico del paciente.

Debería hacerse un estudio longitudinal con estas mismas muestras con el fin de determinar si los controles clasificados como patológicos podrían considerarse con una patología en estadio muy precoz no perceptible a la evaluación clínica ni a las pruebas complementarias o, por el contrario, si es un error del método susceptible de ser mejorado con el aumento del tamaño muestras.

4.3.1.2. Controles y deterioro cognitivo leve

Las Tabla 4.10 a Tabla 4.12 muestran el número de variables con significancia comparando el grupo control con los grupos con diagnósticos de deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal en su variante conductual.

En todos los casos, la información más representativa sale de las pruebas de movimientos sacádicos de memoria y antisacadas. En la Figura 4.5 y la Figura 4.6 a modo de ejemplo, se muestran los diagramas de violín de variables relacionadas con la tasa de éxito en la ejecución de la prueba. Las funciones cognitivas que evalúan estas pruebas son aquellas en las que presentan mayores alteraciones en los pacientes.

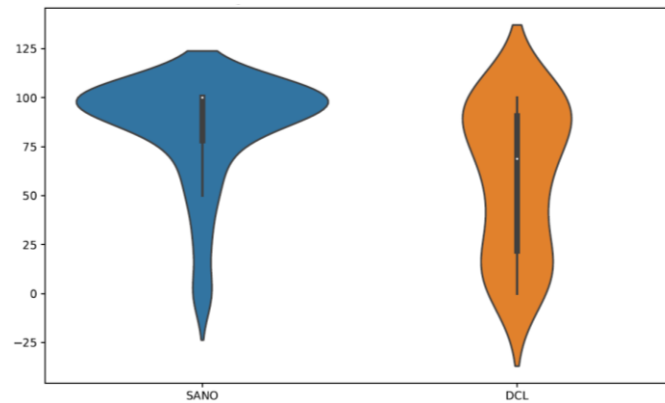


Figura 4.5: Ratio de sacadas de memoria correctas en vertical entre controles y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 3.35 * 10^{-4}$

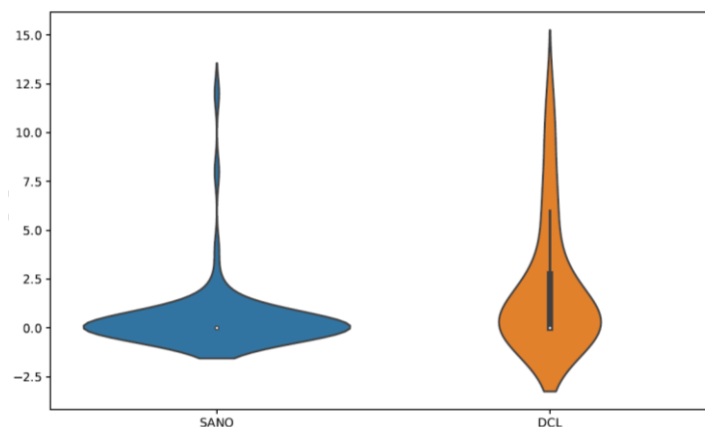


Figura 4.6: Número de antisacadas erróneas en horizontal entre controles y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 2.5 * 10^{-3}$

Las Tabla 4.12 a Tabla 4.14 muestran el número de variables con significancia comparando el grupo control con los grupos con diagnósticos de deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal en su variante conductual.

En todos los casos, la información más representativa se obtiene de las pruebas de sácadas de memoria y antisácadas. Las funciones cognitivas que evalúan estas pruebas son aquellas en las que presentan mayores alteraciones en los pacientes.

La

Las Tabla 4.10 a Tabla 4.12 muestran el número de variables con significancia comparando el grupo control con los grupos con diagnósticos de deterioro cognitivo leve, la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal en su variante conductual.

En todos los casos, la información más representativa sale de las pruebas de movimientos sacádicos de memoria y antisácadas. Las funciones cognitivas que evalúan estas pruebas son aquellas en las que presentan mayores alteraciones en los pacientes.

Tabla 4.10 muestra el número de variables significativas entre estos grupos. Los pacientes diagnosticados con deterioro cognitivo leve presentan sintomatología leve comparada con aquellos pacientes del grupo de enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal, y esto queda claramente reflejado en dicha tabla.

No obstante, las variables más significativas siguen perteneciendo a las pruebas de memoria y antisácadas, seguida de las prosácadas. Al igual que en los casos de demencias, los errores en las pruebas de memoria y antisácadas se tratan de las variables más destacables a las que se suman un aumento no tan significativo de las latencias.

Para comenzar, el primer estudio trata de analizar todos aquellos pacientes que tienen todas las pruebas registradas y todos los datos definidos. Seguidamente, se realiza la imputación, categórica o continua, de los valores no definidos para las muestras que tienen sus pruebas registradas con el objetivo de aumentar la dimensionalidad de cada muestra y así obtener un mejor resultado a la vez que se aumenta la generalización. Por último, se estudiarán aquellas muestras que tienen alguna prueba no registrada adecuadamente y se realizará un análisis preciso contra los controles registrados en la cohorte de participantes sanos sin daño

neurológico registrados por el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. La Tabla 4.18 recoge estos resultados.

Tabla 4.18: Resultados de la clasificación entre controles y deterioro cognitivo leve (DCL)

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número controles	Número DCL	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	LRA	39	29	0,4	45	7	0,913352	0,969222
	LR	39	29	0,4	45	7	0,87778	0,964855
	KNN	39	29	0,4	45	7	0,911495	0,952935
Imputación categórica de valores no definidos	LRA	39	29	0,4	88	8	1	0,994949
	LR	39	29	0,4	88	8	0,962253	0,994364
	SVM	39	29	0,4	88	8	0,962604	0,993569
	NB	39	29	0,4	88	8	0,94544	0,983431
Imputación continua de valores no definidos	LRA	39	29	0,4	81	14	1	0,994949
	LRA	39	29	0,3	70	12	0,984824	0,994781
	LR	39	29	0,4	81	14	0,935209	0,994384
	SVM	39	29	0,3	70	12	0,968593	0,994164
	LRA	68	34	0,2	29	3	0,839529	0,917299

Imputación continua completa	LR	68	34	0,2	29	3	0,790019	0,915108
	SVM	68	34	0,4	45	2	0,846614	0,912497
	NB	68	34	0,2	29	3	0,836381	0,912163
	KNN	68	34	0,2	29	3	0,835981	0,911854
Imputación continua completa súper - controles	LR	23	34	0,4	40	5	0,887894	0,971959
	LRA	23	34	0,4	40	5	0,911939	0,970473
	KNN	23	34	0,4	40	5	0,9105	0,959643
	NB	23	34	0,4	40	5	0,888152	0,955962
	KNN	23	34	0,2	28	4	0,933182	0,953803

Del primer análisis se deduce que existen 5 muestras de DCL que se pierden por la presencia de datos no registrados; se obtienen estadísticamente resultados de exactitud y AUC superiores al 90% y, que el espacio muestral final es suficientemente amplio como para obtener una buena generalización.

Tras la imputación de los valores no definidos sobre estas muestras, se obtiene un conjunto de datos completo para poder utilizar las nuevas variables en la clasificación. Estos resultados se basan en haber aumentado el tamaño dimensional del subespacio de entrada al clasificador, añadiendo nueva información relevante que permite la separación entre ambas clases.

Tal y como se aprecia de la Figura 4.7, en estos casos se consigue una especificación sin fallos en todas las iteraciones, reduciendo hasta el valor 0, el número de falsos positivos, lo cual demuestra el impacto de la metodología de la tesis doctoral.

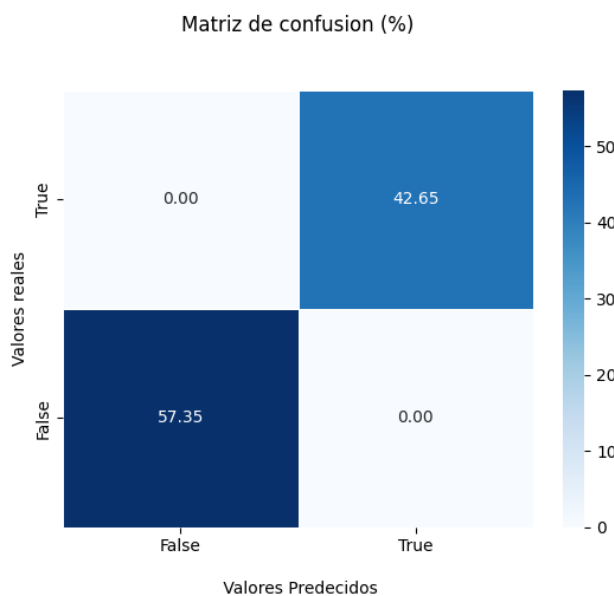


Figura 4.7: Matriz de confusión de Controles contra deterioro cognitivo leve. Caso de uso de imputación continua valores no definidos.

El cuarto análisis, donde se estudian las muestras con datos no registrados adecuadamente muestra la presencia de falsos positivos y falsos negativos debido a la disminución en la dimensión del subespacio de entrada al clasificador a causa del ruido generado en la imputación de valores no registrados.

Finalmente, la comparación con respecto a la cohorte de “*super controles*” del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, los resultados mejoran respecto al caso anterior, pero sigue habiendo un número no admisible de falsos positivos como puede observarse en la matriz de confusión de la Figura 4.8. Nuevamente se

destaca la importancia de realizar un estudio longitudinal para analizar la evolución de los pacientes mal clasificados.

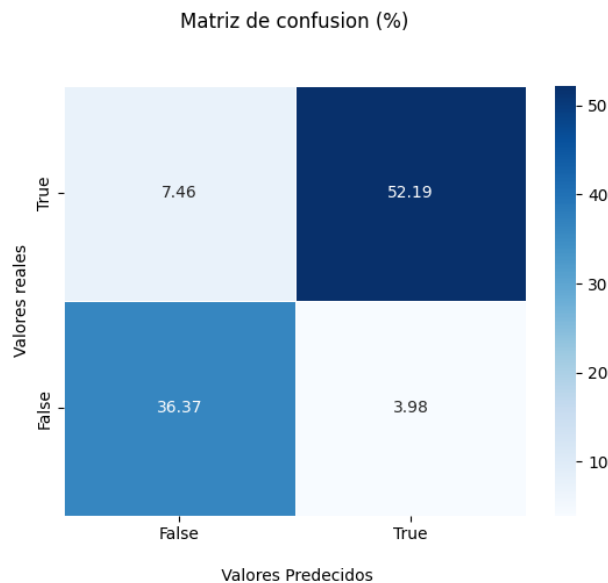


Figura 4.8: Matriz de confusión de Super-Controles contra deterioro cognitivo leve. Caso de uso de imputación continua completa.

4.3.1.3. Controles y demencia frontotemporal variante conductual

Tal y como se ha mostrado en la Tabla 4.12, el número de variables significativas en este análisis no es tan extenso. Principalmente predominan las variables de movimiento ocular ligadas a la prueba de sacadas de memoria, así como las de la prueba de antisacadas. En este caso, a diferencia de la patología de Alzheimer las pruebas de prosacadas y seguimiento lento no ofrecen una significancia notable en el análisis.

Las variables más significativas de este análisis son las tasas de acierto en la prueba de sacadas de memoria y de antisacadas correctas que pueden visualizarse en la Figura 4.9 y Figura 4.10, respectivamente. Por último, y no menos importante, se aprecian latencias mayores en todas las pruebas.

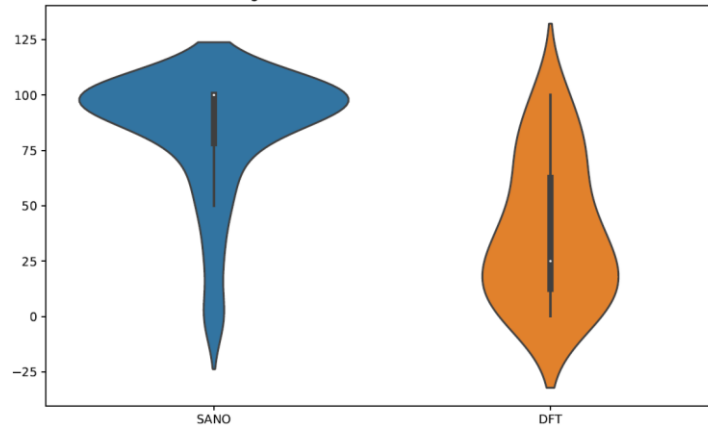


Figura 4.9: Ratio de sacadas de memoria correctas en vertical entre controles y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 1.06 * 10^{-8}$

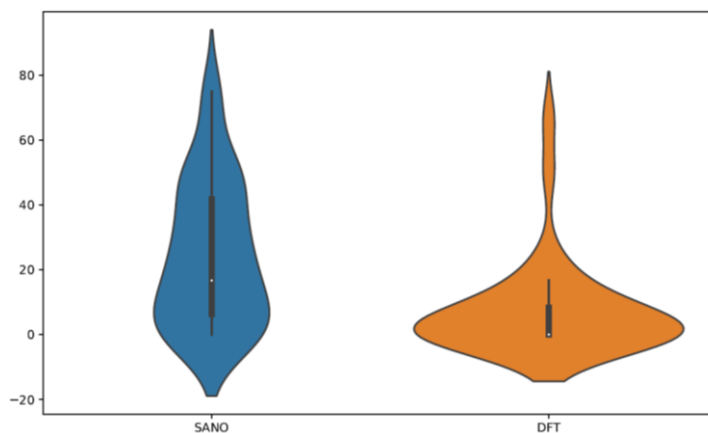


Figura 4.10: Ratio de antisacadas correctas en horizontal entre controles y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 2.57 * 10^{-5}$

En este estudio, al igual que en los anteriores, se realiza el análisis de los datos considerando diferentes tipos de imputación de los datos. Comenzando con el caso de uso más simple en el que se analizarán los datos completos, es decir, registrados y definidos, se inicia el punto de partida en el que se crea la base del análisis. En segunda instancia, se producirá la imputación categórica o continua de valores no definidos con el objetivo de utilizar estas variables en el análisis (casos de uso 2 y 3). Si bien es cierto que los estudios anteriores son los óptimos debido a que todas las pruebas han sido registradas adecuadamente, ante la preocupación por la pérdida de casi a mitad de los pacientes de demencia frontotemporal, la imputación de las pruebas no registradas es crítica y, por tanto, los casos de uso 4 y 5 tratan con esta casuística. En primer lugar, se analizarán contra todos los pacientes de control, mientras que, en segundo, contra la cohorte de participantes sanos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. La Tabla 4.19 resume los resultados de estos estudios.

Tabla 4.19: Resultados de la clasificación entre controles y demencia frontotemporal en su variante conductual.

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número de pacientes A	Número de pacientes B	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	SVM	39	25	0,4	34	3	0,983269	0,986303
	SVM	39	25	0,3	31	3	0,959603	0,98617
	LRA	39	25	0,3	31	3	0,958282	0,985802
	LRA	39	25	0,4	34	3	0,968282	0,985657
Imputación categórica de valores no definidos	LRA	39	25	0,2-0,4	81	6	1	0,994949
	LRA	39	25	0,1	69	5	0,984397	0,994901
	SVM	39	25	0,2	81	6	0,980679	0,994796
	LR	39	25	0,2	81	6	0,950308	0,994404
Imputación continua de valores no definidos	LRA	39	25	0,1-0,4	77	7	1	0,994949
	SVM	39	25	0,1	51	5	0,997821	0,994901
	LR	39	25	0,3	69	7	0,955526	0,994901

Imputación continua completa	LRA	68	46	0,4	34	4	0,854735	0,942763
	NB	68	46	0,4	34	4	0,85902	0,941966
	LR	68	46	0,4	34	4	0,842791	0,939016
	KNN	68	46	0,4	34	4	0,863538	0,936783
	SVM	68	46	0,4	34	4	0,842336	0,916402
Imputación continua completa súper - controles	KNN	23	46	0,001	5	1	0,890791	0,965579
	DT	23	46	0,001	5	1	0,882242	0,885266
	SVM	23	46	0,001	5	1	0,900945	0,965019
	LR	23	46	0,001	5	1	0,897659	0,965019
	LRA	23	46	0,001	5	1	0,907044	0,965019
	NB	23	46	0,001	5	1	0,898923	0,965019

Para comenzar, del primer análisis se observa que la pérdida de datos de pacientes patológicos por la falta de al menos una prueba es muy notable quedando solamente 21 muestras para generar el modelo, esto es aproximadamente el 45% del total de la base de datos, lo que significa algo más de un 45%. Aun así, los resultados de la clasificación son superiores al 90%.

En el segundo y tercer análisis se puede observar cómo con el aumento del espacio muestral utilizado debido a las variables que pueden quedar no definidas, se mejoran los resultados de la clasificación.

Finalmente, al tratar con las muestras que no tienen todos sus valores registrados los resultados empeoran al no ser capaces de inferir con la misma exactitud por una menor cantidad de información. Contando con todos los pacientes de control, los resultados decaen por debajo del 90%, mientras que, usando solo aquellos controles de la cohorte de “*super-controles*” del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, los resultados mejoran hasta ese umbral.

Teniendo en cuenta los resultados sobre las matrices de confusión mostradas en la Figura 4.11 y Figura 4.12, la diferencia reside en que de media se clasifican mal 9 o 5 pacientes con DFT mientras que los controles pasan de 5 a 0.5, lo cual se puede interpretar como el cambio más significativo se produce en los controles, donde la tasa de acierto es de 97.5% y, además, como el grupo de control sigue un patrón más claro, es posible discriminar mejor las muestras patológicas, obteniendo una mejora considerable.

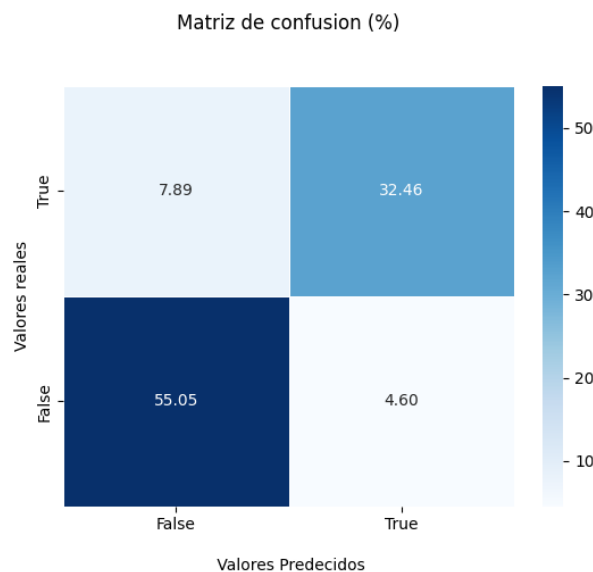


Figura 4.11: Matriz de confusión de Controles contra demencia frontotemporal en su variante conductual. Caso de uso de imputación continua completa.

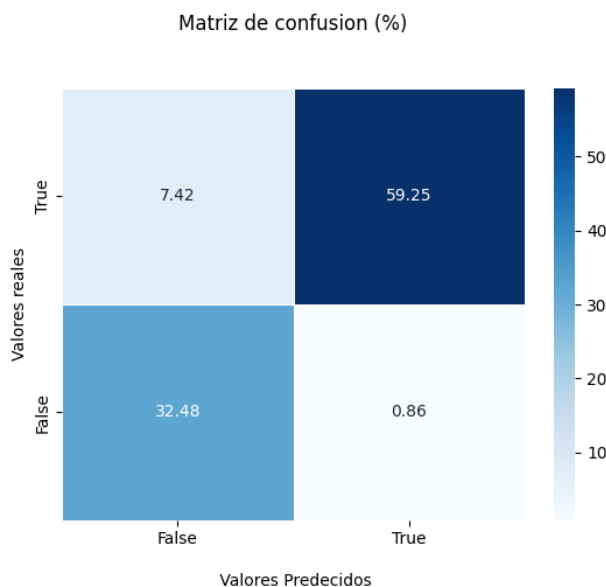


Figura 4.12: Matriz de confusión de Super-Controles contra demencia frontotemporal en su variante conductual. Caso de uso de imputación continua completa

4.3.2. Modelos para el diagnóstico diferencial en demencias.

4.3.2.1. Diagnóstico diferencial entre deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.

En este primer estudio diferencial entre dos enfermedades se van a analizar las diferencias entre los pacientes con diagnóstico de DCL y EA. En la Tabla 4.13, se puede observar la distribución de las variables de relevancia dentro del estudio realizado. Las principales variables significativas dentro de este análisis las proporcionan las pruebas de sacadas de memoria y las de seguimiento lento, no obstante, todas las pruebas aportan parámetros significativos con un p-valor < 0.01.

Dentro de las variables definidas, los errores de seguimiento lento y la tasa de sacadas de memoria correctas son las variables más significativas. Se puede observar la distribución en el diagrama de violines de la Figura 4.13 y de la Figura 4.14, respectivamente.

Por otro lado, dentro de las pruebas de sacadas de memoria existen otras variables significativas como las latencias, velocidades de pico y errores de posición. Además, dentro de las pruebas de movimientos antisacádicos, las tasas de error y sacadas reflexivas, así como las latencias y los errores de posicionamiento aportan información al análisis. Por último, en la prueba de sacadas guiadas visualmente,

la latencia es un parámetro significativo para diferenciar entre estos grupos de pacientes.

Como era de esperarse, el comportamiento del movimiento ocular de los pacientes con EA presenta alteraciones más significativas que aquellas presente en los pacientes con DCL.

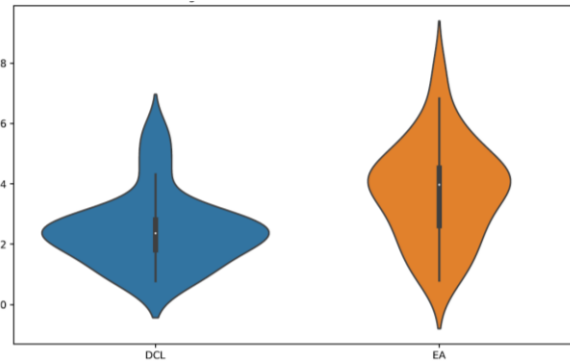


Figura 4.13: Error de seguimiento y sacadas en vertical entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 5.85 * 10^{-4}$

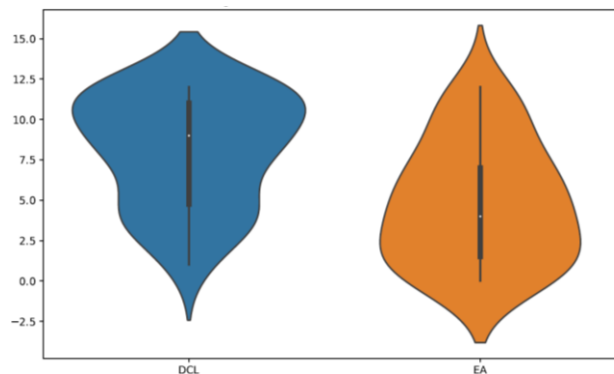


Figura 4.14: Ratio de sacadas de memoria correctas en horizontal entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de Alzheimer. $P - valor = 3.35 * 10^{-4}$

El análisis de los datos se ha realizado de la siguiente manera. En primer lugar, se eliminan todos los valores perdidos, ya sean no registrados o no definidos. A continuación, se aporta una mayor cantidad de información a través de la suma de las variables que pueden quedar sin definir con la metodología de imputación continua o categórica. Finalmente, se realizó la imputación completa de todos los pacientes, incluyendo a todos aquellos que tenían pruebas no registradas adecuadamente. El resumen de los resultados de la clasificación puede observarse en la Tabla 4.20.

Tabla 4.20: Resultados de la clasificación entre deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número de pacientes A	Número de pacientes B	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	LRA	22	29	0,3	36	6	0,870636	0,933766
	LRA	22	29	0,4	40	6	0,878891	0,928442
	SVM	22	29	0,3	36	6	0,857073	0,924812
	LR	22	29	0,3	36	6	0,812727	0,920133
Imputación categórica de valores no definidos	LRA	22	29	0,1-0,4	67	10	1	0,994949
	SVM	22	29	0,3	91	7	0,989345	0,994949
	LR	22	29	0,3	91	7	0,989182	0,994949
Imputación continua de valores no definidos	LR	22	29	0,4	93	5	0,9776	0,994949
	LRA	22	29	0,4	93	5	0,981055	0,994949
	LR	22	29	0,3	84	5	0,974436	0,994805
	LRA	22	29	0,3	84	5	0,980473	0,99466

Imputación continua completa	LR	40	34	0,4	35	4	0,789181	0,888567
	LR	40	34	0,3	30	5	0,769676	0,884717
	LRA	40	34	0,4	35	4	0,791562	0,884684
	LRA	40	34	0,3	30	5	0,77841	0,878498
	KNN	40	34	0,3	30	5	0,777276	0,878252

El primer análisis se basa en comprobar el resultado de la clasificación con los pacientes que tienen todas sus pruebas realizadas y sus variables definidas. En este caso, como se puede observar en la Tabla 4.20, los resultados son prometedores, pero no llegan al umbral de 0.9 de exactitud buscado (ver Figura 4.15).

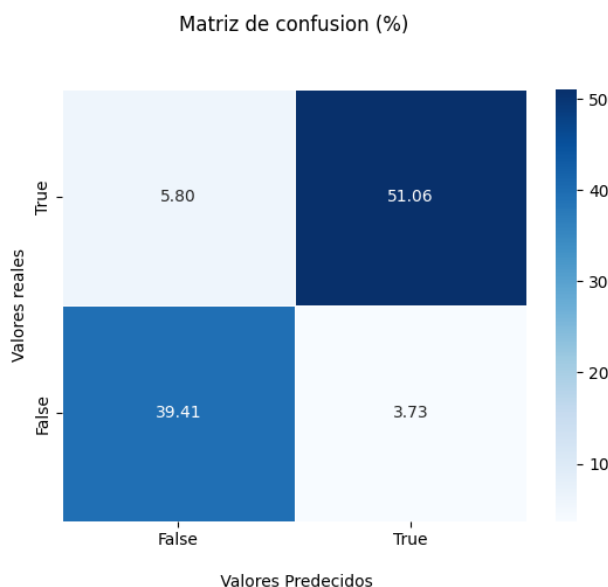


Figura 4.15: Matriz de confusión de deterioro cognitivo leve contra enfermedad de Alzheimer. Caso de uso de imputación continua de valores definidos.

Con la inclusión de las variables no definidas en la clasificación, los resultados mejoran notablemente. En ambos casos se superan los resultados esperados y con la imputación categórica se llegan a obtener resultados sin fallos, lo que ratifica la necesidad de incluir toda esta información en la clasificación para poder llevar a cabo la correcta clasificación de estos tipos de pacientes.

Por último, el caso de uso final se corresponde con la inclusión de todos los pacientes registrados a expensas de que alguna de las pruebas no haya sido registrada. Tal y como muestra la Tabla 4.20, los resultados de la clasificación son pobres, superando levemente el 70% de precisión.

4.3.2.2. Diagnóstico diferencial entre deterioro cognitivo leve y demencia frontotemporal variante conductual

En la Tabla 4.14 se han mostrado la distribución de las variables de movimiento ocular en función del nivel de significancia agrupadas por cada tipo de prueba. En este caso, las variables más significativas se encuentran en las pruebas de sacadas de memoria en ambos ejes de movimiento (ver ejemplos en Figura 4.16 y Figura 4.17). Principalmente quedan representadas por las tasas de éxito, los tiempos de

latencia, las ganancias medias y los errores de posicionamiento, así como las velocidades de pico medias medidas en la ejecución de estos movimientos sacádicos.

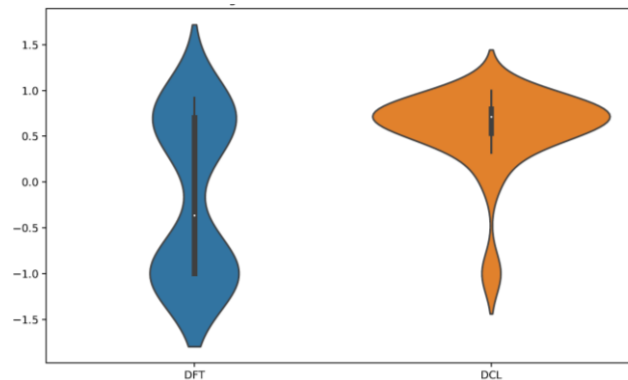


Figura 4.16: Ganancia media en sacadas de memoria en horizontal entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 8.96 * 10^{-4}$

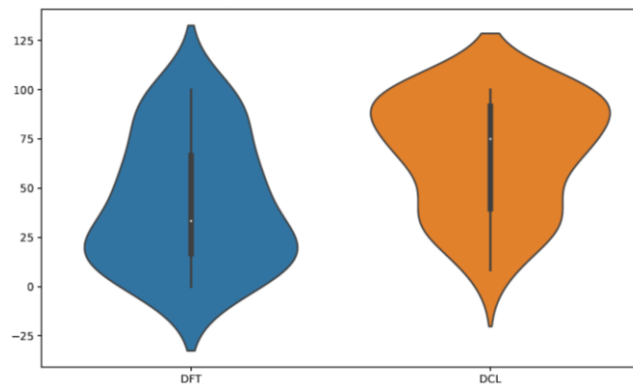


Figura 4.17: Ratio de sacadas de memoria correctas en horizontal entre enfermos de deterioro cognitivo leve y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 2.5 * 10^{-3}$

En este caso, el análisis de los datos se ha realizado considerando la base de datos completa con todas las pruebas registradas y todos los valores definidos, la base de datos completa con todas las pruebas registradas y datos no definidos imputados categóricamente, la base de datos completa con todas las pruebas registradas y datos no definidos imputados continuamente, y, la base de datos al completo, con pruebas no registradas y con valores no definidos imputados continuamente.

La Tabla 4.21 muestra los resultados de la clasificación de las diferentes muestras para cada caso de uso.

Tabla 4.21: Resultados de la clasificación entre deterioro cognitivo leve y demencia frontotemporal en su variante conductual.

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número de pacientes A	Número de pacientes B	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	SVM	25	29	0,2	22	4	0,862691	0,964806
	LRA	25	29	0,2	22	4	0,897327	0,961828
	LR	25	29	0,2	22	4	0,887964	0,955323
Imputación categórica de valores no definidos	LRA	25	29	0,2-0,4	78	5	1	0,994949
	SVM	25	29	0,3-0,4	93	5	1	0,994949
Imputación continua de valores no definidos	LRA	25	29	0,3	68	6	1	0,994949
	LRA	25	29	0,4	74	5	0,999436	0,994949
	LRA	25	29	0,2	58	9	0,972818	0,994822
	LRA	25	29	0,1	45	9	0,995545	0,994745
	LRA	46	34	0,4	35	4	0,902125	0,973183

Imputación continua completa	LR	46	34	0,4	35	4	0,871	0,971134
	KNN	46	34	0,4	35	4	0,900625	0,958986
	NB	46	34	0,4	35	4	0,853375	0,946236

En el primer análisis se observa que el número de muestras filtradas por tener pruebas no registradas es elevado (5 muestras de DCL y 21 muestras de DFTvc). Comparando con el diagnóstico diferencial entre DCL y EA, el espacio dimensional de relevancia es menor, pero se obtienen resultados similares o incluso superiores.

Tanto del segundo como del tercer análisis se puede observar como la abundancia de información acaba por mostrar un subespacio dimensional de entrada al clasificador mayor que permite la diferenciación completa entre ambos grupos de pacientes.

Para finalizar, la imputación completa de todas las muestras supera con creces el caso de estudio anterior entre pacientes con DCL y EA, pero no logra una precisión en la clasificación como la obtenida con todos los datos definidos. Sobre estos dos análisis se puede establecer que es necesario definir qué pruebas son imprescindibles en base a la experiencia recogida para la clasificación de estos pacientes con el objetivo de optimizar y mejorar el proceso de ayuda al diagnóstico.

4.3.2.3. Diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal variante conductual

En la Tabla 4.15 se ha presentado la distribución de las variables en función de su significancia por cada tipo de prueba. Como resultado de este análisis, se observa que no hay alteraciones significativas del movimiento ocular capaces de distinguir entre ambas enfermedades. No obstante, si consideramos un p-valor < 0.01 aparecen algunas variables que podrían aportar en la discriminación tales como el número de SWJ en la prueba de seguimiento lento horizontal (ver Figura 4.18), el número de sacadas reflexivas (ver Figura 4.19) y entendidas (correctas y reflexivas), junto con el número de errores (ver Figura 4.20), todas ellas características del test de antisacadas en horizontal.

Las ligeras diferencias que aparecen en estas dos pruebas son por un peor rendimiento de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer, donde realizan más SWJ vinculado a un peor seguimiento ocular, y no son capaces de entender o recordar las consignas de la prueba de antisacadas. Los pacientes diagnosticados con DFTvc si bien cometen errores en la ejecución de la antisacada, éstos son menores que los de los pacientes con diagnóstico de EA.

El resumen de los resultados de la clasificación de estos pacientes queda expuesto en la Tabla 4.22 donde se ha seguido la metodología de imputación de datos antes descrita.

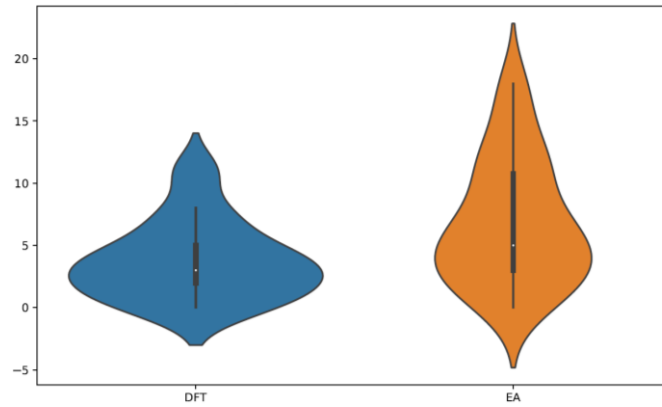


Figura 4.18: Número de square wave jerks durante la prueba de seguimiento lento en horizontal entre enfermos de Alzheimer y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 2.06 * 10^{-3}$

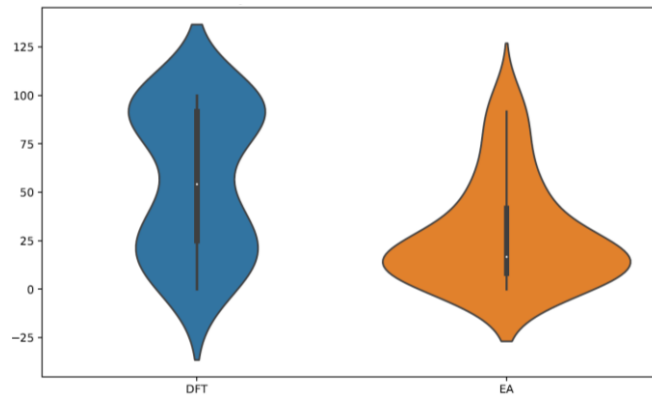


Figura 4.19: Ratio de sacadas reflexivas en horizontal entre enfermos de Alzheimer y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 1.7 * 10^{-3}$

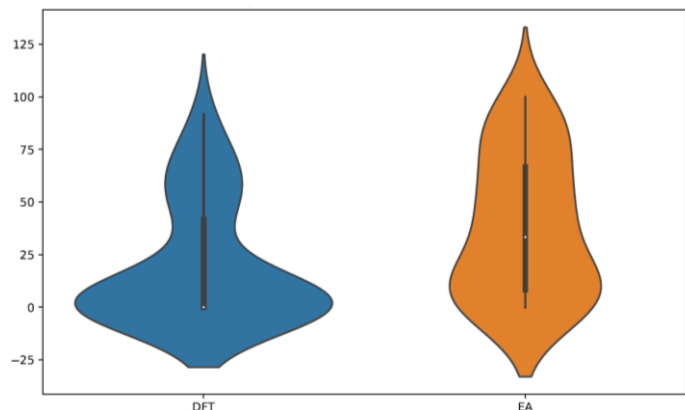


Figura 4.20: Ratio de antisacadas erróneas en horizontal entre enfermos de Alzheimer y enfermos de demencia frontotemporal. $P - valor = 7.98 * 10^{-3}$

Tabla 4.22: Resultados de la clasificación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal en su variante conductual.

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número de pacientes A	Número de pacientes B	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	LRA	22	25	0,4	33	8	0,955489	0,977636
	LR	22	25	0,4	33	8	0,938844	0,972113
	LRA	22	25	0,3	29	7	0,873978	0,948655
	LR	22	25	0,3	29	7	0,852133	0,947871
	KNN	22	25	0,4	33	8	0,868067	0,940897
	SVM	22	25	0,3	29	7	0,836711	0,937834
Imputación categórica de valores no definidos	LRA	22	25	0,4	62	8	0,988111	0,994949
	LR	22	25	0,4	62	8	0,9746	0,99379
	SVM	22	25	0,4	62	8	0,955356	0,990202
	SVM	22	25	0,3	48	5	0,947422	0,987046
	KNN	22	25	0,4	62	8	0,924178	0,985378
	LRA	22	25	0,4	57	7	0,9998	0,994949

Imputación continua de valores no definidos	LR	22	25	0,4	57	7	0,9676	0,993479
	SVM	22	25	0,3	50	9	0,974578	0,989964
	SVM	22	25	0,4	57	7	0,976467	0,98844
	KNN	22	25	0,4	57	7	0,958356	0,986655
Imputación continua completa	LR	40	46	0,3	29	5	0,78266	0,826319
	LRA	40	46	0,3	29	5	0,762255	0,823413
	KNN	40	46	0,3	29	5	0,778869	0,818178

El tamaño muestral de cada grupo se reduce de la misma forma que en casos anteriores, 18 pacientes con diagnóstico de EA y 21 con diagnóstico de DFTvc son descartados. En la Figura 4.21, se puede observar como la sensibilidad y especificidad de este clasificador es alta pues de media solo se clasifica mal un paciente de EA y un paciente y medio de DFTvc.

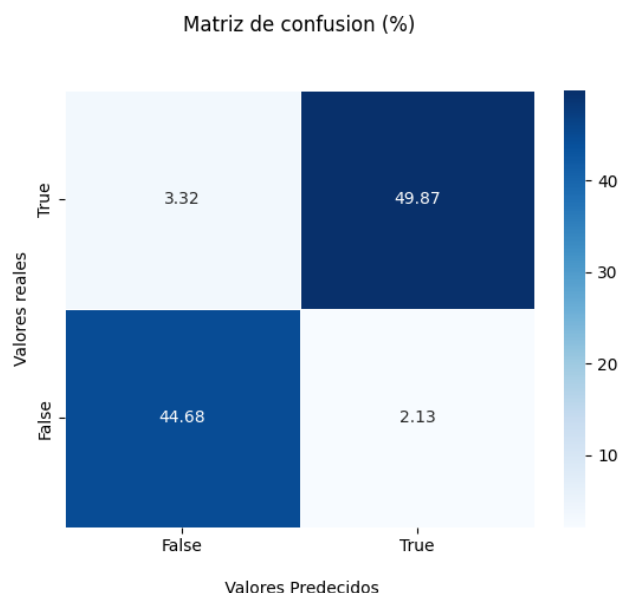


Figura 4.21: Matriz de confusión de demencia frontotemporal en su variante conductual contra enfermedad de Alzheimer (clase positiva = DFT, clase negativa = EA). Caso de uso de imputación continua completa.

4.3.3. Modelo para COVID-19 persistente

En los pacientes con diagnóstico de COVID-19 persistente solo se registraron pruebas de seguimiento ocular basadas en movimientos horizontales prosacádicos, sacádicos de memoria y antisacádicos guiados visualmente.

4.3.3.1. Controles y COVID-19 persistente

El patrón de movimiento ocular y las capacidades cognitivas de los pacientes COVID-19 persistente y los sujetos de control difiere ampliamente. Tal y como se muestra en la Tabla 4.8 y la Tabla 4.9, se representan el número de variables significativas y su p-valor cuando se comparan al grupo de pacientes con diagnóstico de COVID-19 persistente con el grupo de control, así como con pacientes con deterioro cognitivo leve.

La prueba de movimientos sacádicos guiados visualmente aporta principalmente métricas relativas a las ganancias y errores medios de movimientos ejecutados. Un ejemplo de esto puede verse en la Figura 4.22. Las sacadas de los pacientes COVID-

19 persistente suelen ser siempre hipométricas. En cuando a la prueba de sacadas de memoria, las métricas relevantes también están caracterizadas por esta casuística.

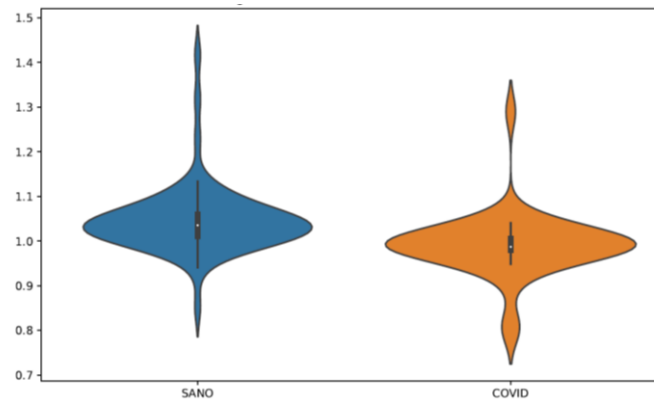


Figura 4.22: Ganancia media de los movimientos sacádicos en horizontal entre participantes controles y enfermos de COVID-19 persistente. $P - valor = 8.97 * 10^{-8}$

La prueba de movimientos antisacádicos aporta la latencia de las sacadas reflexivas, donde la latencia de los pacientes COVID-19 persistente disminuye considerablemente. La Figura 4.23 muestra esta métrica.

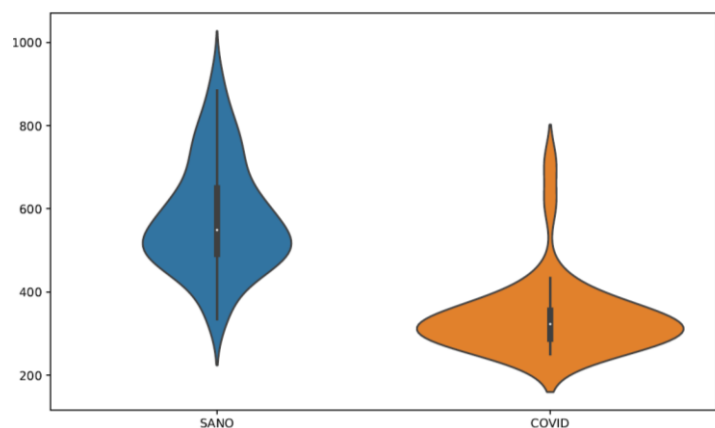


Figura 4.23: Latencia de las sacadas reflexivas en horizontal entre participantes controles y enfermos de COVID-19 persistente. $P - valor = 1.7 * 10^{-13}$

En este estudio de comparación de los pacientes COVID-19 persistente contra los sujetos de control se ha seguido la siguiente metodología de tratamiento de datos: (a) clasificación sin imputación de los participantes con todos los datos, sin distinción entre datos sin registrar o no definidos; (b) clasificación con imputación categórica de valores no definidos y; (c) clasificación con imputación continua de valores no definidos.

La Tabla 4.23 recoge el resumen de los resultados de la clasificación.

Tabla 4.23: Resultados de la clasificación entre controles y COVID-19 persistente.

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número de pacientes A	Número de pacientes B	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	LRA	12	27	0,4	22	3	1	0,994949
	KNN	15	27	0,3	20	4	0,994972	0,994195
	SVM	15	27	0,1	19	4	0,979583	0,994949
	LRA	12	27	0,4	22	3	1	0,994949
	SVM	12	27	0,4	22	3	0,995857	0,994259
Imputación categórica de valores perdidos	LRA	65	33	0,3	20	2	0,947	0,985492
	KNN	65	33	0,3	20	2	0,953747	0,983559
	LRA	65	33	0,2	18	2	0,939211	0,983152
	LR	65	33	0,3	20	2	0,9091	0,982912
Imputación continua de valores perdidos	KNN	65	33	0,4	20	5	0,991137	0,994754
	LRA	65	33	0,4	20	5	0,990511	0,994909
	SVM	65	33	0,4	20	5	0,990316	0,994564

Comenzando por el primer caso de análisis, los resultados son excelentes pero la pérdida de muestras es considerable, sobre todo en los controles debido a la presencia de varias variables a contener datos no definidos. Para solucionar esta problemática se presentan los dos siguientes análisis donde la pérdida de muestras es nula. La imputación categórica en este caso no funciona tan bien como la continua donde se obtienen unos resultados excelentes utilizando prácticamente todas las variables disponibles.

4.3.4. Modelo para diagnóstico diferencial para COVID-19 persistente y deterioro cognitivo leve

Se desea analizar las diferencias entre las alteraciones del movimiento ocular en pacientes con pérdidas subjetivas de memoria a causa del virus SAR-Cov2 y los pacientes con diagnóstico de DCL.

Tal y como se ha demostrado (García Cena et al., 2020), el movimiento ocular depende de la edad del sujeto principalmente, por lo que, atendiendo a los datos demográficos de los pacientes, no sería correcto comparar patrones con pacientes de EA o FDT debido justamente a las franjas etarias de los grupos.

Comenzando con el análisis estadístico de la relevancia de las variables de movimiento ocular, de la Tabla 4.9 se puede observar que la prueba de antisacadas y la de prosacadas guiadas visualmente, presentan las características más significativas.

Dentro de la prueba de antisacadas las variables más significativas son la latencia de las sacadas reflexivas, el número de antisacadas correctas y el número de antisacadas entendidas. En líneas generales los pacientes de COVID-19 persistente obtienen una ejecución mucho mejor que los pacientes con diagnóstico de DCL, ver Figura 4.24. En cuanto a la prueba de movimientos prosacádicos, las principales variables significativas reflejan las diferencias a nivel de ganancia y errores de posición medios de cada movimiento junto con diferencias en las velocidades de movimiento de éstos. Las variables significativas en la prueba de memoria también se refieren a estos errores de posición. La Figura 4.25 muestra estas diferencias.

El análisis de los datos ha seguido la metodología anterior, es decir: clasificación sin imputación de los participantes con todos los datos, sin distinción entre datos sin registrar o no definidos; clasificación con imputación categórica de valores no

definidos y; clasificación con imputación continua de valores no definidos. La Tabla 4.24 recoge el resumen de los resultados de la clasificación.

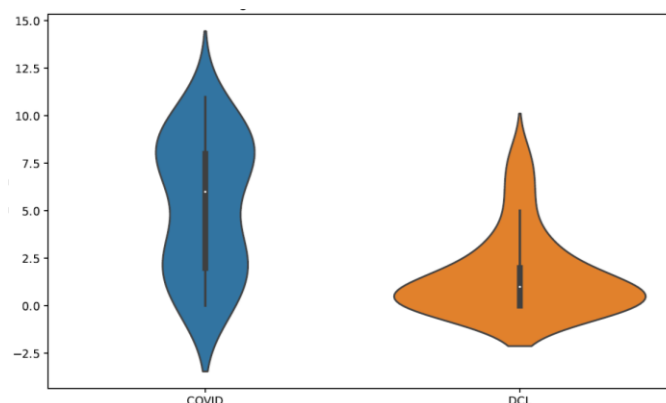


Figura 4.24: Número de antisacadas correctas en horizontal entre enfermos de COVID-19 persistente y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 1.2 * 10^{-5}$

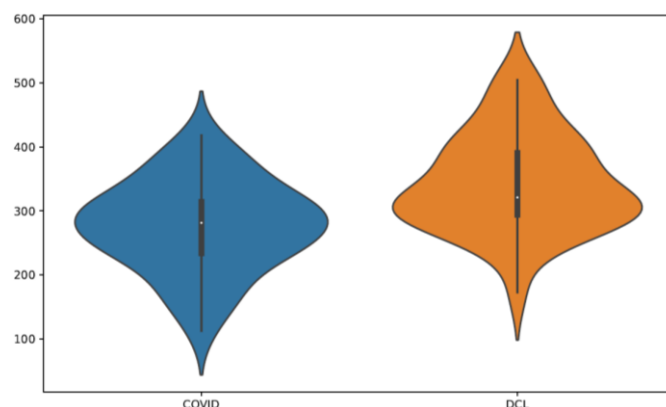


Figura 4.25: Velocidad de pico de vuelta de las sacadas en horizontal entre enfermos de COVID-19 persistente y enfermos de deterioro cognitivo leve. $P - valor = 3.3 * 10^{-4}$.

Del primer análisis se puede observar cómo en función del número de variables o umbral de significancia empleados los resultados cambian drásticamente por lo que los resultados no son válidos ante la gran pérdida de pacientes.

Los siguientes dos análisis, evitan estas circunstancias y permiten realizar la clasificación con un mayor número de variables, obteniéndose un mejor modelo. En el caso de la imputación categórica, los resultados son mejores aportando un subespacio de entrada al clasificador mayor.

Tabla 4.24: Resultados de la clasificación entre COVID-19 persistente y deterioro cognitivo leve.

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número de pacientes A	Número de pacientes B	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	NB	34	34	0,005	4	2	0,847648	0,914863
	LR	34	34	0,1	6	2	0,839484	0,906951
	LRA	34	34	0,3	8	2	0,83911	0,905728
	KNN	25	6	0,4	18	2	1	0,994949
	SVM	25	6	0,4	18	2	0,999667	0,994949
Imputación categórica de valores no definidos	KNN	34	34	0,2	17	3	0,986945	0,994353
	LRA	34	34	0,3	19	2	0,97067	0,993659
	SVM	34	34	0,1	17	3	0,981209	0,993546
Imputación continua de valores	DT	34	34	0,005	11	1	0,970681	0,96667
	SVM	34	34	0,005	11	1	0,967879	0,974813
	KNN	34	34	0,1	13	1	0,966297	0,965189

no definidos	NB	34	34	0,1	13	1	0,957363	0,975505
	LRA	34	34	0,1	13	1	0,956308	0,975545
	LR	34	34	0,1	13	1	0,955681	0,975545

4.3.5. Modelo para Encefalopatía hepática mínima

Para comenzar el análisis de la Encefalopatía Hepática mínima (EHM) es necesario explicar cómo se buscan encontrar aquellos cambios significativos en la afección sobre el movimiento ocular. En este caso, se considera como grupo control a los pacientes cirróticos sin diagnóstico de EHM.

La Tabla 4.18 resume la distribución de las variables significativas en función de cada tipo de prueba. En primer lugar, las pruebas de antisacadas destacan por encima de las demás (ver Figura 4.27 y Figura 4.28). En segundo lugar, se encuentra la prueba de sacadas de memoria (ver Figura 4.29). En estas características, se puede observar cómo los pacientes con EHM tienen un menor rendimiento que aquellos que no lo sufren. Finalmente, aparecen las pruebas de prosacadas y de fijación aportando algunas variables extras no tan significativas (ver Figura 4.30 y Figura 4.31).

Como en lo caso anteriores, para el análisis de los datos ha seguido el siguiente procedimiento: la base de datos completa con todas las pruebas registradas y todos los valores definidos, la base de datos completa con todas las pruebas registradas y datos no definidos imputados categóricamente, la base de datos completa con todas las pruebas registradas y datos no definidos imputados continuamente, y, la base de datos al completo, con pruebas no registradas y con valores no definidos imputados continuamente. La Tabla 4.27 recoge el resumen de los resultados de la clasificación.

Los resultados del primer análisis muestran una clara diferenciación entre ambos grupos. Si se amplía el espacio dimensional empleado con los procedimientos de imputación categórica y continua, se verifica la posibilidad de conocer la diferencia entre pacientes cirróticos con y sin EHM. Finalmente, del último análisis se deduce que cuando se imputan todo los datos y todas las pruebas, la sensibilidad y especificidad bajan a valores no admisibles en el diagnóstico, aproximadamente el 80% de precisión.

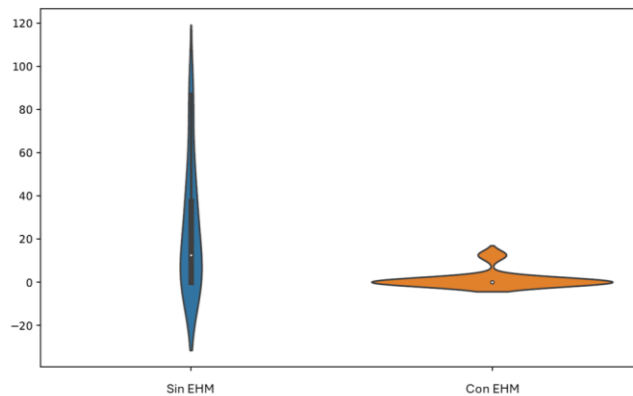


Figura 4.26: Ratio de antisacadas erróneas en vertical entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 7.3 * 10^{-4}$

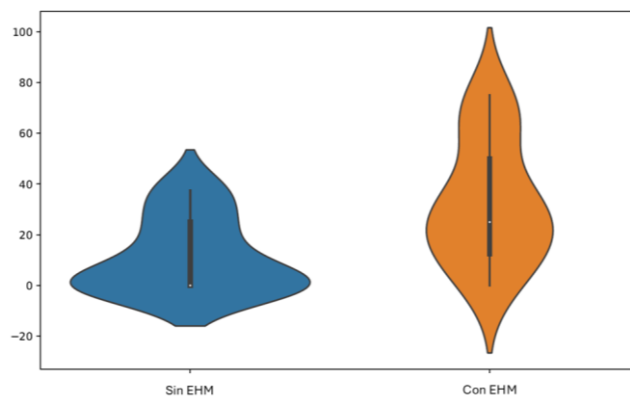


Figura 4.27: Ratio de antisacadas correctas en vertical entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 1.5 * 10^{-3}$

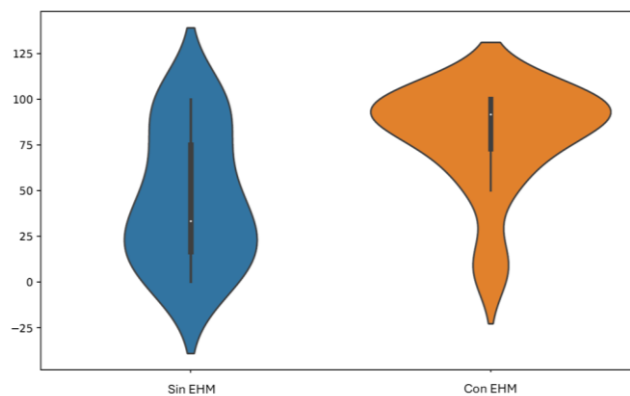


Figura 4.28: Ratio de sacadas de memoria correctas entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 2 * 10^{-3}$

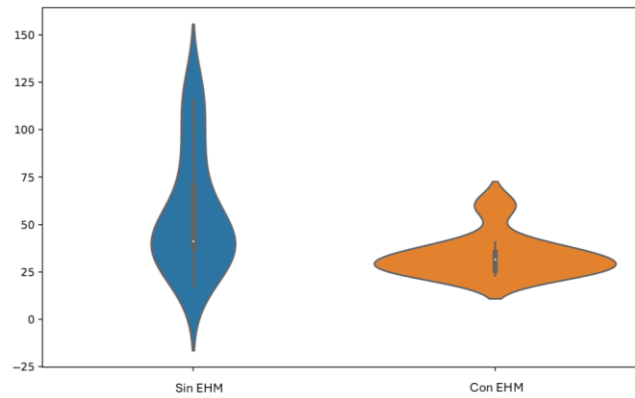


Figura 4.29: Desviación típica media de los movimiento sacadicos en horizontal entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 5.8 * 10^{-3}$

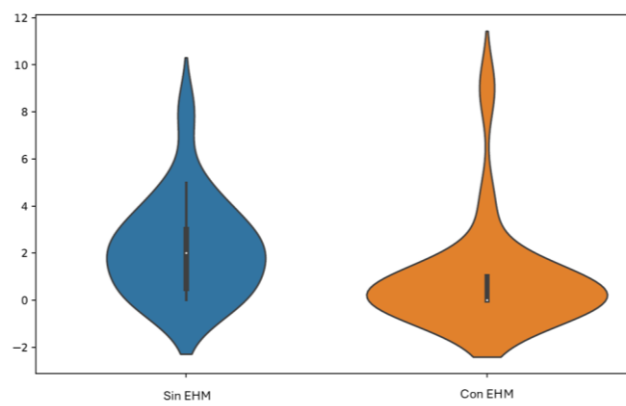


Figura 4.30: Número de derivas en la prueba de fijación entre cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima. $P - valor = 5.8 * 10^{-3}$

Tabla 4.25: Resultados de la clasificación entre pacientes cirróticos sin y con encefalopatía hepática mínima.

Tipos de datos	Tipo clasificador	Número de pacientes A	Número de pacientes B	Umbral de p-valor	Número de variables MO antes de PLS	Número de variables después de FDR	Exactitud media	AUC media
Sin imputar	LRA	12	13	0,3	28	5	1	0,994949
	SVM	12	12	0,4	33	3	0,9972	0,994949
	LR	13	13	0,1	18	3	0,9062	0,972054
	NB	17	16	0,005	6	1	0,816952	0,880663
Imputación categórica de valores no definidos	LR	13	13	0,1-0,4	53-94	3	1	0,994949
	LRA	13	13	0,1-0,4	53-94	3	1	0,994949
Imputación continua de valores no definidos	LRA	12	13	0,2	56	4	1	0,994949
	KNN	12	12	0,4	70	3	1	0,994949
	KNN	16	14	0,005	10	1	0,947	0,946862

Imputación continua completa	KNN	23	21	0,4	22	4	0,804667	0,896381
	LRA	23	21	0,3	17	3	0,821	0,875724
	LR	23	21	0,3	17	3	0,78725	0,875721

5. Discusión

5.1. El movimiento ocular como herramienta clínica de diagnóstico

En la literatura se ha reportado ampliamente sobre los diferentes tipos de alteraciones en los movimientos oculares en patologías neurológicas. La Tabla 5.1, extraída de (MacAskill & Anderson, 2016) resume dichas alteraciones de manera magistral. No obstante, como puede observarse, dichas alteraciones están reportadas de manera cualitativa y no cuantitativa.

En esta Tesis Doctoral, se ha logrado estudiar, medir y, por tanto, cuantificar, las alteraciones de los movimientos oculares en diferentes enfermedades neurodegenerativas y neurológicas. Más aún, se ha caracterizado y modelado cada patología a partir de dichas alteraciones con una especificidad y sensibilidad muy aceptables para ser utilizada como herramienta de asistencia al diagnóstico en la práctica clínica diaria.

También se han estudiado y analizado los factores que afectan a la medición y que podrían ser susceptibles de mejora hasta alcanzar un *gold standard* de diagnóstico con esta técnica.

El movimiento ocular es un movimiento de precisión, tanto por los mecanismos fisiológicos que lo producen, como por las propias características cinemáticas del movimiento, medirlo requiere tanto un equipamiento que tenga la precisión necesaria como de un procedimiento que garantice su reproducibilidad y repetibilidad.

Existen perturbaciones que afectan a la cinemática del movimiento, algunas externas que pueden controlarse y otras no controlables e inherentes al individuo, a su anatomía, a la propia patología que padece y su grado de afectación.

Por lo tanto, en esta Tesis Doctoral se ha propuesto un método que teniendo en cuenta lo anterior, ofrezca un resultado más probable aun cuando los datos disponibles no llegan al mínimo óptimo.

Tabla 5.1: Anomalías en el movimiento ocular en trastornos neurodegenerativos.
Adaptada de (MacAskill & Anderson, 2016)

Trastorno neurodegenerativo	Características del movimiento ocular encontradas en la clínica	Movimientos oculares registrados en el laboratorio
Enfermedades parkinsonianas con cuerpos de Lewy		
Enfermedad de Parkinson	Hipometría leve de sacádicos voluntarios hacia arriba. Seguimiento lento ligeramente afectada.	↑ Ganancia (hipometría) de sacádicos voluntarios
Demencia con enfermedad de Parkinson	No reportado	↑ Latencia y ↓ ganancia de movimientos sacádicos reflexivos y movimientos sacádicos voluntarios ↑ Errores de antisacádicos
Demencia con cuerpos de Lewy	Parálisis supranuclear de la mirada en algunos pacientes (informes de casos)	↓ Latencia de sacádicos reflejos y voluntarios ↓ Predicción de sacádicos ↑ Errores de antisacádicos ↓ Sacádicos expresos (en la tarea de brecha)
Enfermedad de Huntington		
Pacientes sintomáticos	Apraxia de sacádicos (dificultad con la iniciación) con o sin movimiento de cabeza. Sacádicos lentos, especialmente en pacientes con inicio a edad temprana. Distraibilidad de la mirada e insistencia.	↑ Latencia de sacádicos ↑ Variabilidad de la latencia de sacádicos ↓ Velocidad de sacádicos ↑ Errores direccionales y de tiempo en antisacádicos y sacádicos guiados por memoria

		Distraibilidad durante la seguimiento suave
Pacientes presintomáticos	Normal	<p>↑ Latencia de sacádicos</p> <p>↑ Variabilidad de la latencia de sacádicos</p> <p>↑ Errores de antisacádicos y de sacádicos guiados por memoria</p>
Demencia		
Demencia frontotemporal (DFT)	No reportado, pero los pacientes que progresan a parálisis supranuclear progresiva o síndrome corticobasal exhiben anomalías en el movimiento ocular características de esos trastornos.	<p>Sacádicos reflejos normales</p> <p>↑ Errores de antisacádicos (en pacientes con variante conductual de DFT y afasia progresiva no fluente) que se corrigen normalmente</p> <p>Sacádicos normales (en pacientes con demencia semántica)</p>
Enfermedad de Alzheimer	Reflejo de agarre visual afectado en la prueba clínica de antisacádicos.	<p>Inestabilidad de fijación</p> <p>↑ Latencia de sacádicos reflejos y voluntarios</p> <p>↑ Errores de antisacádicos</p> <p>Corrección de errores de antisacádicos</p>

5.1.1. Principio técnico de medición

En primer lugar, existen diferentes técnicas para el registro de la actividad ocular. Tal y como se desarrolló en el Capítulo 2, las dos principales técnicas empleadas en la actualidad son la electro-oculografía (EOG) y la video-oculografía (VOG). Mientras que la EOG se basa en el posicionamiento de electrodos sobre la piel del usuario para medir la actividad eléctrica de los músculos extraoculares, la VOG está conformada por un conjunto de cámaras y fuentes de iluminación que graban el movimiento del ojo. La VOG, tecnología empleada en esta Tesis Doctoral es

considerada no invasiva dado que no hay contacto del elemento sensor con el paciente, mientras que la EOG se considera invasiva al tener que posicionar los electrodos sobre la piel del paciente. Por este motivo, la técnica de VOG resulta prometedora para incluirse en la valoración neurológica del paciente, incluyéndola en la práctica clínica diaria, requiriendo la adaptación del sistema (cámara e iluminación) y la calibración a cada individuo. Dado el paciente objetivo de esta tecnología, no es menor el hecho de que el dispositivo sea lo menos intrusivo posible. Por lo general son adultos mayores con síntomas visibles de alguna patología neurológica.

En esta Tesis Doctoral se ha presentado una metodología para la extracción de características de la señal medida (ver Sección 3.2.2), dando como resultado una media de 32 características por prueba. De todas ellas, la prueba de antisácadas guiadas visualmente es la prueba con más información, con un total de 46 características extraídas.

Comparando la técnica de VOG con EOG, la primera permite una extracción de mayor cantidad de características oculares (Klaib et al., 2021), y, por tanto, ofrece más información sobre el estado del usuario.

5.1.2. Protocolo de registro

El protocolo utilizado en esta Tesis Doctoral fue elaborado por profesionales de la neurología, publicado y sometido a varios comités de ética (Garcia Cena et al., 2020) y se ha descrito en detalle en la Sección 3.2.1. Está definido por cinco pruebas de movimiento ocular, donde cuatro de ellas se realizan sobre los dos ejes de la pantalla (horizontal y vertical), lo que hace un total de once pruebas registradas en bloques acompañados de su correspondiente calibración.

En cada prueba, se evalúan funcionalidades de diferentes áreas del cerebro involucradas en la generación de cada respuesta ocular acorde a la consigna dada al paciente y al estímulo visual desplegado.

En base a todas estas pruebas que evalúan los movimientos oculares y capacidades cognitivas específicas de cada individuo y en la experiencia en su registro, se debe establecer esta estandarización del protocolo para poder garantizar la posibilidad de comparar a diferentes individuos. La trazabilidad y repetibilidad del protocolo es clave para lograr este objetivo y garantizar un adecuado análisis de las del movimiento ocular con fines diagnósticos.

No obstante, no todos los registros empleados en esta Tesis Doctoral cumplen con este criterio de calidad. Es por ello que, las pruebas mal registradas deberían repetirse para poder ser incluidas en un análisis final. La ausencia de datos en una muestra genera una caída drástica del rendimiento de los clasificadores tal y como se detalla en el Capítulo 4.

Finalmente hay que destacar que, a la vista del estado del arte presentado, esta Tesis Doctoral ha obtenido un modelo para cada patología estudiada empleado el mismo protocolo, dispositivo y método para registrar un alto número de pacientes y sujetos control. Ha cuantificado las alteraciones encontradas en cada patología y a través del análisis diferencial se ha demostrado que cada patología tiene su propia “*finger print*” a pesar de la similitud en la sintomatología visible. Ha demostrado la potencialidad de la prueba para ser utilizada en la práctica clínica.

5.1.3. Resultado de la medición

El resultado final de este estudio de movimiento ocular depende del estado del paciente y de la calidad de los registros realizados, empezando con la correcta colocación del paciente y la adaptación del sistema de medición a su anatomía.

Por lo tanto, cobra vital importancia la formación del especialista que realiza las pruebas y la generación de un conjunto de herramientas software que ayuden le ayuden a evaluar la calidad de las pruebas in situ para que pueda valorar la necesidad de repetirla. Es decir, la interfaz de interacción entre el sistema de VOG y el especialista que realiza la prueba debe ser cuidadosamente diseñada.

La formación adecuada de los especialistas encargados de realizar pruebas de movimiento ocular es una de las claves que garantiza la calidad de los registros y datos obtenidos en estos procedimientos. La relevancia de contar con datos de alta calidad se ha evidenciado en la mejora continua de los experimentos, permitiendo optimizar tanto el software de captura como la satisfacción y carga de trabajo de los profesionales involucrados.

Además, proveer a los especialistas de un sistema con una interfaz humano-máquina adecuada resulta esencial. Esta interfaz debe incluir un software de captura eficiente que cuente con herramientas automatizadas que ayuden a determinar la calidad de la prueba en línea, es decir mientras se está realizando la misma.

La rutina en la realización de estos experimentos puede ser desafiante debido a las diversas dificultades presentadas por los participantes, haciendo imperativa la necesidad de un entorno óptimo que facilite el trabajo del especialista y aumente la probabilidad de éxito en los registros.

Para garantizar el éxito de los registros, es necesario contemplar y minimizar cualquier perturbación que pueda perjudicar los resultados de los experimentos, ya sea de naturaleza ambiental, comportamental, procedimental u otra. Comprender la sintomatología del paciente es esencial para poder asistir al paciente en sus necesidades.

Cada patología tendrá un conjunto de pruebas recomendadas para la asistencia a su diagnóstico. El tiempo dedicado por paciente es una métrica valiosa en cualquier servicio médico, y su optimización es clave para mejorar la eficiencia y agilidad del servicio. Por lo tanto, el especialista debe poder evaluar la calidad del registro en cada prueba con el fin de decidir si la considera válida o no.

De esta decisión, realizada por el especialista que opera la máquina, depende la calidad del diagnóstico y de ahí que cobre importancia la formación del personal que realiza la prueba de movimiento ocular.

En esta Tesis Doctoral, se ha analizado el movimiento ocular de diferentes patologías, partiendo del protocolo completo, se ha estudiado la cinemática del movimiento a través de las características que lo describen. Estadísticamente se ha determinado la significancia de cada característica y se ha propuesto un modelo que reduce el número de pruebas a realizar para asistir en el diagnóstico, optimizando el tiempo de realización y, por tanto, convirtiéndola en una herramienta susceptible de ser utilizada en la práctica clínica diaria.

5.1.4. Número de muestras

La principal limitación que aparecen sobre estos resultados es la cantidad de pacientes de cada conjunto muestral que han podido ser evaluados para establecer los patrones de cada enfermedad.

Además, no todas las pruebas de cada una de las muestras fueron correctamente registradas. Esto fue debido a diferentes causas:

- El participante no fue capaz de entender la prueba.
- El participante no fue capaz de realizar la prueba sin movimientos cefálicos.
- El dispositivo no fue calibrado adecuadamente.
- Fallos en el seguimiento del protocolo.

- Cambios en los especialistas que realizan las pruebas sin una instrucción adecuada.

Todas estas casuísticas fueron solventadas progresivamente a lo largo de la investigación junto con el avance del desarrollo del dispositivo y de la mejora continua en la interfaz de interacción humano-máquina. Las muestras finales de cada estudio fueron recogidas sin fallos y con todas las pruebas correctamente registradas.

5.1.5. Tipos de características

Las variables caracterizadas del movimiento ocular se pueden categorizarse en dos tipos principales:

1. Variables de movimiento ocular con base temporal: métricas evaluadas de cada tipo de movimiento en cada una de las pruebas, por ejemplo, los valores estadísticos de las latencias y de las velocidades.
2. Variables de movimiento ocular basadas en eventos tales como el porcentaje de éxito en la realización de una antisacada, el número de parpadeos, entre otros.

En los estudios para la asistencia al diagnóstico de una enfermedad contra el patrón de normalidad, este segundo tipo de variables han sido estadísticamente las más significativas, pudiéndose establecer como biomarcadores para varias de ellas.

Existe información complementaria a través del primer tipo de variables que ineludiblemente colabora al resultado final de estos clasificadores. Los primeros análisis realizados no contemplaban el uso de tantas variables, únicamente utilizaban aquellas que eran más significativas ($p\text{-valor} < 0.001$), y, por tanto, los resultados fueron más modestos.

Por otro lado, la discusión sobre los datos perdidos, o “*missing values*”, es altamente interesante. Los valores perdidos proceden de dos fuentes diferenciables:

1. Valores no registrados: debido a pruebas que no se han registrado con la suficiente calidad.
2. Valores no definidos: debido a la respuesta del participante. Si un participante no realiza un tipo de movimiento, por ejemplo, una antisacada correcta, las métricas de movimiento ocular asociadas a este tipo de movimiento, como su latencia, la ganancia, el error cometido, etc., son datos no definidos, es decir, inexistentes.

El uso de las variables definidas habiendo eliminado del estudio los pacientes con pruebas no registradas aporta información generando en su mayoría un resultado por encima de los umbrales de 90% en los resultados de la clasificación entre pacientes y controles. Este punto establece el primer nivel de información necesaria para poder obtener un marcador diagnóstico.

Además, en cuanto al diagnóstico diferencial entre patologías con síntomas visibles similares, por ejemplo, el DCL y la EA precoz, las variables que pueden quedar como no definidas ganan una importancia vital para este tipo de clasificación donde las diferencias en las variables definidas no son tan claras y es necesario aumentar el espacio dimensional del conjunto de información que entra al clasificador.

Es posible seguir extrayendo variables de movimiento ocular ligadas a las diferentes pruebas a modo de obtener más sobre la patología. No obstante, con el volumen actual de datos, y los resultados obtenidos se decidió no definir nuevas características sino interpretar de manera automática las disponibles.

5.2. Capacidad diagnóstica del movimiento ocular

En la actualidad, diferentes técnicas basadas en inteligencia artificial han sido propuestas para analizar pruebas médicas con el objetivo de mejorar el diagnóstico del paciente dentro de la práctica clínica (Scott et al., 2019). Usualmente estas técnicas han sido utilizadas para analizar grandes conjuntos de datos demográficos con el objetivo de identificar patrones que cuantifiquen los criterios de riesgo sobre cada patología, evaluar las pruebas médicas basadas en imagen, o ayudar a la interpretación de los resultados obtenidos (Nwanosike et al., 2022).

Uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral se trata de evaluar el potencial valor diagnóstico de las pruebas de movimiento ocular en base a la metodología presentada en el Capítulo 3. En las siguientes secciones se evaluará la capacidad diagnóstica del método para la detección de las diferentes patologías estudiadas y su análisis diferencial cuando corresponda.

5.2.1. Metodología de análisis

Aunque es posible realizar una extracción de características más exhaustiva, con la aproximación actual se ha demostrado que la respuesta ocular del participante queda caracterizada y el número de características significativas para cada caso de uso es elevado. El análisis de los valores vacíos es imprescindible para lograr la

menor pérdida de información posible, ya sea por un mal registro de las pruebas o por la falta de definición de algunas características.

La pérdida de experimentos (recogida de datos sobre un participante) únicamente queda instanciada en aquellos casos que no cuenten con un número mínimo de pruebas de movimiento ocular correctamente registradas.

La metodología de análisis empleada en la presente Tesis Doctoral abarca un conjunto de técnicas clásicas que se han utilizado para demostrar la efectividad de la información recogida en las pruebas de movimiento ocular para:

1. Ofrecer una evaluación cognitiva del paciente cuantitativa y objetiva a través de un resumen estadístico de las pruebas realizadas.
2. Obtener una evaluación sencilla y rápida.
3. Disminuir el número de pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico.
4. Asegurar la completa repetibilidad de los resultados en base a las validaciones cruzadas y la obtención de resultados estadísticos.

Además, en esta Tesis Doctoral se han utilizado herramientas de inteligencia artificial para modelar la patología desde el punto de vista de la alteración ocular. El uso de técnicas clásicas queda justificado con un volumen de datos mínimo para evaluar si realmente existen diferencias significativas. Las técnicas de inteligencia artificial más novedosas basadas en nuevas arquitecturas de redes de neuronas como los *Transformers*, necesitan de un gran volumen de datos para poder ser entrenadas, convergiendo y generalizando hasta la solución al problema (Vaswani et al., 2017). Es por ello por lo que este método cuenta con diferentes fases donde se trabaja el dato obtenido con el objetivo de desmenuzar la información registrada, evaluar la respuesta generada con el paciente y finalmente comparar estos resultados contra sus homólogos y casos contrarios contra los que se quiere obtener las diferencias que ofrece cada clase de paciente.

Otros métodos tales como los árboles de decisión por refuerzo de gradientes o “*gradient boosting*”, no arrojan resultados comparables a los obtenidos en los modelos obtenidos en el Capítulo 4 debido al tamaño muestral disponible. Estos algoritmos suelen ser utilizados con conjuntos muestrales más grandes (Bentéjac et al., 2021).

5.2.2. Las alteraciones oculares como base del modelado

La caracterización del movimiento ocular en el grupo control para establecer la base de normalidad es el punto de partida del modelado realizado en esta Tesis Doctoral.

Si bien la literatura reporta varias investigaciones sobre las alteraciones de los movimientos oculares en diferentes patologías, (Brunyé et al., 2019; Liu et al., 2021; MacAskill & Anderson, 2016; Oyama et al., 2019; Wolf & Ueda, 2021), esta Tesis Doctoral es la primera que reporta la aplicación de la misma técnica, protocolo y tecnología combinada con inteligencia artificial para modelar diferentes patologías y para discriminar entre patologías con sintomatología visible similar. Los resultados obtenidos evidencian la potencia del movimiento ocular como herramienta diagnóstica de enfermedades del cerebro vinculadas, fundamentalmente, a pérdidas de memoria.

La literatura médica reporta avances en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Esta patología no tiene actualmente un *gold standard* para el diagnóstico con lo cual el mismo es clínico, y está basado en pruebas complementarias tales como la punción lumbar, test neuropsicológicos o pruebas de imagen.

Como ejemplo se cita a (Ebrahimighahnavieh et al., 2020; Tanveer et al., 2020) dos investigaciones recientes basadas en prueba de imagen para el diagnóstico de la EA. Otros investigadores han utilizado el movimiento ocular para el diagnóstico obteniendo como resultado 85% de éxito en la discriminación entre controles y patológicos evaluando la atención y la memoria (Sun et al., 2022). En (Pavasic et al., 2017) se llega hasta el 95% utilizando la prueba de seguimiento lento.

En la Tabla 4.17 se han presentado los resultados obtenidos para el modelo de la Enfermedad de Alzheimer en esta Tesis Doctoral. Varios de los modelos obtenidos superan el 99% de precisión en la discriminación sobre los controles.

Los resultados son mejores a los reportados en la literatura debido a que los pacientes han realizado varias pruebas oculares y se ha optimizado el modelo utilizando aquellas variables que son más relevantes para definirlo. Además, esta Tesis Doctoral ha aportado información a los expertos clínicos a que han participado en la investigación, contribuyendo a comprender mejor la enfermedad y sus mecanismos.

La literatura en relación con la Demencia Frontotemporal en su variante conductual es mucho más escasa. Sobre todo, para estudios basados en movimiento ocular y aprendizaje máquina, siendo los resultados evaluados principalmente por estadística clásica (Russell et al., 2021). (Primativo et al., 2017) muestra como sus resultados con aprendizaje máquina mejoraron el punto de partida de la estadística clásica verificando un déficit de anticipación espacial en un 92% de los pacientes evaluados.

La Tabla 4.19 muestra los resultados en cuanto la evaluación de los pacientes de DFT. Varios de los modelos obtenidos superan el 99% de precisión en la discriminación sobre los controles.

Los resultados de esta Tesis doctoral mejoran lo reportado en la literatura y ayudan a los expertos clínicos a comprender mejor esta enfermedad y sus mecanismos. La clave de estos resultados radica metodología empleada para, en primer lugar, evaluar objetivamente el movimiento ocular de los participantes, y, en segundo lugar, analizar y extraer aquellos parámetros que optimizan el resultado.

Para finalizar las enfermedades neurodegenerativas, la literatura en el caso del Deterioro Cognitivo Leve muestra a esta enfermedad como predecesor de las demencias (Wolf et al., 2023). En esta revisión sistemática se establece la necesidad de generar acceso a bases de datos que aglutinen la cantidad masiva de estudios individuales realizados por los investigadores para llegar a un consenso común donde técnicas basadas en aprendizaje profundo puedan brillar. Los resultados de los clasificadores de la literatura aparecen más ligados a la EA que a la detección del DCL (Pereira et al., 2020).

En la Tabla 4.18 se han detallado los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral para el modelo del deterioro cognitivo leve donde varios de los modelos obtenidos superan el 99% de precisión en la discriminación sobre los controles.

En este caso también se superan los resultados reportados en la literatura gracias a la metodología empleada. De todas estas comparaciones, se puede exponer que los estudios relativos a la patología de DCL muestran cómo se sitúa en una escala de deterioro entre los participantes de control y las dos demencias en cuanto al rendimiento ofrecido en las pruebas de movimiento ocular, verificando lo expuesto en la literatura como predecesor de las demencias (Wolf et al., 2023). Las dos demencias, DFT y EA, presentan un deterioro similar con sus rasgos característicos como muestra su estudio diferencial.

Por último, la Tabla 4.23 muestra los resultados en cuanto la evaluación de los pacientes de COVID-19 persistente. Como se explica en la Sección 2.4.1, la literatura médica muestra claros indicios de la existencia de daño neurológico después de haber padecido el COVID-19. Este trastorno se ha denominado COVID-19 persistente. Los estudios basados en la tecnología de seguimiento ocular de la literatura actual muestran como los valores de precisión oscilan alrededor del 90%, los de sensibilidad alrededor del 90%, los de especificidad entre cercanos al 98% y los de AUC alrededor del 90% (Kelly et al., 2022).

La comparación de los pacientes con COVID-19 persistente quedan diferenciados de los controles tal y como se expone en la Tabla 4.23, gracias a la información de las variables de movimiento ocular. Varios de los modelos obtenidos superan el 99% de precisión en la discriminación sobre los controles.

No existe demasiada información en cuanto a la fisiopatología del movimiento ocular en lo que se refiere a este trastorno, pero en esta Tesis Doctoral se ha aportado nueva información con la que valorar objetivamente el estado del paciente de forma sencilla, rápida y poco costosa. Los resultados obtenidos mejoran a lo reportado en la literatura.

En cualquier caso, los prometedores resultados de esta Tesis Doctoral deben de ser validados con un número mayor de muestras, pero mejoran los rendimientos encontrados en la literatura marcando una pauta y una mejora en la comprensión de cada enfermedad.

5.2.3. Las alteraciones oculares como base del diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es crucial en la práctica médica porque permite a los profesionales de la salud identificar la enfermedad específica que está causando los síntomas en un paciente al considerar todas las posibles condiciones que podrían explicar esos síntomas. Este proceso sistemático ayuda a descartar otras enfermedades potenciales y a enfocarse en la más probable, asegurando que el tratamiento sea adecuado y efectivo. Un diagnóstico diferencial preciso es vital para evitar errores diagnósticos, reducir el riesgo de tratamientos inapropiados, y mejorar los resultados del paciente al proporcionar una base sólida para la toma de decisiones clínicas informadas. En la práctica clínica, los especialistas han expuesto la necesidad de nuevas técnicas que les permitan mejorar su diagnóstico. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer tiene una alta tasa de diagnóstico erróneo sobre otros tipos de demencias (Howard & Schott, 2021).

Es por ello por lo que, en esta Tesis Doctoral se han desarrollado modelos que permitan realizar la discriminación de patologías similares que puedan poner en duda al especialista médico en su práctica clínica diaria. En esta Sección, se analizarán por grupos, las demencias, referidas a la EA, la DFTvc y el DCL, los pacientes cirróticos, con y sin EHM, y, por último, se estudiará el caso de COVID-19 persistente y DCL.

En cuanto a los resultados que ofrecen los clasificadores diferenciales entrenados con la metodología presentada en esta tesis doctoral, la Tabla 4.20 describe los resultados de DCL contra EA, la Tabla 4.21, los resultados de DCL contra DFTvc, y la Tabla 4.22, los resultados de EA contra DFTvc. En estos casos, la literatura establece principalmente resultados de referencia en la identificación de la enfermedad de Alzheimer (Nguyen et al., 2022, 2023) (Mirzaei & Adeli, 2022), donde el rendimiento de la clasificación de imágenes médicas de resonancia magnética, por ejemplo, se sitúa en torno al 90% para las métricas más relevantes. En estos estudios, esta enfermedad se compara contra otras demencias y el deterioro cognitivo leve. En el caso de la demencia frontotemporal en su variante conductual, apenas existen resultados en comparación al DCL, salvo aquellos que agrupan a todos los tipos de pacientes (Nguyen et al., 2022, 2023). En estos casos, los resultados decaen debido a la limitación de muestras y el deseo de generar un clasificador multiclase (Perovnik et al., 2022).

Los resultados expuestos en esta Tesis Doctoral en la clasificación diferencial de demencias (Tabla 4.20, Tabla 4.21 y Tabla 4.22) muestran que, cuando se dispone de toda la información disponible, es decir, todas las pruebas de movimiento ocular han sido registradas adecuadamente, los resultados no presentan fallos a excepción del clasificador EA contra DFTvc donde la pérdida de rendimiento es mínima ya que el mejor clasificador supera el 99% de precisión y AUC. Sin embargo, cuando es necesario imputar valores no registrados, los resultados decaen haciendo que los algoritmos no sean recomendables en la asistencia al diagnóstico diferencial propiciando la necesidad de ser valorado por el especialista médico para su correcto diagnóstico.

En cuanto a la detección de la encefalopatía hepática mínima en pacientes cirróticos, actualmente, esta manifestación reversible se ve subdiagnosticada debido a la baja especificidad y sensibilidad, por debajo del 90%, del estándar de oro, el PHES (Ferenci et al., 2002; Weissenborn et al., 2001). Además, es una prueba que requiere mucho tiempo y debe ajustarse según la edad y el nivel educativo del paciente, lo que exige personal especializado y dificulta su aplicación

en la práctica clínica (Ferenci et al., 2002; Weissenborn et al., 2001). Además, en etapas precoces de deterioro neurológico esta herramienta pierde mucha sensibilidad (Giménez-Garzó et al., 2017).

La Sección 4.3.5 muestra los resultados asociados al proceso de clasificación de estas muestras. De la Tabla 4.25 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Los resultados no generan fallos mientras que se utilicen variables definidas y no definidas, obviando aquellas muestras que no tengan todas las pruebas bien registradas. Por lo que se obtienen los mejores valores de sensibilidad y especificidad.
- No obstante, cuando se imputan valores de pruebas que no se han registrado correctamente, el rendimiento de los algoritmos cae considerablemente y la exactitud algo menos de un 20% con un incremento muestral de aproximadamente un 30%. En un caso clínico concreto, el paciente sería valorado por el especialista para emitir un diagnóstico. Sin embargo, estos algoritmos no son recomendables con una variabilidad tan grande y con la pérdida de información significativa para el análisis.

Por último, no existen comparaciones entre los pacientes de COVID-19 persistente y DCL previas en la literatura. Los resultados ofrecidos en esta Tesis Doctoral sitúan el grado de deterioro neurológico de los pacientes de COVID-19 persistente entre los controles y los pacientes de DCL, corroborando la premisa de que cada enfermedad presenta un patrón característico cuando existe un daño neurológico asociado a las áreas cerebrales dañadas. Los resultados de estos estudios diferenciales están resumidos en la Tabla 4.24.

Los resultados ofrecidos ratifican la posibilidad de que estas pruebas puedan ofrecer una ayuda al diagnóstico del paciente cuando el número de muestras haya aumentado lo suficiente. La calidad de cada prueba es clave para el correcto uso de la información registrada en cada una de ellas. Varios clasificadores han obtenido un resultado superior al 98%, lo que ratifica, de nuevo, la utilidad del método empleado.

5.2.4. Optimización de las pruebas de movimiento ocular

En esta Tesis Doctoral se han analizado un amplio número de pruebas oculares y se han caracterizado las diferentes variables para cada enfermedad.

Esto ha permitido encontrar el patrón o *“finger-print”* ocular de cada patología una vez que se ha determinado qué prueba y qué variables son las que relevantes para definir el modelo.

Esta optimización tiene un alto impacto en la práctica clínica diaria dado que reduce los tiempos del diagnóstico y aumenta la precisión de este. Este hecho deriva en un alto impacto social en el paciente y sus familiares.

En la Tabla 5.2, se presenta cuáles son las pruebas más relevantes para el diagnóstico de cada patología. También se presentan los tiempos por cada prueba y, por tanto, la optimización realizada para estudiar a cada tipo de participante. Hay que recordar que la calibración del dispositivo dura aproximadamente 18 segundos y se ha considerado para un conjunto de dos pruebas.

Tabla 5.2: Optimización de pruebas de movimiento ocular por tipo de participante.

Test	Sanos	EA	DFTvc	DCL	COVID-19	EHM	Tiempo [s]
PSGVH	X	X	-	X	X	-	36
PSGVV	-	-	-	-	-	-	24
PSMGVH	X	X	X	X	X	X	72
PSMGVV	X	X	X	X	-	X	48
PAGVH	X	X	X	X	X	X	36
PAGVV	X	X	X	-	-	X	24
PF	-	-	-	-	-	-	5
PSLH	X	X	-	X	-	-	24
PSLV	-	-	-	-	-	-	24
Tiempo total experimento [s]	294	294	216	270	198	216	

La Tabla 5.2 muestra la información de mayor relevancia para cada patología, relativa a los umbrales de p-valor inferiores a 0.01. Este estudio muestra el mismo razonamiento que los especialistas médicos realizaron para la patología de COVID-

19 persistente, es decir, la selección de las pruebas más relevantes para el estudio de esa patología. En el caso de los pacientes con COVID-19 persistente, todas las pruebas registradas son relevantes debido a que este trabajo de optimización ya fue realizado por el equipo médico.

Para todas las patologías, la información más relevante se ha mostrado estadísticamente en las pruebas de antisácaras y sacadas de memoria guiadas visualmente. No obstante, cada patología posee sus preferencias para completar esta información donde destaca la prueba de prosácaras horizontal y la de seguimiento lento horizontal, pero hay que destacar como el resto de las pruebas también aportan a la generación de los conjuntos muestrales que más características utilizan en la formación del subespacio óptimo.

La excepción radica en la prueba de fijación que prácticamente no aporta información relevante a ninguno de los estudios. Sin embargo, en el último estudio publicado por nuestro grupo de investigación en referencia a trastornos motores ratifica la utilidad de esta prueba (Lage et al., 2024). No obstante, el análisis de estas patologías ha quedado fuera del alcance de esta Tesis Doctoral.

Finalmente, en cuanto a la optimización de los tiempos destinados a cada tipo de paciente, se puede destacar cómo la ejecución de los protocolos experimentales de las pruebas de movimientos ocular dura entre 3 y 5 minutos dependiendo de la patología estudiada. Aun cuando estos tiempos no representan la duración del experimento completo debido a las explicaciones del especialista, principalmente para las pruebas de antisácaras y sacadas de memoria, el correcto entendimiento del paciente y la corroboración de la calidad del registro de cada prueba, evidencian la brevedad de las pruebas de movimientos oculares y su utilidad en la práctica clínica diaria.

6. Conclusiones

En esta Tesis Doctoral se ha presentado una metodología de medición, procesamiento, análisis y optimización para los parámetros que describen la cinemática del movimiento ocular en seres humanos. El tratamiento de estos parámetros con técnicas de estadística clásica junto con herramientas de inteligencia artificial, ha arrojado modelos que asisten al diagnóstico de enfermedades del cerebro y al diagnóstico diferencial entre enfermedades.

En el Capítulo 2 se ha presentado un extenso estado del arte donde se ha dado cuenta de las alteraciones sutiles de dichos movimientos en relación con la funcionalidad del cerebro y, por tanto, su vínculo con patologías neurológicas prevalentes en la población de adultos mayores. Este mismo Capítulo pone de relevancia que el movimiento ocular ha sido y es de interés en el ámbito médico desde finales del siglo XIX, estando su registro altamente condicionado por la tecnología que se emplee y el principio físico que rige el comportamiento del elemento sensor: campos magnéticos (*search coil*), campos eléctricos (electro-oculografía) o, más recientemente, visión por computador.

Dadas las características del movimiento que se analiza como también la precisión requerida para determinar las sutiles alteraciones respecto del patrón de normalidad, en esta Tesis Doctoral se ha demostrado la necesidad de aunar tecnología, procedimiento, protocolo y formación del profesional sanitario con el fin de obtener un registro ocular de calidad cuyo post-procesado permita encontrar las alteraciones respecto de la norma y, a partir de allí, contribuir a la elaboración de la ayuda de un diagnóstico médico de manera rápida, objetiva, eficaz y no invasiva.

El conjunto de todo este procedimiento ha quedado recogido en el Capítulo 3 relativo a los materiales y métodos utilizados en esta Tesis Doctoral. Aquí también destacan las herramientas de inteligencia artificial que pueden contribuir a mejorar los procesos médicos a nivel de diagnóstico como de pronóstico y tratamiento de las enfermedades. Ligadas a estas herramientas, toda la algoritmia de análisis de las pruebas de movimiento ocular cobra especial importancia para la caracterización de la respuesta ofrecida por cada participante en cada prueba. Este conjunto de datos madurados y extraídos de cada prueba se tratan de la clave de esta segunda parte del proceso metodológico, donde la significancia de estas variables es clave para la correcta clasificación de cada muestra.

Como se ha presentado en el Capítulo 4, referente a los resultados, la caracterización fisiopatológica de cada grupo de pacientes define un patrón único para cada patología, quedando ilustrado a la falta de obtener nuevas observaciones en estudios masivos que verifiquen las estadísticas de cada grupo poblacional. No obstante, los resultados de la metodología de análisis en conjunto con los algoritmos de aprendizaje máquina expuestos para clasificar los diferentes grupos de pacientes muestran una clara tendencia para seguir evaluando e invirtiendo en esta tecnología con el objetivo de asistir al diagnóstico del paciente y al entendimiento de cada patología.

En el Capítulo 5, se ha realizado una extensa discusión abordando todos los aspectos de la medición del movimiento ocular y la detección de sus sutiles alteraciones en diferentes patologías. Se ha realizado una comparación con otros métodos diagnósticos utilizados en la práctica clínica y se ha justificado la necesidad de aportar nuevos métodos y dispositivos que asistan a los profesionales médicos en el diagnóstico de estas patologías. En este Capítulo, también se ha dado cuenta de las aportaciones de la Tesis Doctoral respecto al actual estado del arte y de la técnica, demostrando el avance y la contribución de la misma.

En definitiva, en esta Tesis Doctoral se ha expuesto una metodología de registro y análisis de los movimientos oculares con el objetivo de realizar una evaluación no invasiva y objetiva, y contribuir a la ayuda del diagnóstico del paciente en las consultas de neurología. Este método no trata de sustituir a las tecnologías actuales sino reforzar la evaluación clínica inicial que proporcione razones claras, objetivas y precisas de la necesidad de un estudio mucho más detallado con los biomarcadores actuales. Dada la naturaleza de las pruebas, su sencillez y su breve duración, no solo puede considerarse la posibilidad de utilizarse como una herramienta clínica en la consulta de neurología sino una herramienta no invasiva en atención primaria para evaluar neurológicamente al paciente de forma objetiva y eficaz.

6.1. Limitaciones

La principal limitación de esta Tesis Doctoral es su tamaño muestral. Si bien es cierto que los resultados son muy buenos, es necesario que sean corroborados en estudios masivos donde la variabilidad de la muestra sea mayor sobre todo el territorio nacional e, incluso, internacionalmente con el objetivo de conocer la respuesta que cada tipo de paciente pueda ofrecer.

La muestra actual está formada por pacientes de un único hospital para cada patología. Los hospitales de referencia con los que se ha colaborado en la presente Tesis Doctoral han proporcionado datos de altísima calidad con un valor incalculable. No obstante, es necesario corroborar estos resultados con muestras procedentes de otros hospitales que puedan mantener el protocolo médico especificado.

6.2. Líneas Futuras

Como líneas de trabajo futuras, en esta tesis no se ha abordado la evaluación de trastornos del movimiento como la Parálisis Supranuclear Progresiva, el Temblor Esencial o la Esclerosis múltiple, junto con aquellas que pueden producir demencia como es la Enfermedad de Parkinson.

En esta misma línea, el estudio de los controles debe aumentarse de igual manera con el objetivo de definir categóricamente la normalidad, probablemente, no solo en función de la edad del participante, sino también teniendo en cuenta otros datos demográficos como puede ser el nivel educativo.

Además, en esta Tesis Doctoral no se ha evaluado la evolución de la neurodegeneración de los pacientes a lo largo del tiempo. Estas evaluaciones podrían considerarse como una herramienta para el estudio de la evolución de la enfermedad y, por lo tanto, la ayuda a la detección precoz de las mismas. Así mismo, el estudio de la afectación de comorbilidad como pueden ser enfermedades psicológicas como la depresión.

Como se ha comentado previamente para el desarrollo de una herramienta no invasiva de ayuda al diagnóstico del paciente será clave la adquisición de muestras masivas que permitan el estudio pautado de la población y el seguimiento de los casos de interés para su caracterización fisiopatológica a través de los diferentes estadios de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la poca presencia de pruebas cribado atendiendo a problemas neurológicos en la actual atención primaria, la evaluación cognitiva a través del estudio del movimiento ocular ofrece un método no invasivo de evaluación sencillo, rápido y fácil de registrar con el que valorar a cada miembro de la población que cumpla con un criterio de factor de riesgo contribuyendo potencialmente a un diagnóstico precoz.

Referencias

- Adler, F. H., & Fliegelman, M. (1934). Influence of fixation on the visual acuity. *Archives of Ophthalmology*, *12*(4), 475–483. <https://doi.org/10.1001/archopht.1934.00830170013002>
- Ahn, J. C., Attia, Z. I., Rattan, P., Mullan, A. F., Buryska, S., Allen, A. M., Kamath, P. S., Friedman, P. A., Shah, V. H., Noseworthy, P. A., & Simonetto, D. A. (2022). Development of the AI-Cirrhosis-ECG Score: An Electrocardiogram-Based Deep Learning Model in Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*, *117*(3), 424–432. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001617>
- Alsubaie, M. G., Luo, S., & Shaukat, K. (2024). Alzheimer's Disease Detection Using Deep Learning on Neuroimaging: A Systematic Review. *Machine Learning and Knowledge Extraction*, *6*(1), 464–505. <https://doi.org/10.3390/make6010024>
- Amodio, P., Campagna, F., Olianias, S., Iannizzi, P., Mapelli, D., Penzo, M., Angeli, P., & Gatta, A. (2008). Detection of minimal hepatic encephalopathy: Normalization and optimization of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score. A neuropsychological and quantified EEG study. *Journal of Hepatology*, *49*(3), 346–353. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.04.022>
- Anderson, T. J., & MacAskill, M. R. (2013). Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*, *9*(2), 74–85. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.273>
- Asadi-Pooya, A. A., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Nemati, H., Barzegar, Z., Kabiri, M., Zeraatpisheh, Z., Farjoud-Kouhanjani, M., Jafari, A., Sasannia, S., Ashrafi, S., Nazeri, M., Nasiri, S., & Shahisavandi, M. (2022). Long COVID syndrome-associated brain fog. *Journal of Medical Virology*, *94*(3), 979–984. <https://doi.org/10.1002/jmv.27404>
- Bajaj, J. S., Thacker, L. R., Heuman, D. M., Fuchs, M., Sterling, R. K., Sanyal, A. J., Puri, P., Siddiqui, M. S., Stravitz, R. T., Bouneva, I., Luketic, V., Noble, N., White, M. B., Monteith, P., Unser, A., & Wade, J. B. (2013). The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*, *58*(3), 1122–1132. <https://doi.org/10.1002/hep.26309>

- Balagurunathan, Y., Mitchell, R., & El Naqa, I. (2021). Requirements and reliability of AI in the medical context. *Physica Medica*, *83*, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.02.024>
- Balakrishnan, N. B., P S, S., & Panackal, J. J. (2022). Alzheimer's Disease Diagnosis using Machine Learning: A Review. *International Journal of Engineering Trends and Technology*, *71*(3), 120–129. <https://doi.org/10.14445/22315381/IJETT-V71I3P213>
- Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Big Data and Machine Learning in Health Care. *JAMA*, *319*(13), 1317. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18391>
- Becker, W., & Fuchs, A. F. (1969). Further properties of the human saccadic system: Eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Research*, *9*(10), 1247–1258. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(69\)90112-6](https://doi.org/10.1016/0042-6989(69)90112-6)
- Bentéjac, C., Csörgő, A., & Martínez-Muñoz, G. (2021). A comparative analysis of gradient boosting algorithms. *Artificial Intelligence Review*, *54*(3), 1937–1967. <https://doi.org/10.1007/s10462-020-09896-5>
- Bonifacci, P., Ricciardelli, P., Lugli, L., & Pellicano, A. (2008). Emotional attention: effects of emotion and gaze direction on overt orienting of visual attention. *Cognitive Processing*, *9*(2), 127–135. <https://doi.org/10.1007/s10339-007-0198-3>
- Borys, M., & Plechawska-Wójcik, M. (2017). Eye-tracking metrics in perception and visual attention research. *EJMT*, *3*, 11–23.
- Brill Pharma. (2024). *Músculos del ojo humano*. <https://www.brillpharma.com/anatomia/musculos-del-ojo/>.
- Brown, M. R. G., DeSouza, J. F. X., Goltz, H. C., Ford, K., Menon, R. S., Goodale, M. A., & Everling, S. (2004). Comparison of Memory- and Visually Guided Saccades Using Event-Related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, *91*(2), 873–889. <https://doi.org/10.1152/jn.00382.2003>
- Brunyé, T. T., Drew, T., Weaver, D. L., & Elmore, J. G. (2019). A review of eye tracking for understanding and improving diagnostic interpretation. *Cognitive Research: Principles and Implications*, *4*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s41235-019-0159-2>

- Bulling, A., & Gellersen, H. (2010). Toward Mobile Eye-Based Human-Computer Interaction. *IEEE Pervasive Computing*, *9*(4), 8–12. <https://doi.org/10.1109/MPRV.2010.86>
- Burgos D, M. E., & Manterola D, C. (2010). Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Revista Chilena de Cirugía*, *62*(3). <https://doi.org/10.4067/S0718-40262010000300018>
- Butz, M., Timmermann, L., Braun, M., Groiss, S. J., Wojtecki, L., Ostrowski, S., Krause, H., Pollok, B., Gross, J., Südmeyer, M., Kircheis, G., Häussinger, D., & Schnitzler, A. (2009). Motor impairment in liver cirrhosis without and with minimal hepatic encephalopathy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *122*(1), 27–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01246.x>
- Carbone, F., Zamarian, L., Rass, V., Bair, S., Ritter, M., Beer, R., Mahlknecht, P., Heim, B., Limmert, V., Peball, M., Ellmerer, P., Schiefecker, A. J., Kofler, M., Lindner, A., Pfausler, B., Putnina, L., Kindl, P., Löffler-Ragg, J., Kiechl, S., ... Helbok, R. (2022). Cognitive dysfunction 1 year after <scp>COVID</scp> -19: evidence from eye tracking. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *9*(11), 1826–1831. <https://doi.org/10.1002/acn3.51675>
- Cecilia E. García Cena, David Gómez Andrés, Irene Pulido Valdeoliva, Rafael Acebrón López, Ricardo Espinoza Gómez, & Sara Ramos Vázquez. (2017). *Device for synchronized measurement of ocular and cephalic movements*. WO 2017/1913 A1.
- Chung, S. T. L., Kumar, G., Li, R. W., & Levi, D. M. (2015). Characteristics of fixational eye movements in amblyopia: Limitations on fixation stability and acuity? *Vision Research*, *114*, 87–99. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.01.016>
- Coiner, B., Pan, H., Bennett, M. L., Bodien, Y. G., Iyer, S., O’Neil-Pirozzi, T. M., Leung, L., Giacino, J. T., & Stern, E. (2019). Functional neuroanatomy of the human eye movement network: a review and atlas. *Brain Structure and Function*, *224*(8), 2603–2617. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01932-7>
- Dongheng Li, Winfield, D., & Parkhurst, D. J. (2005). Starburst: A hybrid algorithm for video-based eye tracking combining feature-based and model-based approaches. *2005 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR’05) - Workshops*, 79–79. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2005.531>

- Du, J., Hu, M., & Zhang, W. (2020). Missing Data Problem in the Monitoring System: A Review. *IEEE Sensors Journal*, *20*(23), 13984–13998. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2020.3009265>
- Ebrahimi, A., Luo, S., & Disease Neuroimaging Initiative, for the A. (2021). Convolutional neural networks for Alzheimer's disease detection on MRI images. *Journal of Medical Imaging*, *8*(02). <https://doi.org/10.1117/1.JMI.8.2.024503>
- EbrahimiGhahnavieh, M. A., Luo, S., & Chiong, R. (2020). Deep learning to detect Alzheimer's disease from neuroimaging: A systematic literature review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *187*, 105242. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105242>
- Eng, M. (1992). *Ocular motility and associated eye disorders*.
- Ettinger, U., Kumari, V., Crawford, T. J., Davis, R. E., Sharma, T., & Corr, P. J. (2003). Reliability of smooth pursuit, fixation, and saccadic eye movements. *Psychophysiology*, *40*(4), 620–628. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00063>
- Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., Tarter, R., Weissenborn, K., & Blei, A. T. (2002). Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*, *35*(3), 716–721. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
- Fernando Caporal-Montes de Oca, L., Daniel Santana-Vargas, Á., Giovanni Ramírez-Chavarría, R., Misaghian, K., Eduardo Lugo-Arce, J., & Pérez-Pacheco, A. (2023). *Hjorth Parameters in Event-Related Potentials to Detect Minimal Hepatic Encephalopathy* (pp. 267–280). https://doi.org/10.1007/978-981-99-1916-1_20
- Fisher, R. A. (1919). XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, *52*(2), 399–433. <https://doi.org/10.1017/S0080456800012163>
- Flechtner, K.-M., Steinacher, B., Sauer, R., & Mackert, A. (2002). Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *252*(2), 49–53. <https://doi.org/10.1007/s004060200011>

- Frens, M. A., & Van der Geest, J. N. (2002). Scleral Search Coils Influence Saccade Dynamics. *Journal of Neurophysiology*, *88*(2), 692–698. <https://doi.org/10.1152/jn.00457.2001>
- Fuhl, W., Kasneci, G., & Kasneci, E. (2021). TEyeD: Over 20 Million Real-World Eye Images with Pupil, Eyelid, and Iris 2D and 3D Segmentations, 2D and 3D Landmarks, 3D Eyeball, Gaze Vector, and Eye Movement Types. *2021 IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality (ISMAR)*, 367–375. <https://doi.org/10.1109/ISMAR52148.2021.00053>
- Fuhl, W., Kübler, T., Sippel, K., Rosenstiel, W., & Kasneci, E. (2015). *ExCuSe: Robust Pupil Detection in Real-World Scenarios* (pp. 39–51). https://doi.org/10.1007/978-3-319-23192-1_4
- Fuhl, W., Santini, T. C., Kübler, T., & Kasneci, E. (2016). ElSe. *Proceedings of the Ninth Biennial ACM Symposium on Eye Tracking Research & Applications*, 123–130. <https://doi.org/10.1145/2857491.2857505>
- Garbutt, S. (2012). Saccade Abnormalities in Autopsy-Confirmed Frontotemporal Lobar Degeneration and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, *69*(4), 509. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.1021>
- García Cena, C. E., Andres, D. G., & Valdeolivas, I. P. (2020). Measurement and Analysis of Eye Movements Performance to Predict Healthy Brain Aging. *IEEE Access*, *8*, 87201–87213. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2992254>
- Gawande, R., & Badotra, S. (2022). Deep-Learning Approach for Efficient Eye-blink Detection with Hybrid Optimization Concept. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, *13*(6). <https://doi.org/10.14569/IJACSA.2022.0130693>
- Giménez-Garzó, C., Garcés, J. J., Urios, A., Mangas-Losada, A., García-García, R., González-López, O., Giner-Durán, R., Escudero-García, D., Serra, M. A., Soria, E., Felipo, V., & Montoliu, C. (2017). The PHES battery does not detect all cirrhotic patients with early neurological deficits, which are different in different patients. *PLOS ONE*, *12*(2), e0171211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171211>
- Godyń, J., Jończyk, J., Panek, D., & Malawska, B. (2016). Therapeutic strategies for Alzheimer’s disease in clinical trials. *Pharmacological Reports*, *68*(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.07.006>

- Guo, P., Benito Ballesteros, A., Yeung, S. P., Liu, R., Saha, A., Curtis, L., Kaser, M., Haggard, M. P., & Cheke, L. G. (2022a). COVCOG 1: Factors Predicting Physical, Neurological and Cognitive Symptoms in Long COVID in a Community Sample. A First Publication From the COVID and Cognition Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.804922>
- Guo, P., Benito Ballesteros, A., Yeung, S. P., Liu, R., Saha, A., Curtis, L., Kaser, M., Haggard, M. P., & Cheke, L. G. (2022b). COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID: A Second Publication From the COVID and Cognition Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.804937>
- Guyton, D. L. (1988). Ocular torsion: Sensorimotor principles. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *226*(3), 241–245. <https://doi.org/10.1007/BF02181189>
- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Research*, *18*(10), 1279–1296. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(78\)90218-3](https://doi.org/10.1016/0042-6989(78)90218-3)
- Harezlak, K., & Kasprowski, P. (2018). Application of eye tracking in medicine: A survey, research issues and challenges. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, *65*, 176–190. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2017.04.006>
- Harrison, Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, & Loscalzo. (2016). *Principios de medicina interna* (19th ed., Vol. 1).
- Helland, I. S. (2001). Some theoretical aspects of partial least squares regression. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, *58*(2), 97–107. [https://doi.org/10.1016/S0169-7439\(01\)00154-X](https://doi.org/10.1016/S0169-7439(01)00154-X)
- Hernández, E., Hernández, S., Molina, D., Acebrón, R., & García Cena, C. (2018). OSCANN: Technical Characterization of a Novel Gaze Tracking Analyzer. *Sensors*, *18*(3), 522. <https://doi.org/10.3390/s18020522>
- Heuer, H. W., Mirsky, J. B., Kong, E. L., Dickerson, B. C., Miller, B. L., Kramer, J. H., & Boxer, A. L. (2013). Antisaccade task reflects cortical involvement in mild cognitive impairment. *Neurology*, *81*(14), 1235–1243. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cbfe>

- Holmqvist, K., Nyström, M., Andersson, R., Dewhurst, R., Jarodzka, H., & Van de Weijer, J. (2011). *Eye tracking: A comprehensive guide to methods and measures*. OUP Oxford.
- Howard, R., & Schott, J. M. (2021). When dementia is misdiagnosed. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 36*(6), 799–801. <https://doi.org/10.1002/gps.5538>
- James, A. P., & Dasarathy, B. V. (2014). Medical image fusion: A survey of the state of the art. *Information Fusion, 19*, 4–19. <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2013.12.002>
- Jessica Morales. (2017). *Purkinje images*.
- Jeyavathana, R. B., Balasubramanian, R., & Pandian, A. A. (2016). A survey: analysis on pre-processing and segmentation techniques for medical images. *International Journal of Research and Scientific Innovation (IJRSI), 3*(6), 113–120.
- José Perea. (2018). *Fisiopatología motora*.
- Karatekin, C., Marcus, D. J., & White, T. (2007). Oculomotor and manual indexes of incidental and intentional spatial sequence learning during middle childhood and adolescence. *Journal of Experimental Child Psychology, 96*(2), 107–130. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2006.05.005>
- Kate Moran. (2019, August 18). *Setup of an Eyetracking Study*. <https://www.nngroup.com/articles/eyetracking-setup/>.
- KC, S., & Lutz, W. (2017). The human core of the shared socioeconomic pathways: Population scenarios by age, sex and level of education for all countries to 2100. *Global Environmental Change, 42*, 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.gloenvcha.2014.06.004>
- Keller, E. L., & Heinen, S. J. (1991). Generation of smooth-pursuit eye movements: neuronal mechanisms and pathways. *Neuroscience Research, 11*(2), 79–107. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(91\)90048-4](https://doi.org/10.1016/0168-0102(91)90048-4)
- Kelly, K. M., Anghinah, R., Kullmann, A., Ashmore, R. C., Synowiec, A. S., Gibson, L. C., Manfrinati, L., Araújo, A. de, Spera, R. R., Brucki, S. M. D., Tuma, R. L., Braverman, A., & Kiderman, A. (2022). Oculomotor, vestibular, reaction time, and cognitive tests as objective measures of neural deficits in patients

- post COVID-19 infection. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.919596>
- Khan, W., Hussain, A., Kuru, K., & Al-askar, H. (2020). Pupil Localisation and Eye Centre Estimation Using Machine Learning and Computer Vision. *Sensors*, 20(13), 3785. <https://doi.org/10.3390/s20133785>
- Klaib, A. F., Alsrehin, N. O., Melhem, W. Y., Bashtawi, H. O., & Magableh, A. A. (2021). Eye tracking algorithms, techniques, tools, and applications with an emphasis on machine learning and Internet of Things technologies. *Expert Systems with Applications*, 166, 114037. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2020.114037>
- Klein, C., & Ettinger, U. (2019). *Eye Movement Research* (C. Klein & U. Ettinger, Eds.). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-20085-5>
- Ko, H., Snodderly, D. M., & Poletti, M. (2016). Eye movements between saccades: Measuring ocular drift and tremor. *Vision Research*, 122, 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2016.03.006>
- Kruskal, W. H., & Wallis, W. A. (1952). Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 583–621. <https://doi.org/10.1080/01621459.1952.10483441>
- Kuwahara, A., Nishikawa, K., Hirakawa, R., Kawano, H., & Nakatoh, Y. (2022). Eye fatigue estimation using blink detection based on Eye Aspect Ratio Mapping(EARM). *Cognitive Robotics*, 2, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.cogr.2022.01.003>
- Lage, C., López-García, S., Bejanin, A., Kazimierczak, M., Aracil-Bolaños, I., Calvo-Córdoba, A., Pozueta, A., García-Martínez, M., Fernández-Rodríguez, A., Bravo-González, M., Jiménez-Bonilla, J., Banzo, I., Irure-Ventura, J., Pegueroles, J., Illán-Gala, I., Fortea, J., Rodríguez-Rodríguez, E., Lleó-Bisa, A., García-Cena, C. E., & Sánchez-Juan, P. (2021). Distinctive Oculomotor Behaviors in Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.603790>
- Lage, C., Sánchez-Rodríguez, A., Rivera-Sánchez, M., Sierra, M., González-Aramburu, I., Madera, J., Delgado-Alvarado, M., López-García, S., Martínez-Dubarbie, F., Fernández-Matarrubia, M., Martínez-Amador, N., Martínez-Rodríguez, I., Calvo-Córdoba, A., Rodríguez-Rodríguez, E., García-Cena, C.,

- Sánchez-Juan, P., & Infante, J. (2024). Oculomotor Dysfunction in Idiopathic and LRRK2-Parkinson's Disease and At-Risk Individuals. *Journal of Parkinson's Disease*, *14*(4), 797–808. <https://doi.org/10.3233/JPD-230416>
- Lee, J.-G., Jun, S., Cho, Y.-W., Lee, H., Kim, G. B., Seo, J. B., & Kim, N. (2017). Deep Learning in Medical Imaging: General Overview. *Korean Journal of Radiology*, *18*(4), 570. <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.4.570>
- Leigh, R. J., & Zee, D. S. (2015). *The neurology of eye movements*. Contemporary Neurology.
- Li, F., Lee, C.-H., Feng, S., Trappey, A., & Gilani, F. (2021). Prospective on Eye-Tracking-based Studies in Immersive Virtual Reality. *2021 IEEE 24th International Conference on Computer Supported Cooperative Work in Design (CSCWD)*, 861–866. <https://doi.org/10.1109/CSCWD49262.2021.9437692>
- Lilliefors, H. W. (1967). On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *Journal of the American Statistical Association*, *62*(318), 399–402. <https://doi.org/10.1080/01621459.1967.10482916>
- Liu, Z., Yang, Z., Gu, Y., Liu, H., & Wang, P. (2021). The effectiveness of eye tracking in the diagnosis of cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *16*(7), e0254059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254059>
- Lobb, M. L., & Stern, J. A. (1986). Pattern of eyelid motion predictive of decision errors during drowsiness: Oculomotor indices of altered states. *International Journal of Neuroscience*, *30*(1–2), 17–22. <https://doi.org/10.3109/00207458608985650>
- Lohani, M., Payne, B. R., & Strayer, D. L. (2019). A Review of Psychophysiological Measures to Assess Cognitive States in Real-World Driving. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00057>
- López, M., Ramírez, J., Górriz, J. M., Álvarez, I., Salas-Gonzalez, D., Segovia, F., Chaves, R., Padilla, P., & Gómez-Río, M. (2011). Principal component analysis-based techniques and supervised classification schemes for the early detection of Alzheimer's disease. *Neurocomputing*, *74*(8), 1260–1271. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2010.06.025>
- MacAskill, M. R., & Anderson, T. J. (2016). Eye movements in neurodegenerative diseases. *Current Opinion in Neurology*, *29*(1), 61–68. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000274>

- Maior, C. B. S., Moura, M. J. das C., Santana, J. M. M., & Lins, I. D. (2020). Real-time classification for autonomous drowsiness detection using eye aspect ratio. *Expert Systems with Applications*, *158*, 113505. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2020.113505>
- Marmor, M. F. (1993). Standard for Clinical Electro-oculography. *Archives of Ophthalmology*, *111*(5), 601. <https://doi.org/10.1001/archopht.1993.01090050035023>
- Martinez-Conde, S., Macknik, S. L., & Hubel, D. H. (2004). The role of fixational eye movements in visual perception. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(3), 229–240. <https://doi.org/10.1038/nrn1348>
- Martinez-Conde, S., Macknik, S. L., Troncoso, X. G., & Hubel, D. H. (2009). Microsaccades: a neurophysiological analysis. *Trends in Neurosciences*, *32*(9), 463–475. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.006>
- Martinez-Conde, S., Otero-Millan, J., & Macknik, S. L. (2013). The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(2), 83–96. <https://doi.org/10.1038/nrn3405>
- Martinez-Marquez, D., Pingali, S., Panuwatwanich, K., Stewart, R. A., & Mohamed, S. (2021). Application of Eye Tracking Technology in Aviation, Maritime, and Construction Industries: A Systematic Review. *Sensors*, *21*(13), 4289. <https://doi.org/10.3390/s21134289>
- Mattarozzi, K., Stracciari, A., Vignatelli, L., D'Alessandro, R., Morelli, M. C., & Guarino, M. (2004). Minimal Hepatic Encephalopathy. *Archives of Neurology*, *61*(2), 242. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.242>
- McDowell, J. E., Dyckman, K. A., Austin, B. P., & Clementz, B. A. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: Evidence from studies of humans. *Brain and Cognition*, *68*(3), 255–270. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.016>
- Medeiros, P. A. de L., Silva, G. V. S. da, Fernandes, F. R. dos S., Sánchez-Gendriz, I., Lins, H. W. C., Barros, D. M. da S., Nagem, D. A. P., & Valentim, R. A. de M. (2022). Efficient machine learning approach for volunteer eye-blink detection in real-time using webcam. *Expert Systems with Applications*, *188*, 116073. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2021.116073>

- Meyer, C. H., Lasker, A. G., & Robinson, D. A. (1985). The upper limit of human smooth pursuit velocity. *Vision Research*, 25(4), 561–563. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(85\)90160-9](https://doi.org/10.1016/0042-6989(85)90160-9)
- Mirzaei, G., & Adeli, H. (2022). Machine learning techniques for diagnosis of alzheimer disease, mild cognitive disorder, and other types of dementia. *Biomedical Signal Processing and Control*, 72, 103293. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103293>
- Molitor, R. J., Ko, P. C., & Ally, B. A. (2015). Eye Movements in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 1–12. <https://doi.org/10.3233/JAD-141173>
- Montagnese, S., Gordon, H. M., Jackson, C., Smith, J., Tognella, P., Jethwa, N., Sherratt, R. M., & Morgan, M. Y. (2005). Disruption of smooth pursuit eye movements in cirrhosis: Relationship to hepatic encephalopathy and its treatment. *Hepatology*, 42(4), 772–781. <https://doi.org/10.1002/hep.20855>
- Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 218–228. <https://doi.org/10.1038/nrn1345>
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Neuro-Software Developers. (2023). *Neuro-software*. <https://www.myeyetracker.com/>.
- Nguyen, H.-D., Clément, M., Mansencal, B., & Coupé, P. (2022). *Interpretable differential diagnosis for Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia*.
- Nguyen, H.-D., Clément, M., Planche, V., Mansencal, B., & Coupé, P. (2023). Deep grading for MRI-based differential diagnosis of Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia. *Artificial Intelligence in Medicine*, 144, 102636. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2023.102636>
- Nwanosike, E. M., Conway, B. R., Merchant, H. A., & Hasan, S. S. (2022). Potential applications and performance of machine learning techniques and algorithms

- in clinical practice: A systematic review. *International Journal of Medical Informatics*, *159*, 104679. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2021.104679>
- Oliva, M., & Anikin, A. (2018). Pupil dilation reflects the time course of emotion recognition in human vocalizations. *Scientific Reports*, *8*(1), 4871. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23265-x>
- Ou, W.-L., Kuo, T.-L., Chang, C.-C., & Fan, C.-P. (2021). Deep-Learning-Based Pupil Center Detection and Tracking Technology for Visible-Light Wearable Gaze Tracking Devices. *Applied Sciences*, *11*(2), 851. <https://doi.org/10.3390/app11020851>
- Oyama, A., Takeda, S., Ito, Y., Nakajima, T., Takami, Y., Takeya, Y., Yamamoto, K., Sugimoto, K., Shimizu, H., Shimamura, M., Katayama, T., Rakugi, H., & Morishita, R. (2019). Novel Method for Rapid Assessment of Cognitive Impairment Using High-Performance Eye-Tracking Technology. *Scientific Reports*, *9*(1), 12932. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49275-x>
- Pavusic, I. M., Firth, N. C., Parsons, S., Rego, D. M., Shakespeare, T. J., Yong, K. X. X., Slattery, C. F., Paterson, R. W., Foulkes, A. J. M., Macpherson, K., Carton, A. M., Alexander, D. C., Shawe-Taylor, J., Fox, N. C., Schott, J. M., Crutch, S. J., & Primativo, S. (2017). Eyetracking Metrics in Young Onset Alzheimer's Disease: A Window into Cognitive Visual Functions. *Frontiers in Neurology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00377>
- Peeters, R. (2019). *Listening to Your Eyes: Does It Help to Relax? Investigating the Role of Pupil Size Biofeedback in the Relaxation Process*.
- Pereira, M. L. G. de F., Camargo, M. von Z. de A., Bellan, A. F. R., Tahira, A. C., dos Santos, B., dos Santos, J., Machado-Lima, A., Nunes, F. L. S., & Forlenza, O. V. (2020). Visual Search Efficiency in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Eye Movement Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *75*(1), 261–275. <https://doi.org/10.3233/JAD-190690>
- Perovnik, M., Vo, A., Nguyen, N., Jamšek, J., Rus, T., Tang, C. C., Trošt, M., & Eidelberg, D. (2022). Automated differential diagnosis of dementia syndromes using FDG PET and machine learning. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1005731>
- Popa, L., Selejan, O., Scott, A., Mureșanu, D. F., Balea, M., & Rafila, A. (2015). Reading beyond the glance: eye tracking in neurosciences. *Neurological Sciences*, *36*(5), 683–688. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2076-6>

- Primativo, S., Clark, C., Yong, K. X. X., Firth, Nicholas. C., Nicholas, J., Alexander, D., Warren, J. D., Rohrer, J. D., & Crutch, S. J. (2017). Eyetracking metrics reveal impaired spatial anticipation in behavioural variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *106*, 328–340. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.014>
- Pupil Labs. (2024). *Pupil Labs Documentation*. <https://docs.pupil-labs.com/core/getting-started/>.
- Quirell. (2020, March 1). *Anatomía del ojo*. <https://www.quirell.es/anatomia-del-ojo-humano/>.
- Rahal, R.-M., & Fiedler, S. (2019). Understanding cognitive and affective mechanisms in social psychology through eye-tracking. *Journal of Experimental Social Psychology*, *85*, 103842. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2019.103842>
- Razali, N. M., & Wah, Y. B. (2011). Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, *2*, 21–33.
- Rolfs, M. (2009). Microsaccades: Small steps on a long way. *Vision Research*, *49*(20), 2415–2441. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.08.010>
- Rosch, J. L., & Vogel-Walcutt, J. J. (2013). A review of eye-tracking applications as tools for training. *Cognition, Technology & Work*, *15*(3), 313–327. <https://doi.org/10.1007/s10111-012-0234-7>
- Rouvière H, & Delmas A. (2005). *Anatomía humana. Cabeza y cuello. Tomo 1*.
- Russell, L. L., Greaves, C. V., Convery, R. S., Bocchetta, M., Warren, J. D., Kaski, D., & Rohrer, J. D. (2021). Eye movements in frontotemporal dementia: Abnormalities of fixation, saccades and anti-saccades. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *7*(1). <https://doi.org/10.1002/trc2.12218>
- Sankaran, K. S., Vasudevan, N., & Nagarajan, V. (2020). Driver Drowsiness Detection using Percentage Eye Closure Method. *2020 International Conference on Communication and Signal Processing (ICCSP)*, 1422–1425. <https://doi.org/10.1109/ICCSP48568.2020.9182059>

- Schiller, P. H., & Tehovnik, E. J. (2005). *Neural mechanisms underlying target selection with saccadic eye movements* (pp. 157–171). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)49012-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)49012-3)
- Scott, I. A., Cook, D., Coiera, E. W., & Richards, B. (2019). Machine learning in clinical practice: prospects and pitfalls. *Medical Journal of Australia*, *211*(5), 203. <https://doi.org/10.5694/mja2.50294>
- Skaramagkas, V., Giannakakis, G., Ktistakis, E., Manousos, D., Karatzanis, I., Tachos, N., Tripoliti, E., Marias, K., Fotiadis, D. I., & Tsiknakis, M. (2023). Review of Eye Tracking Metrics Involved in Emotional and Cognitive Processes. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, *16*, 260–277. <https://doi.org/10.1109/RBME.2021.3066072>
- SR Research. (2024). *Eyelink 1000 Plus*. <https://www.sr-research.com/eyelink-1000-plus/>.
- Stevenson, S. B., Volkman, F. C., Kelly, J. P., & Riggs, L. A. (1986). Dependence of visual suppression on the amplitudes of saccades and blinks. *Vision Research*, *26*(11), 1815–1824. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(86\)90133-1](https://doi.org/10.1016/0042-6989(86)90133-1)
- Sun, J., Liu, Y., Wu, H., Jing, P., & Ji, Y. (2022). A novel deep learning approach for diagnosing Alzheimer's disease based on eye-tracking data. *Frontiers in Human Neuroscience*, *16*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.972773>
- Sundstedt, V., & Garro, V. (2022). A Systematic Review of Visualization Techniques and Analysis Tools for Eye-Tracking in 3D Environments. *Frontiers in Neuroergonomics*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fnrgo.2022.910019>
- Tadokoro, K., Yamashita, T., Fukui, Y., Nomura, E., Ohta, Y., Ueno, S., Nishina, S., Tsunoda, K., Wakutani, Y., Takao, Y., Miyoshi, T., Higashi, Y., Osakada, Y., Sasaki, R., Matsumoto, N., Kawahara, Y., Omote, Y., Takemoto, M., Hishikawa, N., ... Abe, K. (2021). Early detection of cognitive decline in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with a novel eye tracking test. *Journal of the Neurological Sciences*, *427*, 117529. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117529>
- Tanveer, M., Richhariya, B., Khan, R. U., Rashid, A. H., Khanna, P., Prasad, M., & Lin, C. T. (2020). Machine Learning Techniques for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *ACM Transactions on Multimedia Computing, Communications, and Applications*, *16*(1s), 1–35. <https://doi.org/10.1145/3344998>

- 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, 152*, 77–97. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006>
- Tokushige, S., Matsumoto, H., Matsuda, S., Inomata-Terada, S., Kotsuki, N., Hamada, M., Tsuji, S., Ugawa, Y., & Terao, Y. (2023). Early detection of cognitive decline in Alzheimer’s disease using eye tracking. *Frontiers in Aging Neuroscience, 15*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1123456>
- Tonsen, M., Baumann, C. K., & Dierkes, K. (2020). *A High-Level Description and Performance Evaluation of Pupil Invisible*.
- Tsai, M.-J., Hou, H.-T., Lai, M.-L., Liu, W.-Y., & Yang, F.-Y. (2012). Visual attention for solving multiple-choice science problem: An eye-tracking analysis. *Computers & Education, 58*(1), 375–385. <https://doi.org/10.1016/j.compedu.2011.07.012>
- Van Orden, K. F., Jung, T.-P., & Makeig, S. (2000). Combined eye activity measures accurately estimate changes in sustained visual task performance. *Biological Psychology, 52*(3), 221–240. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(99\)00043-5](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(99)00043-5)
- Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A. N., Kaiser, L., & Polosukhin, I. (2017). *Attention Is All You Need*.
- Vaupel, J. W. (2010). Biodemography of human ageing. *Nature, 464*(7288), 536–542. <https://doi.org/10.1038/nature08984>
- Vázquez Romaguera, T., Vázquez Romaguera, L., Castro Piñol, D., & Vázquez Seisdedos, C. R. (2021). Pupil Center Detection Approaches: A Comparative Analysis. *Computación y Sistemas, 25*(1). <https://doi.org/10.13053/cys-25-1-3385>
- 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. <https://doi.org/10.1364/BOE.489037>

- Volkman, F. C. (1986). Human visual suppression. *Vision Research*, 26(9), 1401–1416. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(86\)90164-1](https://doi.org/10.1016/0042-6989(86)90164-1)
- Wang, L., Ding, X., Fang, C., Liu, C., & Wang, K. (2009). *Eye blink detection based on eye contour extraction* (J. T. Astola, K. O. Egiazarian, N. M. Nasrabadi, & S. A. Rizvi, Eds.; p. 72450R). <https://doi.org/10.1117/12.804916>
- Wedel, M., & Pieters, R. (2008). *A Review of Eye-Tracking Research in Marketing* (pp. 123–147). [https://doi.org/10.1108/S1548-6435\(2008\)0000004009](https://doi.org/10.1108/S1548-6435(2008)0000004009)
- Weissenborn, K., Ennen, J. C., Schomerus, H., Rückert, N., & Hecker, H. (2001). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology*, 34(5), 768–773. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00026-5)
- Whang, A. J.-W., Chen, Y.-Y., Tseng, W.-C., Tsai, C.-H., Chao, Y.-P., Yen, C.-H., Liu, C.-H., & Zhang, X. (2021). Pupil Size Prediction Techniques Based on Convolution Neural Network. *Sensors*, 21(15), 4965. <https://doi.org/10.3390/s21154965>
- Whitmire, E., Trutoiu, L., Cavin, R., Perek, D., Scally, B., Phillips, J., & Patel, S. (2016). EyeContact. *Proceedings of the 2016 ACM International Symposium on Wearable Computers*, 184–191. <https://doi.org/10.1145/2971763.2971771>
- Wilson, S. J., Glue, P., Ball, D., & Nutt, D. J. (1993). Saccadic eye movement parameters in normal subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(1), 69–74. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90068-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90068-7)
- Wolf, A., Tripanpitak, K., Umeda, S., & Otake-Matsuura, M. (2023). Eye-tracking paradigms for the assessment of mild cognitive impairment: a systematic review. *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1197567>
- Wolf, A., & Ueda, K. (2021). Contribution of Eye-Tracking to Study Cognitive Impairments Among Clinical Populations. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.590986>
- Yang, H., Li, X., Cao, H., Cui, Y., Luo, Y., Liu, J., & Zhang, Y. (2021). Using machine learning methods to predict hepatic encephalopathy in cirrhotic patients with unbalanced data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 211, 106420. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106420>

Ziv, G. (2016). Gaze Behavior and Visual Attention: A Review of Eye Tracking Studies in Aviation. *The International Journal of Aviation Psychology*, 26(3–4), 75–104. <https://doi.org/10.1080/10508414.2017.1313096>

Anexo I: Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular

A continuación, se muestran los valores medios y las desviaciones estándar de cada una de las variables definidas en las pruebas de movimiento ocular, expresadas en valor medio y desviación estándar:

Tabla A1.6.1: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas visuales visualmente guiadas en horizontal.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas visualmente guiadas en horizontal	Latencia media	236.56 ± 31.73	250,35 ± 44,81	263,14 ± 51,81	346,41 ± 195,67	283,53 ± 91,01	218,85 ± 24,03	246,81 ± 47,01
	Latencia STD	46.51 ± 23.47		68,94 ± 36,94	177,89 ± 223,78	97,96 ± 116,88	32,59 ± 11,04	54,71 ± 29,92
	Ganancia media	1.05 ± 0.08	0,99 ± 0,07	1,03 ± 0,05	1,03 ± 0,19	0,96 ± 0,51	1,02 ± 0,07	1,08 ± 0,11
	Ganancia STD	0.08 ± 0.11		0,1 ± 0,1	0,15 ± 0,14	0,23 ± 0,7	0,08 ± 0,08	0,1 ± 0,05

Velocidad pico media	317.41 ± 106.32	285,63 ± 75,57	327,48 ± 60,81	362,15 ± 99,92	377,42 ± 106,36	398,88 ± 126,66	359,41 ± 88,9
Velocidad pico STD	136.93 ± 54.18		133,39 ± 35,25	150,09 ± 43,35	159,25 ± 58,16	185,42 ± 85,57	148,86 ± 46,05
Nº parpadeos	11.34 ± 13.65		11,88 ± 16,6	15,9 ± 20,11	11 ± 14,04	3,15 ± 4,27	4,52 ± 4,51
Nº sacadas expres	0.36 ± 0.88		0,5 ± 0,75	0,95 ± 1,38	0,87 ± 1,53	0,65 ± 0,99	0,96 ± 1,22
Latencia media de vuelta	227.16 ± 34.82	233,31 ± 42,64	245,87 ± 44,57	312,43 ± 138,43	284,46 ± 131,99	206,91 ± 20,93	234,31 ± 77,54
Latencia STD de vuelta	42.41 ± 23.70		50,21 ± 31,23	145,97 ± 169,04	114 ± 192,15	42,08 ± 23,41	45,39 ± 48,43
Velocidad de pico media de vuelta	325.98 ± 113.29	276,6 ± 70,45	342,83 ± 75,97	366,73 ± 84,84	391,46 ± 102,58	377,74 ± 118,42	354,56 ± 100,44
Velocidad de pico STD de vuelta	153.97 ± 54.14		158,16 ± 52,62	178,47 ± 57,22	198,37 ± 105,21	208,66 ± 88,16	170,87 ± 65,02

Tabla A1.6.2: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas visuales visualmente guiadas en vertical.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas guiadas visualmente en vertical	Latencia media	259.26 ± 38.66	276,74 ± 32,3	309,82 ± 102,75	293,29 ± 69,76	243,1 ± 23,52	258,87 ± 30,28	
	Latencia STD	52.97 ± 40.26	54,61 ± 21,31	121,25 ± 181,18	59,83 ± 46	39,65 ± 16,95	48,95 ± 23,03	
	Ganancia media	1.03 ± 0.07	1,03 ± 0,08	0,98 ± 0,19	0,91 ± 0,73	1,03 ± 0,12	1,01 ± 0,11	
	Ganancia STD	0.12 ± 0.14	0,1 ± 0,07	0,23 ± 0,19	0,19 ± 0,35	0,18 ± 0,16	0,14 ± 0,14	
	Velocidad pico media	250.74 ± 76.74	242,39 ± 56,25	258,45 ± 70,13	270,51 ± 56,63	281,07 ± 74,2	254,36 ± 64,89	

Velocidad pico STD	90.84 ± 31.79	85,72 ± 27,71	107,46 ± 34,61	105,09 ± 43,39	117,39 ± 63,93	106,45 ± 43,06
Nº parpadeos	8.24 ± 9.41	8,97 ± 12,31	11,82 ± 14,38	7,36 ± 8,5	2,7 ± 2,87	3,63 ± 3,1
Nº sacadas expres	0.31 ± 0.70	0,21 ± 0,54	0,49 ± 0,76	0,49 ± 0,94	0,6 ± 1,14	0,29 ± 0,55
Latencia media de vuelta	243.13 ± 34.48	276,69 ± 70,61	294,32 ± 99,25	284,96 ± 73,51	223,74 ± 25,43	244,65 ± 33,01
Latencia STD de vuelta	37.71 ± 22.85	81,67 ± 131,19	106,38 ± 165,74	64,65 ± 68,4	37,45 ± 21,78	38,41 ± 22,76
Velocidad de pico media de vuelta	250.32 ± 78.94	245,04 ± 68,3	251,43 ± 59,59	264,31 ± 90,1	264,33 ± 86,93	254,6 ± 66,96
Velocidad de pico STD de vuelta	93.25 ± 44.20	93,15 ± 34,75	97 ± 36,64	103,49 ± 48,96	106,44 ± 53,11	106,7 ± 45,15

Tabla A1.6.3: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas de memoria visualmente guiadas en horizontal	Nº de parpadeos	24.22 ± 24.04		27,13 ± 38,31	39,56 ± 41,05	22,31 ± 22,43	7,41 ± 7,03	10,95 ± 11,25
	Nº sacadas exprés	2.89 ± 3.15		2,69 ± 2,66	1,33 ± 2,39	1,56 ± 2,08	3,23 ± 2,16	2,84 ± 2,79
	Nº sacadas de memoria correctas	10.14 ± 2.68	8,46 ± 2,82	8,09 ± 3,43	4,78 ± 3,69	5,14 ± 3,84	9,73 ± 3,31	5,5 ± 4,21
	Ratio de sacadas de memoria correctas	84.45 ± 22.35		67,45 ± 28,58	40,01 ± 30,92	42,82 ± 32,02	81,06 ± 27,6	45,83 ± 35,05

Prueba de sacadas de memoria visualmente guiadas en vertical	Nº de parpadeos	17.11 ± 17.14	20 ± 25,35	24,77 ± 25,99	16,07 ± 15,18	7,24 ± 7,32	7,79 ± 6,25
	Nº sacadas exprés	1.91 ± 2.16	1,69 ± 1,87	1,2 ± 1,67	1,29 ± 1,46	2,4 ± 2,11	2,13 ± 1,73
	Nº sacadas de memoria correctas	6.73 ± 2.17	4,72 ± 2,96	2,46 ± 2,4	3,03 ± 2,53	6,33 ± 2,31	3,79 ± 3,01
	Ratio de sacadas de memoria correctas	84.07 ± 27.18	58,98 ± 37,06	30,77 ± 30,05	37,93 ± 31,6	79,17 ± 28,87	47,37 ± 37,63

Tabla A1.6.4: Resumen estadístico de las pruebas de antisácadas visuales visualmente guiadas en horizontal.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de antisácadas visualmente guiadas en horizontal	Nº de parpadeos	10.94 ± 10.99		11,68 ± 14,19	17,51 ± 18,73	10,18 ± 11,14	5,68 ± 6,76	5,68 ± 5,2
	Nº antisácadas correctas	2.93 ± 2.64	5,26 ± 3,52	1,59 ± 2,15	1,2 ± 1,88	0,88 ± 1,75	3,82 ± 3,67	1,32 ± 2,15
	Ratio de antisácadas correctas	24.39 ± 22.04		13,24 ± 17,9	10 ± 15,63	7,35 ± 14,62	31,82 ± 30,61	10,98 ± 17,89
	Nº de sacadas reflexivas	7.04 ± 3.27	5,91 ± 3,09	6,35 ± 3,94	3,43 ± 3,29	6,71 ± 4,45	5,77 ± 3,52	5,18 ± 4,07
	Ratio de sacadas reflexivas	58.70 ± 27.26		52,94 ± 32,82	28,57 ± 27,44	55,88 ± 37,07	48,11 ± 29,31	43,18 ± 33,89

Nº de errores	0.50 ± 1.82	0,83 ± 1,4	2 ± 3,29	4,54 ± 4,04	2,38 ± 3,47	0,32 ± 0,57	3,59 ± 4,4
Ratio de errores	4.17 ± 15.13		16,67 ± 27,45	37,86 ± 33,66	19,85 ± 28,94	2,65 ± 4,73	29,92 ± 36,7
Nº de sacadas exprés	1.25 ± 2.52		1,26 ± 1,8	1,54 ± 1,75	1,5 ± 2,09	1,41 ± 2,06	1,64 ± 2,04
Ratio de sacadas exprés	10.42 ± 20.98		10,54 ± 14,98	12,86 ± 14,62	12,5 ± 17,44	11,74 ± 17,19	13,64 ± 16,97

Tabla A1.6.5: Resumen estadístico de las pruebas de antisácadas visuales visualmente guiadas en vertical.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de antisácadas visualmente guiadas en vertical	Nº de parpadeos	7.52 ± 7.11	8,97 ± 10,8	10,67 ± 11,02	6,24 ± 5,13	3,29 ± 2,88	4,33 ± 3,38	
	Nº antisácadas correctas	1.85 ± 1.73	1,24 ± 1,33	0,91 ± 1,33	1,06 ± 1,59	2,48 ± 1,91	0,95 ± 1,16	
	Ratio de antisácadas correctas	23.07 ± 21.56	15,44 ± 16,59	11,36 ± 16,64	13,24 ± 19,93	30,95 ± 23,92	11,9 ± 14,51	
	Nº de sacadas reflexivas	4.73 ± 2.35	3,79 ± 2,78	2,64 ± 2,26	4,06 ± 2,76	3,95 ± 2,22	2,95 ± 2,54	
	Ratio de sacadas reflexivas	59.22 ± 29.36	47,43 ± 34,79	32,95 ± 28,27	50,74 ± 34,53	49,4 ± 27,8	36,9 ± 31,74	

Nº de errores	0.55 ± 1.58	1,41 ± 2,36	2,61 ± 2,87	1,82 ± 2,69	0,19 ± 0,51	1,86 ± 2,29
Ratio de errores	6.92 ± 19.69	17,65 ± 29,54	32,58 ± 35,9	22,79 ± 33,64	2,38 ± 6,4	23,21 ± 28,58
Nº de sacadas expés	0.57 ± 1.26	1,03 ± 1,22	1,21 ± 1,47	0,68 ± 1,27	0,71 ± 0,9	1,38 ± 1,43
Ratio de sacadas expés	7.05 ± 15.49	12,87 ± 15,23	15,15 ± 18,42	8,46 ± 15,91	8,93 ± 11,28	18,45 ± 19,21

Tabla A1.6.6: Resumen estadístico de las pruebas de fijación.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de fijación	Nº de parpadeos	3.46 ± 3.03	2,45 ± 3,46	2,97 ± 3,1	3,74 ± 4,45	4,62 ± 4,91	5 ± 3,76	
	Nº de sacadas	3.54 ± 5.49	1,76 ± 2,44	3,19 ± 3,32	2,92 ± 2,9	6,95 ± 11,3	4,74 ± 5,56	
	Nº de microsacadas	6.49 ± 6.35	6,64 ± 5,23	5,38 ± 5,22	6,16 ± 7,95	5,14 ± 5,38	7,37 ± 5,13	
	Nº de drifts	2.54 ± 3.97	2,97 ± 3,24	1,7 ± 3,19	2,74 ± 6,21	1,24 ± 2,28	2,63 ± 2,77	
	Nº de SWJ monofásicos	1.34 ± 1.85	0,91 ± 1,16	0,86 ± 1,11	1,37 ± 1,42	1,38 ± 2,44	1,74 ± 1,59	
	Nº de SWJ bifásicos	0.81 ± 1.51	1,12 ± 1,9	0,95 ± 2,17	0,53 ± 1,01	0,67 ± 1,35	1,47 ± 2,09	

Nº de distracciones	0.31 ± 1.18	$0,24 \pm 0,9$	$0,27 \pm 0,73$	$0,16 \pm 0,37$	$1,05 \pm 1,83$	$0,68 \pm 1,86$
BCEA	0.85 ± 1.27	$0,46 \pm 0,43$	$0,99 \pm 0,97$	$1,98 \pm 4,89$	$5,48 \pm 10,27$	$3,14 \pm 4,59$
Posición STD horizontal	0.33 ± 0.24	$0,27 \pm 0,14$	$0,42 \pm 0,32$	$0,48 \pm 0,5$	$0,93 \pm 1,06$	$0,93 \pm 0,98$
Posición STD vertical	0.33 ± 0.29	$0,24 \pm 0,17$	$0,32 \pm 0,22$	$0,4 \pm 0,44$	$0,64 \pm 0,52$	$0,66 \pm 1,03$
Posición centroide horizontal	0.01 ± 0.22	$-0,16 \pm 0,31$	$0,14 \pm 0,99$	$-0,13 \pm 0,67$	$-0,19 \pm 0,9$	$0,22 \pm 1,08$
Posición centroide vertical	-0.21 ± 1.00	$0 \pm 0,47$	$0,13 \pm 0,75$	$-0,02 \pm 0,74$	$-0,49 \pm 1,27$	$-1 \pm 2,77$

Tabla A1.6.7: Resumen estadístico de las pruebas de seguimiento lento en horizontal.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de seguimiento lento en horizontal	Nº de parpadeos	4.56 ± 5.56	3,18 ± 4,06	4,11 ± 5,78	3,61 ± 6,26	3,26 ± 3,68	4,36 ± 4,79	
	Nº sacadas de adelanto	21.49 ± 8.34	23,27 ± 6,84	23,37 ± 6,42	24,76 ± 8,99	20,78 ± 5,44	24,59 ± 8,5	
	Nº sacadas de retroceso	0.45 ± 0.79	0,7 ± 0,88	1,87 ± 2,69	1,29 ± 1,81	0,78 ± 1,68	0,68 ± 0,84	
	Nº de SWJ	4.14 ± 4.88	4,88 ± 3,71	6,79 ± 5	3,74 ± 3,12	3,13 ± 3,21	5,14 ± 3,67	
	Tiempo de seguimiento	89.39 ± 6.51	89,74 ± 4,1	87,76 ± 6,16	89,28 ± 6,59	90,15 ± 6,53	87,8 ± 6,35	
	Latencia inicial	390.50 ± 468.10	268,99 ± 73,79	321,63 ± 178,64	334,7 ± 251,48	408,41 ± 446,79	476,95 ± 476,51	

Error de seguimiento y sacadas	3.54 ± 4.00	$3,47 \pm 2,01$	$5,7 \pm 3,48$	$4,7 \pm 5,73$	$2,8 \pm 2,33$	$4,19 \pm 2,14$
Error de seguimiento	3.43 ± 4.01	$3,33 \pm 1,96$	$5,53 \pm 3,46$	$4,59 \pm 5,79$	$2,71 \pm 2,31$	$4,05 \pm 2,08$
Ganancia media	0.72 ± 1.14	$0,67 \pm 0,33$	$0,73 \pm 0,61$	$0,78 \pm 0,32$	$0,86 \pm 0,11$	$0,7 \pm 0,19$
Error de velocidad	10.68 ± 5.94	$9,44 \pm 4,08$	$10,32 \pm 3,01$	$10,86 \pm 5,28$	$9,66 \pm 2,22$	$10,24 \pm 3,09$

Tabla A1.6.8: Resumen estadístico de las pruebas de seguimiento lento en vertical.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de seguimiento lento en vertical	Nº de parpadeos	6.00 ± 5.80	4,56 ± 4,83	5,06 ± 5,47	3,94 ± 5,8	3,14 ± 3,8	5,43 ± 5,44	
	Nº sacadas de adelanto	15.04 ± 5.25	16,97 ± 5,08	17,08 ± 4,88	18,21 ± 7,72	14,05 ± 4,78	16,52 ± 5,49	
	Nº sacadas de retroceso	1.07 ± 1.51	1,34 ± 1,52	1,89 ± 1,91	1,18 ± 1,91	0,57 ± 1,16	1,86 ± 2,56	
	Nº de SWJ	2.36 ± 2.89	2,91 ± 2,73	3,94 ± 3,26	2,76 ± 2,88	1,95 ± 2,44	2,48 ± 2,29	
	Tiempo de seguimiento	89.38 ± 6.51	88,87 ± 7,76	88,47 ± 6,39	89,81 ± 6,61	92,5 ± 4,45	87,4 ± 8,23	
	Latencia inicial	384.81 ± 214.14	414,83 ± 330,84	340,21 ± 110,72	311,3 ± 82,57	828,47 ± 1017,77	1367,58 ± 3553,88	

Error de seguimiento y sacadas	2.09 ± 1.27	$2,45 \pm 1,2$	$3,72 \pm 1,63$	$3,01 \pm 1,63$	$1,79 \pm 1,07$	$3,49 \pm 3,19$
Error de seguimiento	2.00 ± 1.22	$2,37 \pm 1,18$	$3,59 \pm 1,61$	$2,9 \pm 1,62$	$1,74 \pm 1,04$	$3,36 \pm 2,96$
Ganancia media	0.78 ± 0.27	$0,86 \pm 0,57$	$0,74 \pm 0,73$	$0,58 \pm 0,47$	$0,87 \pm 0,11$	$0,69 \pm 0,21$
Error de velocidad	7.36 ± 2.73	$7,08 \pm 2,87$	$7,92 \pm 3,21$	$7,49 \pm 4,42$	$7,89 \pm 3,46$	$9,03 \pm 3,72$

A continuación, se muestran los valores medios y las desviaciones estándar de cada una de las variables anteriores, aquellas susceptibles a datos no definidos:

Tabla A1.6.9: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas visualmente guiadas. Variables no definidas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas visualmente guiadas en horizontal	Error medio hipométrico	0.62 ± 1.12	-0,91 ± 0,76	-1,19 ± 3,52	2,32 ± 3,42	3,92 ± 12,52	0,64 ± 0,94	0,93 ± 1,38
	STD error hipométrico	0.47 ± 0.73	1,04 ± 1,21	0,58 ± 1,49	2,5 ± 3,79	2,74 ± 8,65	0,58 ± 0,96	1,35 ± 2,34
	Error medio hipermétrico	0.80 ± 0.84	0,73 ± 1,41	0,79 ± 1,07	1,45 ± 2,04	2,01 ± 7,38	0,74 ± 0,78	1,15 ± 1,07

	STD error hipermétrico	0.61 ± 0.94	0,44 ± 1,24	0,48 ± 0,61	0,93 ± 1,3	0,63 ± 0,82	0,57 ± 0,84	0,78 ± 0,73
Prueba de sacadas visualmente guiadas en vertical	Error medio hipométrico	0.57 ± 1.02		-0,43 ± 0,53	1,27 ± 1,76	1,58 ± 6,3	0,76 ± 1,41	0,59 ± 0,76
	STD error hipométrico	0.41 ± 0.76		0,35 ± 0,68	0,92 ± 1,26	1,15 ± 3,86	0,68 ± 1,12	0,74 ± 1,29
	Error medio hipermétrico	0.71 ± 1.05		0,52 ± 0,33	0,95 ± 0,96	0,63 ± 0,46	0,85 ± 0,77	0,83 ± 0,65
	STD error hipermétrico	0.49 ± 0.76		0,33 ± 0,34	0,84 ± 1,34	0,35 ± 0,28	0,57 ± 0,57	0,53 ± 0,6

Tabla A1.6.10: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en horizontal. Variables no definidas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas de memoria visualmente guiadas en horizontal	Latencia media	342.18 ± 96.88	436,25 ± 201,72	535,5 ± 400,33	812,52 ± 480,62	576,32 ± 300,01	305,4 ± 86,55	363,97 ± 116,58
	Latencia STD	118.68 ± 85.85		271,21 ± 325,74	460,31 ± 271,13	275,07 ± 242,33	117,45 ± 78,46	136,57 ± 70,87
	Ganancia media	1.04 ± 0.20	0,93 ± 0,25	0,85 ± 0,34	0,88 ± 0,52	0,89 ± 0,24	1 ± 0,07	0,99 ± 0,16
	Ganancia STD	0.21 ± 0.17		0,24 ± 0,19	0,55 ± 0,61	0,26 ± 0,17	0,17 ± 0,08	0,2 ± 0,16
	Velocidad pico media	311.63 ± 113.16	260,3 ± 92,17	254,1 ± 104,81	254,3 ± 122,4	271,41 ± 100,28	390,78 ± 131,6	371,44 ± 354,01

Velocidad pico STD	132.93 ± 71.67		122,95 ± 57,28	113,93 ± 56,19	135,56 ± 61,72	186,66 ± 96,03	315,93 ± 713,26
Error medio hipométrico	1.36 ± 1.59	-3,35 ± 3,18	-3,52 ± 3,35	4,61 ± 4,34	1,89 ± 1,48	0,76 ± 0,56	1,38 ± 1,23
STD error hipométrico	1.23 ± 1.78	2,64 ± 2,44	2,97 ± 3,24	3,03 ± 2,31	1,25 ± 0,94	0,45 ± 0,27	1,17 ± 0,65
Error medio hipermétrico	1.72 ± 1.31	1,39 ± 0,76	1,62 ± 1,06	2,65 ± 3,1	1,6 ± 1,1	1,53 ± 0,97	1,93 ± 2,34
STD error hipermétrico	1.07 ± 1.18	0,94 ± 0,65	0,74 ± 0,37	1,87 ± 2,65	1,65 ± 1,3	0,98 ± 0,98	0,73 ± 0,47
Latencia media de vuelta	344.34 ± 143.78	345,32 ± 113,96	449,44 ± 300,19	496,86 ± 479,21	388,82 ± 285,63	295,79 ± 82,98	298,4 ± 85,66
Latencia STD de vuelta	126.84 ± 114.07		288,5 ± 347,75	288,78 ± 335,45	147,82 ± 151,42	106,9 ± 53,64	93,83 ± 53,97
Velocidad de pico media de vuelta	316.95 ± 129,42	257,17 ± 86,93	311,29 ± 169,45	362,64 ± 182,64	298,16 ± 123,74	352,05 ± 127,23	310,83 ± 116,89

Anexo I: Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular

Velocidad de pico STD de vuelta	141.63 ± 75.71	156,93 ± 114,52	158,42 ± 80,61	155,98 ± 44,62	170,22 ± 67,14	154,23 ± 83,71
---------------------------------------	-------------------	--------------------	----------------	----------------	-------------------	-------------------

Tabla A1.6.11: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas de memoria visualmente guiadas en vertical. Variables no definidas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de sacadas de memoria visualmente guiadas en vertical	Latencia media	351.31 ±	607,73 ±	678,78 ±	696,18 ± 416,87	297,72	387,15	
		183.07	464,7	605,82		±	±	
	Latencia STD	146.26 ±	304,4 ±	223,94 ±	280,27 ± 217,54	83,08 ±	161,48	
		146. 11	306,69	148,07		68,23	±	
	Ganancia media	1.01 ± 0.15	0,85 ± 0,38	0,79 ± 0,35	0,72 ± 0,37	0,94 ±	0,96 ±	
						0,13	0,19	

Ganancia STD	0.18 ± 0.15	0,23 ± 0,24	0,31 ± 0,39	0,27 ± 0,13	0,17 ± 0,09	0,32 ± 0,15
Velocidad pico media	249.15 ± 91.26	212,87 ± 77,62	212,18 ± 106,35	192,26 ± 82,36	273,14 ± 89,01	248,46 ± 97,34
Velocidad pico STD	99.51 ± 42.76	98,35 ± 52,91	85,29 ± 34,63	71,96 ± 38,06	114,97 ± 50,05	95,14 ± 68,51
Error medio hipométrico	1.13 ± 1.15	-1,53 ± 1,59	2,3 ± 1,19	2,03 ± 1,29	1,18 ± 0,86	1,31 ± 1,1
STD error hipométrico	0.76 ± 0.82	0,84 ± 1,13	2 ± 1,9	1,48 ± 1,6	0,67 ± 0,43	0,87 ± 1,03
Error medio hipermétrico	1.30 ± 1.20	1,5 ± 1,93	1,49 ± 1,43	0,89 ± 0,53	1,15 ± 0,73	1,98 ± 0,75
STD error hipermétrico	0.68 ± 0.40	0,66 ± 0,39	0,51 ± 0,51	0,65 ± 0,25	0,48 ± 0,3	1,16 ± 0,79
Latencia media de vuelta	331.63 ± 106.98	374,32 ± 185,23	420,52 ± 330,45	355,27 ± 150,84	308,18 ± 120,39	340,38 ± 128,56
Latencia STD de vuelta	120.84 ± 91.92	108,55 ± 100,79	401,56 ± 479,43	97,37 ± 143,47	105,25 ± 94,7	181,06 ± 101,98

Anexo I: Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular

Velocidad de pico media de vuelta	218.11 ± 87.41	187,33 ± 89,6	263,92 ± 197,64	195,32 ± 77,36	253,94 ± 66,45	203,54 ± 93,34
Velocidad de pico STD de vuelta	102.60 ± 52.46	69,74 ± 37,52	138,41 ± 64,61	90,81 ± 33,12	123,36 ± 51,84	102,61 ± 34,38

Tabla A1.6.12: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas antisacadas visualmente guiadas en horizontal. Variables no definidas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de antisacadas visualmente guiadas en horizontal	Latencia media	451.53 ± 182.26	403,29 ± 117,49	546,2 ± 412,83	753,15 ± 467,99	678,25 ± 436,1	390,22 ± 100,5	471,97 ± 199,77
	Latencia STD	95.13 ± 61.32		174,07 ± 223	220,86 ± 195,21	203,33 ± 159,45	101,29 ± 88,79	142,71 ± 130,38

Latencia media reflexiva	577.19 ± 129.34	339,33 ± 92,24	806,1 ± 463,32	1414,71 ± 925,17	986,88 ± 779,6	524,85 ± 119,19	750,45 ± 219,69
Latencia STD reflexiva	146.51 ± 126.27		250,27 ± 248,79	629,4 ± 775,35	345,09 ± 359,52	138,61 ± 91,15	237,93 ± 156,35
Duración tiempo reflexiva media	228.02 ± 104.77	314,83 ± 148,55	403,82 ± 436,62	840,09 ± 761,25	565,72 ± 748,96	201,76 ± 95,33	354,15 ± 188,75
Duración tiempo reflexivo STD	129.57 ± 113.36		221,1 ± 239,35	575,39 ± 798,15	294,83 ± 375,8	122,68 ± 88,06	208,51 ± 113,08
Error medio hipométrico	3.31 ± 3.59		-6,1 ± 8,47	10,43 ± 10,19	8,14 ± 10,94	3,81 ± 3,63	6,7 ± 6,66
STD error hipométrico	3.04 ± 4.96		3,47 ± 3,93	7,31 ± 7,34	3,61 ± 3,54	3,22 ± 3,77	6,57 ± 5,92
Error medio hipermétrico	2.94 ± 2.67		4,48 ± 3,6	6,42 ± 4,11	6,51 ± 3,7	2,81 ± 2,96	5,17 ± 3,28
STD error hipermétrico	2.05 ± 1.78		3,08 ± 2,27	5,55 ± 4,22	3,66 ± 2,08	2,1 ± 2,15	3,05 ± 2,06

Anexo I: Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular

Latencia media de vuelta	395.13 ± 117.61	374,59 ± 149,5	488,1 ± 243,98	481,82 ± 245,69	444,24 ± 163,7	380,48 ± 115,01	382,63 ± 109,1
Latencia STD de vuelta	148.77 ± 139.24		244,89 ± 232	332,94 ± 299,79	256,68 ± 246,32	104,81 ± 55,06	158,79 ± 92,63
Velocidad de pico media de vuelta	302.90 ± 114.94		323,51 ± 107,54	354,43 ± 116,63	387,47 ± 93,78	364,52 ± 139,78	357,39 ± 115,46
Velocidad de pico STD de vuelta	141.16 ± 78.14		147,63 ± 67,85	176,82 ± 77,14	163,3 ± 74	226,74 ± 134,62	187,32 ± 86,56

Tabla A1.6.13: Resumen estadístico de las pruebas de sacadas antisacadas visualmente guiadas en vertical. Variables no definidas.

Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Valor medio ± Desviación típica estándar						
		Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de antisacadas visualmente guiadas en vertical	Latencia media	436.33 ± 127.21		589,64 ± 339,64	515,22 ± 96,39	450,83 ± 158,86	387,66 ± 61,27	642,38 ± 199,91
	Latencia STD	101.43 ± 89.58		142,07 ± 120,63	121,32 ± 113,6	142,03 ± 183,45	76,66 ± 55,61	97,91 ± 85,75
	Latencia media reflexiva	596.50 ± 170.77		857,06 ± 605,66	1383,35 ± 1097,47	925,11 ± 747,66	498,37 ± 106,47	912,05 ± 429,96
	Latencia STD reflexiva	120.96 ± 90.26		191,06 ± 181,62	375,18 ± 430,54	260,12 ± 440,75	99,47 ± 86,04	170,15 ± 116,48

Anexo I: Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular

Duración tiempo reflexiva media	224.16 ± 143.60	437,64 ± 501,3	902,1 ± 1082,67	493,7 ± 618,43	181,56 ± 82,53	452,99 ± 417,85
Duración tiempo reflexivo STD	105.27 ± 77.09	154,78 ± 155,69	340,78 ± 346,38	239,4 ± 401,63	90,08 ± 67,91	134,74 ± 99,14
Error medio hipométrico	2.95 ± 3.77	-4,92 ± 5,67	6,55 ± 4,94	4,32 ± 4,6	2,86 ± 2,56	6,39 ± 5,75
STD error hipométrico	1.48 ± 1.32	2,83 ± 2,65	3,58 ± 2,88	3,45 ± 3,88	2,04 ± 2,27	4,36 ± 4,38
Error medio hipermétrico	1.91 ± 1.34	2,65 ± 2,09	3,91 ± 2,27	3,22 ± 1,59	1,64 ± 0,9	2,69 ± 1,21
STD error hipermétrico	1.25 ± 1.06	1,45 ± 1,19	1,91 ± 1,49	1,92 ± 1,23	1,24 ± 0,87	1,95 ± 0,95
Latencia media de vuelta	380.62 ± 123.17	440,9 ± 212,05	417,56 ± 175,02	424,83 ± 163,55	371,69 ± 91,38	385,21 ± 120,06
Latencia STD de vuelta	106.73 ± 86.50	138,56 ± 192,27	212,9 ± 273,52	186,37 ± 191,97	119,11 ± 72,78	144,51 ± 120,96

Velocidad de pico media de vuelta	207.49 ± 97.55	219,95 ± 84,75	255,98 ± 81,32	240,89 ± 85,94	224,66 ± 71,98	201,57 ± 79,95
Velocidad de pico STD de vuelta	101.67 ± 55.01	106,21 ± 69,45	120,04 ± 62,96	129,86 ± 79,01	116,29 ± 41,28	138,84 ± 57,28

Tabla A1.6.14: Resumen estadístico de las pruebas de fijación. Variables no definidas.

		Valor medio ± Desviación típica estándar						
Tipo de prueba de movimiento ocular	Característica de movimiento ocular	Controles	COVID-19	Demencias			Enfermos cirróticos	
				Deterioro cognitivo leve	Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal variante conductual	Sin EHM	Con EHM
Prueba de fijación	Amplitud microsacadas media	0.37 ± 0.14	0,38 ± 0,12	0,42 ± 0,16	0,4 ± 0,16	0,38 ± 0,14	0,43 ± 0,08	
	Amplitud microsacadas STD	0.13 ± 0.06	0,13 ± 0,06	0,13 ± 0,05	0,15 ± 0,07	0,12 ± 0,08	0,17 ± 0,06	

Anexo I: Resúmenes estadísticos de las pruebas de movimiento ocular

Velocidad media microsacadas	13.71 ± 3.79	14,15 ± 3,72	15,08 ± 4,11	14,37 ± 4,47	13,96 ± 2,91	16,16 ± 1,86
Velocidad STD microsacadas	2.64 ± 1.42	2,94 ± 1,28	2,82 ± 1,42	2,79 ± 1,27	3,25 ± 1,8	3 ± 1,32
Velocidad pico media microsacadas	23.72 ± 7.39	24,88 ± 8,15	26,79 ± 8,71	25,3 ± 9,08	24,74 ± 7,33	28,27 ± 3,83
Velocidad pico STD microsacadas	5.34 ± 3.29	6,75 ± 4,43	6,24 ± 3,05	6,25 ± 3,62	6,78 ± 4,53	6,7 ± 3,29
Frecuencia microsacadas	0.71 ± 0.63	0,71 ± 0,51	0,6 ± 0,51	0,69 ± 0,81	0,47 ± 0,44	0,77 ± 0,49
Amplitud media derivas	0.20 ± 0.11	0,23 ± 0,1	0,23 ± 0,15	0,24 ± 0,14	0,4 ± 0,27	0,35 ± 0,21
Amplitud STD derivas	0.11 ± 0.07	0,12 ± 0,06	0,13 ± 0,04	0,13 ± 0,09	0,13 ± 0,06	0,17 ± 0,12
Velocidad media derivas	2.62 ± 1.63	2,15 ± 0,72	2,5 ± 1,21	2,82 ± 1,89	3,57 ± 1,67	3,9 ± 2,19
Velocidad STD derivas	0.79 ± 0.73	0,7 ± 0,48	0,85 ± 0,82	0,82 ± 0,84	1,39 ± 0,93	1,51 ± 1,98

Velocidad pico media derivas	7.99 ± 3.64	$8,21 \pm 3,39$	$7,72 \pm 3,4$	$8,87 \pm 3,88$	$12,3 \pm 5,4$	$12,55 \pm 5,84$
Velocidad pico STD derivas	2.71 ± 1.87	$3,06 \pm 1,69$	$3,09 \pm 2,84$	$3,32 \pm 1,79$	$3,89 \pm 1,27$	$5,77 \pm 7,79$
Amplitud media SWJ	0.91 ± 0.72	$0,69 \pm 0,34$	$1,09 \pm 0,56$	$0,93 \pm 0,65$	$0,99 \pm 0,57$	$0,78 \pm 0,44$
Amplitud STD SWJ	0.41 ± 0.41	$0,4 \pm 0,47$	$0,65 \pm 0,6$	$0,41 \pm 0,39$	$0,71 \pm 0,47$	$0,53 \pm 0,54$
Tiempo medio SWJ	305.37 ± 140.01	$286,53 \pm 111,35$	$284,43 \pm 100,53$	$276,08 \pm 133,1$	$287,55 \pm 145,3$	$316,46 \pm 123,42$
Tiempo STD SWJ	150.90 ± 93.37	$157,32 \pm 92,94$	$147,8 \pm 83,5$	$149,96 \pm 91,38$	$148,85 \pm 93,69$	$161,23 \pm 63,67$

Anexo II: Consideraciones generales del movimiento ocular y su registro

Breve descripción de la fisiología del ojo humano

Una vez introducida la anatomía del ojo humano, así como los movimientos asociados a los mismos, es momento de abordar su fisiología considerando su función como receptores de la información visual (Adler & Fliegelman, 1934).

Cuando un rayo de luz se refleja sobre un objeto dentro de nuestro campo visual, incide en el ojo y atraviesa la córnea que, gracias a su curvatura, permite que el rayo se dirija hacia el cristalino, la lente natural del ojo humano. A continuación, el cristalino enfoca la luz hacia los puntos concretos que deben situarse en la retina de forma que se obtenga una imagen nítida. Es en la retina donde nervios y receptores especializados captan la información y se la transmiten a las neuronas para acabar transmitiéndose por el nervio óptico hasta el cerebro.

Estos receptores pueden ser conos o bastones. Mientras que los conos captan información de los colores, hasta aproximadamente siete millones de tonalidades diferentes, los bastones que recogen negro, blanco y entorno a quinientos tonos de grises, a la vez que ayudan en la visión en la oscuridad.

Las imágenes se forman de forma invertida en los ojos por la proyección de los rayos a través del cristalino. Además, la imagen del ojo derecho se transmite al hemisferio izquierdo del cerebro y la izquierda al derecho, previamente a la generación de la imagen final que recibimos.

A continuación, se listan algunas de las patologías que afectan a este órgano y que pueden ser motivo de exclusión en la valoración del movimiento ocular, (Harrison et al., 2016):

- Ojo seco.
- Errores de refracción (miopía, astigmatismo e hipermetropía).
- Cataratas.
- Ambliopía u ojo perezoso.
- Daltonismo.
- Miodesopsia.
- Estrabismo.
- Nistagmo.
- Conjuntivitis.
- Celulitis.

Otras patologías también frecuentes son los trastornos del nervio óptico:

- Glaucoma.
- Enfermedades de la retina (degeneración macular asociada a la edad y diabetes con afectación ocular).
- Desprendimiento de retina.

En relación con los párpados, se pueden destacar:

- Ptosis o párpado caído.
- Blefaritis.
- Chalación.

Dentro de estas afectaciones, se pueden destacar aquellas que suponen un alto riesgo para los estudios de movimiento ocular. Cualquier enfermedad que no permita la identificación precisa de la aparición de los estímulos en la pantalla del paciente de estos experimentos por la falta de lentes correctoras, que presente una oclusión total o parcial de la pupila (párpado caído) o una molestia excesiva por la iluminación focalizada sobre los ojos (ojo seco), serán tratadas como criterios de exclusión por las restricciones del dispositivo utilizados en estos experimentos. Sin embargo, actualmente existen métodos para identificar la posición de la mirada robustos a los reflejos que producen las lentes correctoras o de pupilas parcialmente ocluidas a través del aprendizaje profundo.

Consideraciones para el registro de pruebas de movimiento ocular

Una vez revisadas todas las consideraciones previas al inicio del registro es necesario acompañar al paciente durante las pruebas, revisando y validando la adquisición de las imágenes. Estas son los principales criterios que se deben seguir para captar adecuadamente las pruebas:

- Colocación de la cámara para registrar ojo dominante del participante. Validación cada vez que se inicia el registro de una prueba.
- Explicación de las consignas de cada prueba, iniciando con la calibración. Revisión de que el participante ha entendido la consigna explicada en el paso previo al registro.
- Realización de una calibración antes del registro de cada prueba de movimiento ocular. A través de la calibración el dispositivo se adapta al ojo del participante, permitiendo un registro preciso.
- Verificación de la calibración, proceso de registro correcto. Al finalizar la calibración, el especialista que realice la prueba debe encontrarse con un registro similar al de la Figura A2.1. Sin embargo, si se encuentra con uno como el de la Figura A2.2, deberá repetir la prueba pues no hay un número

mínimo de posiciones del estímulo correctamente registradas y, por lo tanto, la estimación de la posición de la pupila no cumplirá los mínimos requeridos.

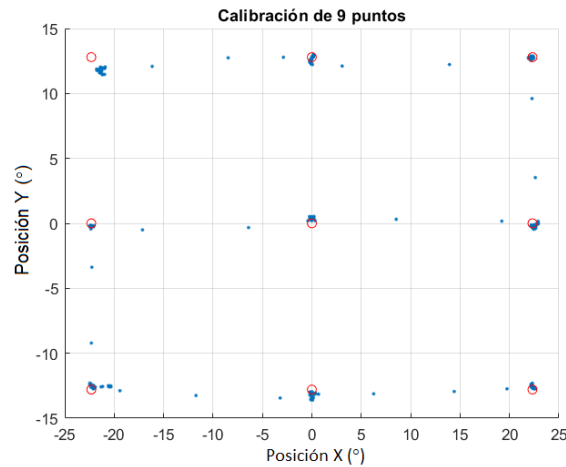


Figura A2.1: Ejemplo de calibración correcta de 9 puntos del dispositivo de seguimiento ocular. Los puntos rojos representan la posición de los estímulos, mientras que los azules, la posición de la mirada durante la calibración. Registro real.

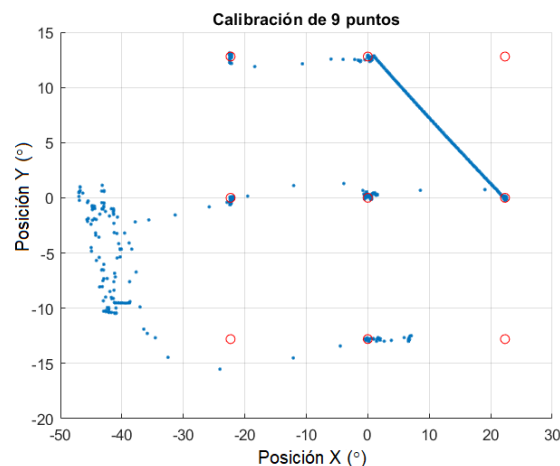


Figura A2.2: Ejemplo de calibración incorrecta de 9 puntos del dispositivo de seguimiento ocular incorrecta. Los puntos rojos representan la posición de los estímulos, mientras que los azules, la posición de la mirada durante la calibración. Registro real.

- Recordatorio de la consigna para cada prueba. Mientras se realiza la validación de la prueba se mantiene la atención del participante con un breve recordatorio de la prueba que va a realizar.
- Registro de la/s prueba/s y verificaciones durante la prueba. El especialista debe asegurarse de que no se alteran las condiciones del registro durante cada prueba.
- Verificación de que el participante ha entendido la prueba en base a su comportamiento en la prueba. Revisión de la curva de movimiento ocular ofrecida por el participante para conocer su desempeño. En caso de que la estimación de la mirada no haya sido correcta, el paciente haya realizado

alguna falta en el protocolo o su desempeño no haya sido el esperado, es imprescindible repetir el registro.

Formación del personal

La formación del equipo perteneciente a la unidad de neurología es imprescindible para la obtención de imágenes oculares de gran calidad que permitan la facilidad de su análisis en posteriores etapas. La formación quedaría dividida en las siguientes etapas:

- Explicación del funcionamiento software de registro de las pruebas. Aplican las funcionalidades de las diferentes interfaces para mostrar pruebas de seguimiento ocular sin registrar, validar las condiciones de iluminación, posición de la pupila sobre la imagen que se va a registrar, curvas de movimiento ocular resultantes del procesamiento de las pruebas, etc.
- Explicación de los procedimientos para el registro sobre las interfaces para realizarlos (ver Sección 3.2.1.1).
- Explicación del comportamiento habitual de los pacientes, dudas que suelen tener y situaciones no habituales que deben resolver derivadas de las diferencias anatómicas entre personas o de las diferentes manifestaciones de la propia enfermedad.
- Explicación de factores que afectan a la medición de la línea de visión: atención del paciente, movimientos cefálicos, condiciones de iluminación, etc.
- Registro entre compañeros para familiarizarse con las interfaces de registro, comprobar en qué consisten las pruebas de movimiento ocular, repasar los procedimientos establecidos, etc., bajo la supervisión del instructor.
- Registro con el instructor. El instructor genera y simula de casos de pacientes reales que confrontan con las normas establecidas y permite a las personas en formación identificar fallos de protocolo sobre el paciente, las imágenes, las curvas de movimiento ocular en la validación, etc.
- Registro de participantes ajenos a la tecnología con supervisión. En los primeros registros a pacientes, se recomienda que esté presente una persona con experiencia en la medición.

Un punto importante en el desarrollo de estas formaciones es la posibilidad de formar a varios especialistas a la vez. La existencia de compañeros que acompañen en el proceso formativo y que partan desde un mismo nivel de conocimiento suele suponer una gran ayuda y apoyo. Además, debido a que los participantes objetivo suelen tener dificultades, el registro de estas pruebas demanda una alta carga cognitiva, de tiempo y de trabajo, por lo que contar con un equipo de personas para el registro de estos experimentos es mucho más recomendable que delegarlo en una única persona.

Consideraciones posteriores al registro de pruebas de movimiento ocular

Finalmente, cuando el registro se ha concluido es necesario revisar y validar el resultado de la prueba de movimiento ocular. Para ello, se siguen los siguientes pasos:

- Verificación del procesamiento de las imágenes oculares para la detección de la pupila y extracción de la línea de visión de cada prueba.
- En caso de que todo haya ido bien, se validan las pruebas registradas y se continúa con la explicación de la siguiente prueba. En caso contrario es necesario repetirlas. La Figura A2.3 y Figura A2.4 muestran casos positivos y negativos en estas validaciones.

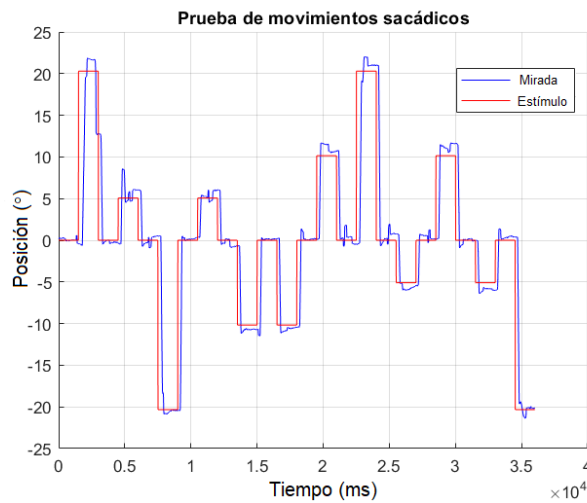


Figura A2.3: Ejemplo de registro correcto de una prueba de movimiento ocular. Registro real.

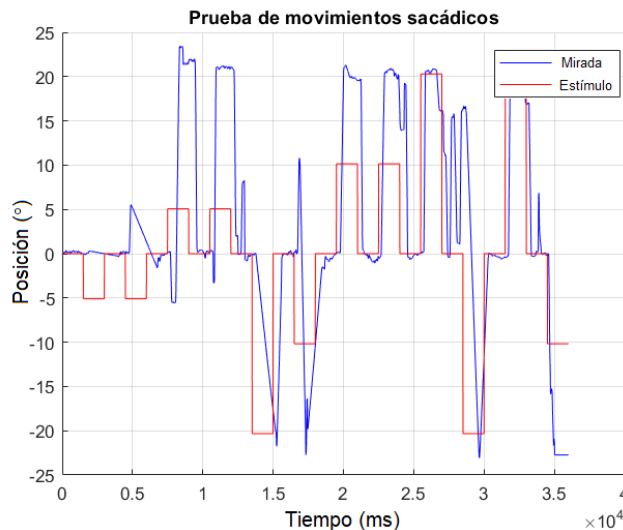


Figura A2.4: Ejemplo de registro incorrecto de una prueba de movimiento ocular. Registro real.

Pruebas de movimiento ocular

Dentro de cada experimento de movimiento ocular se realizan un conjunto de pruebas que permiten el análisis de diferentes tipos de movimientos oculares del participante sobre el plano de la pantalla donde se muestran los estímulos. Existen cuatro pruebas de movimiento ocular que se realizan tanto en el plano horizontal como en el vertical las cuales son:

- Prueba de movimientos sacádicos visualmente guiados.
- Prueba de movimientos antisacádicos visualmente guiados.
- Prueba de movimientos sacádicos de memoria visualmente guiados.
- Prueba de seguimiento lento.

Además, se incluye una prueba de fijación para estudiar los movimientos involuntarios asociados a esta tarea. El protocolo marca el siguiente orden para las pruebas:

- Calibración
- Prueba de movimientos sacádicos visualmente guiados en horizontal.
- Prueba de movimientos sacádicos visualmente guiados en vertical.
- Calibración
- Prueba de movimientos antisacádicos visualmente guiados en horizontal.
- Prueba de movimientos antisacádicos visualmente guiados en vertical.
- Calibración
- Prueba de movimientos sacádicos de memoria visualmente guiados en horizontal.
- Prueba de movimientos sacádicos de memoria visualmente guiados en vertical.
- Calibración
- Prueba de fijación
- Calibración
- Prueba de seguimiento lento en horizontal.
- Prueba de seguimiento lento en vertical.

Todas estas pruebas relativas al estudio de diferentes movimientos oculares y niveles de distintas áreas cognitivas se muestran bajo unas mismas condiciones acorde al protocolo médico:

- Los estímulos presentan sobre un fondo completamente negro.
- Los estímulos presentados en todas ellas tienen la misma forma y color (Ver Figura 3.6).

Las siguientes subsecciones tienen un mismo esquema común basado en la definición, descripción de objetivos, descripción de consignas, evaluación de la comprensión de la prueba, características de movimiento ocular asociadas y verificación del registro de cada prueba de movimiento ocular.

Análisis pruebas de movimiento ocular

El conjunto de datos de partida de este proyecto está formado por un conjunto de imágenes registradas con dispositivos de seguimiento ocular conocidos como “Eye trackers” o “Gaze trackers” conformados a través de experimentos para el análisis de la respuesta ocular y algunas capacidades cognitivas de cada participante. Cada experimento está formado por un conjunto de pruebas de movimiento ocular que evalúan diferentes tipos de movimientos oculares. Cada una de estas pruebas necesita de una calibración propia para garantizar las medidas de precisión y exactitud del algoritmo que calcula la estimación de la posición de la línea de visión del participante en cada una de estas pruebas.

De acuerdo con el protocolo de registro de las pruebas de movimiento ocular, al finalizar el registro de cada una de ellas, el especialista que haya llevado a cabo el registro debe validar el mismo para garantizar la calidad adecuada de los datos registrados. Esto quiere decir que las tareas de procesamiento de las imágenes médicas permiten una adecuada detección de la mirada a través de un proceso conformado por el análisis en dos etapas:

- Registro de la calibración para ajustar el algoritmo a las peculiaridades del participante en un entorno fijo.
- Registro de la prueba de movimiento ocular con un modelo ocular fijo que calcula con gran precisión y exactitud la posición de la línea de visión del participante sobre la pantalla sobre la que se proyectan los estímulos.

Una vez este proceso ha concluido y se ha obtenido la estimación de la posición de la mirada del participante, es posible comenzar a analizar la respuesta ocular que ha ofrecido en cada tarea asignada. De esta forma, por ejemplo, en la prueba de sacadas guiadas visualmente, se analizarán los intervalos en los que el participante ha realizado un movimiento sacádico tras un cambio en la posición del estímulo con el objetivo de mantener su mirada sobre el mismo. De esta fase se puede observar que el objetivo es discriminar entre los diferentes tipos de movimientos que realiza el participante en cada prueba, y, de esta forma, en un análisis posterior, poder evaluar el rendimiento medio de cada uno de estos movimientos (ver Sección 0). Inevitablemente, la primera etapa de procesamiento de las imágenes oculares también determinará cuando se está produciendo un

parpadeo, es decir, la oclusión de la pupila por el movimiento de los párpados, lo cual impide el cálculo de la estimación de la mirada.

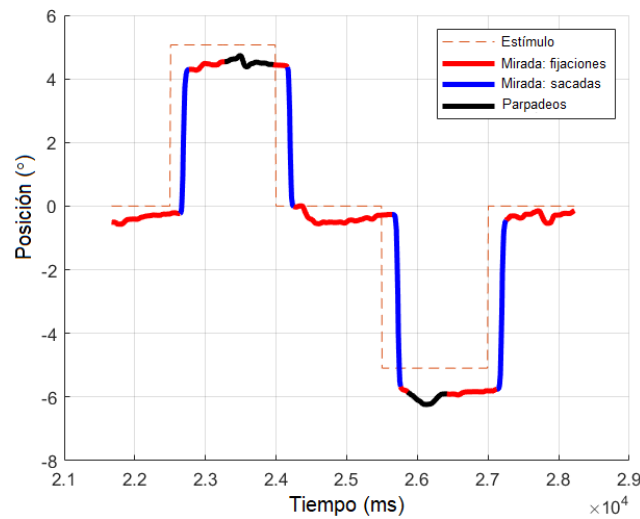


Figura A2.5: Categorización de las pruebas de movimientos sacádicos.

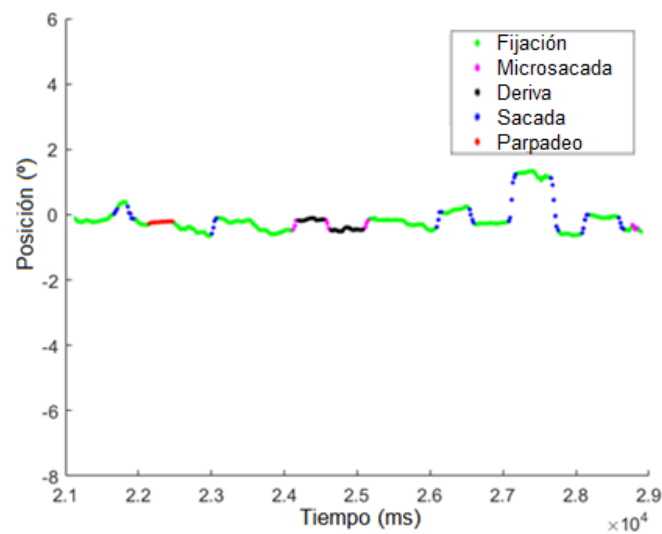


Figura A2.5: Categorización de las pruebas de fijación.

La Figura A2. y Figura A2. muestran dos ejemplos de la categorización de cada imagen de la secuencia completa de diferentes pruebas de movimiento ocular dependiendo del tipo de movimiento ofrecido como respuesta por el participante. En el caso de la Figura A2., se trata de una prueba de sacadas guiadas visualmente sobre el eje vertical, diferenciándose dos tipos de respuestas:

- Intervalos de fijación cuando el estímulo se mantiene en una posición constante.

- Intervalos de movimiento sacádico cuando el estímulo modifica su posición a una posición aleatoria sobre el eje vertical.

En el caso de la segunda, se trata de una prueba de fijación. Sobre esta curva de movimiento ocular se identifican varios tipos de respuestas:

- Intervalos de fijación cuando el estímulo se mantiene en una posición constante y sin movimientos asociados al mantenimiento de la posición de la mirada.
- Intervalos de movimientos microsacádicos cuando se producen por debajo de un grado visual, son involuntarios y presentan un criterio de velocidad mínima.
- Intervalos de movimientos sacádicos mayores a un grado visual y voluntarios.
- Intervalos de derivas cuando la mirada se mantiene fija entre intervalos de movimientos microsacádicos.

No hay que olvidar, que es posible encontrar otra posibilidad a estas categorizaciones como son los parpadeos.

En definitiva, cada prueba de movimiento ocular estudia la respuesta de unos movimientos oculares particulares establecidos según el protocolo del experimento en función de las áreas cognitivas y respuestas oculares de interés sobre el participante y la sospecha diagnóstica que se desee confirmar. La Tabla A2. resume los tipos de movimientos oculares que se estudian en cada una de las pruebas involucradas en los experimentos de movimientos oculares.

Tabla A2.1: Eventos oculares en las pruebas de movimientos oculares.

Tipo de prueba	Tipo de respuesta estudiada	Otros tipos de movimientos involucrados	Otros eventos oculares estudiados
PSVG	Movimientos sacádicos	Fijaciones	Parpadeos
PAVG	Movimientos antisacádicos Movimientos sacádicos reflexivos Movimientos sacádicos	Fijaciones	Parpadeos

PSMVG	Movimientos sacádicos Movimientos sacádicos (memorizados)	Fijaciones	Parpadeos
PSL	Movimiento de seguimiento lento de elementos móviles	Movimientos sacádicos Fijaciones	Parpadeos
PF	Movimientos involuntarios fijación: Microsacadas Derivas		Parpadeos Distracciones Movimientos sacádicos

Cada uno de estos movimientos fue estudiado en este Anexo, donde fueron definidos y descritos técnicamente en base a los umbrales que los definen permitiendo su diferenciación con respecto al resto de movimientos oculares. En la Tabla A2. se puede observar los criterios para diferenciar cada tipo de movimiento y los umbrales utilizados para su detección.

Tabla A2.2: Umbrales de caracterización de los eventos oculares (Holmqvist et al., 2011; Klein & Ettinger, 2019).

Tipo de evento ocular	Umbrales de velocidad	de Umbrales temporales	Otros umbrales
Parpadeo		Duración superior a 100 ms	Inexistencia de posición de la pupila
Movimiento sacádico	De 400 a 800°/s	Duración de 30 a 120 ms	
Movimiento de seguimiento lento	Hasta 100°/s Habitual de 15 a 30°/s	Duración superior a 150 – 200 ms	

Fijación	Mantenimiento de la mirada superior a 200 ms		
Movimiento microsacádico	Duración de 10 a 30 ms	Amplitud entre 0.03 y 1°	
Deriva	Duración de 0.3 a 0.8 s	Amplitud media de 0.52°	
Square Wave Jerk	Movimiento compuesto por dos sacadas de amplitud de 0.2 a 5° y direcciones opuestas		

Flujo de procesamiento de las pruebas de movimiento ocular

La Figura A2.5 muestra un diagrama del proceso utilizado en el procesamiento de las pruebas de movimiento ocular desde la captura de sus datos hasta la obtención de las características de movimiento ocular que describen la respuesta ofrecida por cada uno de los participantes. La Sección 0 desarrolla la forma de trabajo propuesta para las dos últimas etapas.

Análisis de movimientos oculares

Como se establece en la Figura A2.5, la siguiente fase del análisis se trata de la evaluación de cada uno de los diferentes tipos de movimientos que aparecen en la respuesta del participante en cada prueba de movimiento ocular. La evaluación de estos movimientos se basa en el cálculo de diferentes características que permiten la descripción de su desempeño y la forma en la que han ejecutado su respuesta en la prueba. Ejemplos de estas características, que denominaremos de movimiento ocular, son el tiempo de respuesta cuando se ejecuta un movimiento sacádico después del cambio de posición del estímulo, la velocidad media de esos movimientos, su duración, la amplitud y su error relativo, u otros parámetros asociados al tipo de movimiento de persecución del estímulo por seguimiento lento como pueden ser son ratios de error de posición y velocidad, las sacadas de alcance o retroceso, etc.

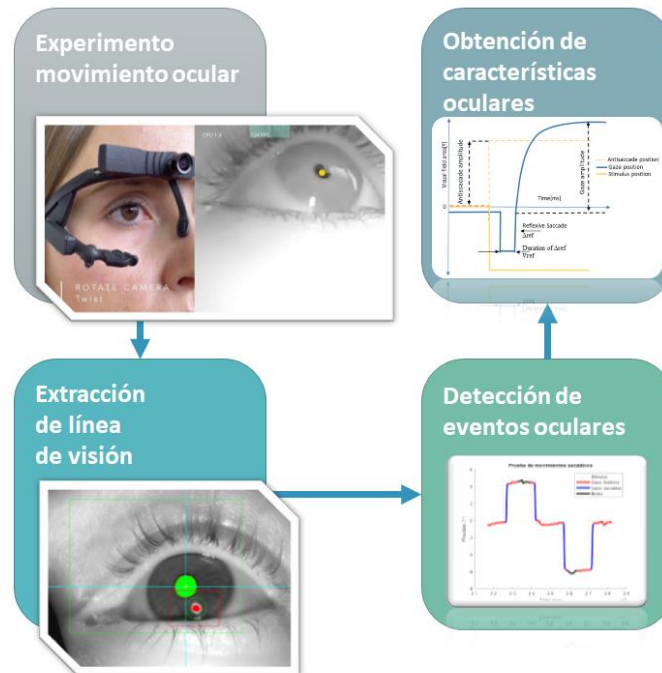


Figura A2.5: Flujo de procesamiento de las pruebas de movimiento ocular.

Una vez identificados estos parámetros, se procede a realizar un resumen estadístico de cada tipo de parámetro. De esta forma, se ha optado por comparar el error medio cometido por cada movimiento sacádico que cada uno de los errores cometidos de forma individual. El motivo de esta decisión se basa en la aleatoriedad de las pruebas de movimientos sacádicos. Como se describe en la Sección 3.2.1.1, las pruebas vinculadas a movimientos sacádicos poseen diferentes posiciones a las que el estímulo puede desplazarse desde la posición central. Aunque el número de veces a las que se desplaza a cada posición es constante, el orden en el que se produce es diferente lo cual genera diferencias entre las pruebas que realiza un participante y el siguiente.

Anexo III: Análisis de datos no definidos

La imputación de valores vacíos o perdidos supone un punto de conflicto al tratar de madurar bases de datos masivas con el objetivo de no perder información o muestras. En general, existen cuatro formas principales de lidiar con este conflicto (Du et al., 2020):

1. Eliminación de los valores: supone una alternativa favorable cuando el número de datos vacíos no es muy elevado con respecto al número de muestras o al número de variables del conjunto de datos. Este método consiste en eliminar la muestra o la variable del conjunto muestral con el objetivo de evitar tratar con el dato vacío y perder la mínima información posible.
2. Reemplazamiento los valores: consiste en sustituir el valor vacío por un valor representativo dentro del conjunto muestral.
 - a. Por valor estadístico: en muchas ocasiones los conjuntos muestrales permiten el reemplazamiento de un único dato vacío por un valor estadístico como la media aritmética o la mediana.
 - b. Por conocimiento experto: en otros muchos casos, el conocimiento experto en la materia en cuestión se utiliza para completar el conjunto muestral en base a reglas empíricas.
3. Categorización de los valores: los valores se sustituyen por categorías donde cada rango de una determinada variable se condensa a un único valor y los valores nulos se contemplan como otra categoría más.
4. Inferencia de los valores: es una técnica avanzada utilizada para tratar datos vacíos en un conjunto muestral. Esta técnica implica el uso de modelos estadísticos y algoritmos de aprendizaje automático para estimar y reemplazar valores faltantes, basándose en la información disponible en las otras variables del conjunto de datos.
 - a. Imputación simple: Este método es la forma más básica de inferencia de valores y se utiliza para reemplazar valores vacíos con estimaciones simples derivadas de conjunto muestral disponible. Aunque es fácil de implementar, puede introducir sesgos significativos si no se considera la variabilidad y la relación entre las variables. La imputación simple es adecuada para situaciones en las

que la proporción de valores vacíos es baja y la variabilidad dentro de la característica estudiada es mínima.

- b. Imputación predictiva: implica el uso de modelos estadísticos o de aprendizaje automático para predecir los valores vacíos. Aprovecha las relaciones entre múltiples variables para realizar estimaciones más precisas. Los modelos predictivos, como la regresión lineal, los árboles de decisión y las redes neuronales, se entrenan utilizando las observaciones completas del conjunto de datos y luego se utilizan para predecir los valores faltantes. La imputación predictiva es más adecuada para conjuntos de datos grandes y complejos donde las relaciones entre variables pueden ser modeladas de manera efectiva. Este método puede capturar la interacción entre variables y proporcionar estimaciones más exactas.
- c. Imputación múltiple: este enfoque avanzado aborda la incertidumbre inherente en la imputación de valores vacíos. En lugar de generar una sola imputación para cada valor vacío, la imputación múltiple crea varios conjuntos de datos imputados, cada uno con diferentes estimaciones de los valores vacíos, generando múltiples versiones del conjunto muestral. Después, se realizan análisis estadísticos en cada uno de estos conjuntos de datos imputados por separado y los resultados se combinan para obtener estimaciones finales que reflejan la variabilidad de las imputaciones. La imputación múltiple es especialmente útil para proporcionar intervalos de confianza más realistas y reducir el sesgo de imputación.

Teniendo que cuenta la particularidad de que los valores quedan no definidos en las características de movimiento ocular asociadas a un tipo de movimiento concreto cuando este movimiento no se produce durante la prueba asociada, es importante mencionar que no se va a tratar de imputar este valor sino de representarlo en la escala correspondiente para que pueda ser tenido en consideración por aquellos algoritmos que no pueden trabajar directamente con valores sin especificar.

Siendo este el caso, se han planteado dos enfoques para trabajar con estos valores, imputación continua o categórica usando el mismo criterio descrito previamente.

En el caso particular donde se trabajen ambos tipos de datos vacíos, tanto no definidos como no registrados, los datos no definidos mantendrán un valor asociado

de -1 mientras que los datos no registrados obtendrán un valor de -2 para categorizar esta nueva casuística.

Anexo IV: Resumen de muestras utilizadas

Con el objetivo de evidenciar y concretar sobre cada grupo de pacientes, se muestran pares de gráficas que representan dos métricas con respecto a las pruebas de movimiento ocular mal registradas. En primer lugar, se evidencia el contraste del número de pruebas mal registradas por paciente y, en segundo lugar, el conteo de cada tipo de prueba mal registrada para cada una de las patologías estudiadas. Estas gráficas representan un primer punto de partida en el estudio de la calidad de los datos, extraídas de los datos presentados en la Tabla 4.1. La existencia de estos malos registros provoca dificultades en las etapas posteriores en cuanto al análisis del movimiento ocular de cada individuo.

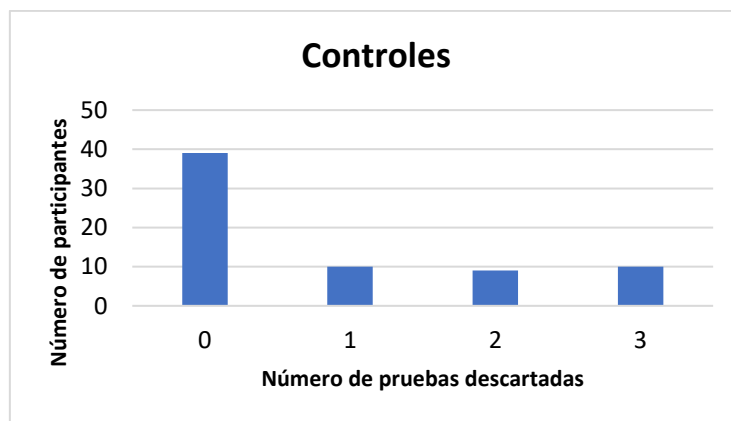


Figura A6.6: Número pruebas descartadas en el grupo control.

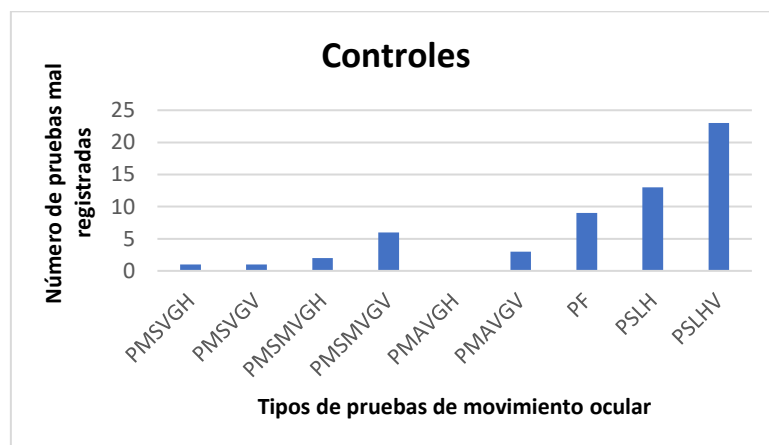


Figura A6.7: Número de test descartados en el grupo control.

Los participantes de control fueron un grupo que se comenzó a registrar prematuramente y que representan el lado sencillo del registro de estos experimentos. Cuando una persona comprende y es capaz de razonar el motivo de los experimentos y de cada prueba de movimiento ocular es mucho más sencillo

trabajar con ellos. La sesión se vuelve más dinámica y se suele solventar con facilidad sin que el participante obtenga algún mal registro (Figura A6.6).

No obstante, como puede observarse en la Figura A6.7, demasiadas pruebas de seguimiento lento fueron mal registradas. En este caso se debió a problemas técnicos con el software de registro de movimiento ocular en el que no se podía observar el resultado de las pruebas realizadas durante la ejecución de estas ni previamente a que el participante abandonara la consulta.

Es un fallo que ya se ha mitigado, pero que condujo a una revisión del protocolo de los experimentos de movimiento ocular y a tener que registrar un mayor número de voluntarios sanos.

Sin tener en cuenta estos registros, son pocas las pruebas que han quedado mal registradas, y en cualquier caso no se ha superado un número mayor a tres registros malos por participante.

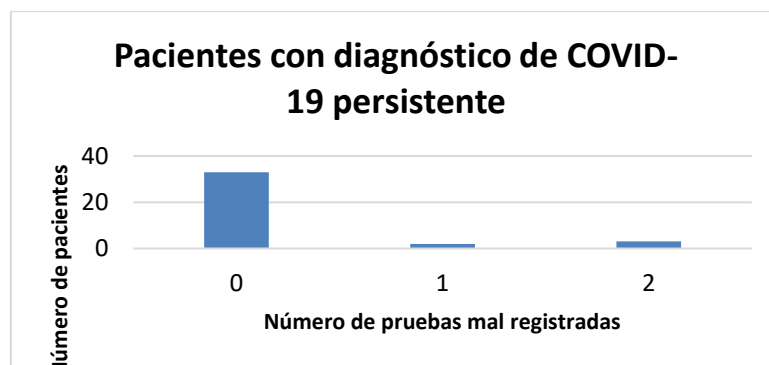


Figura A6.8: Número pruebas mal registradas por paciente de COVID-19 persistente.

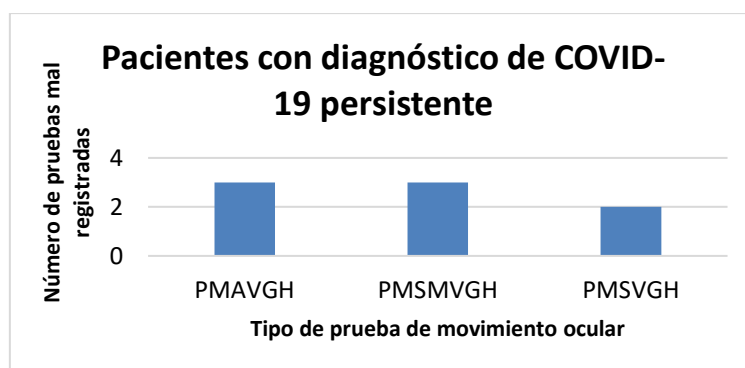


Figura A6.9: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de COVID-19 persistente.

Los pacientes con quejas subjetivas de pérdida de alguna función cognitiva tras la COVID-19 representan el último grupo registrado. Aunque el número de pruebas de movimiento ocular que se incluyeron en el experimento es menor que en el resto

de los casos, se puede observar en la Figura A6.8 y la Figura A6.9, la progresión encontrada a raíz de la mejora del protocolo del experimento, una mejor formación a los especialistas que fueron responsables de los registros y, en general, una mejora sustancial en el software para el registro de los experimentos. Aun así, no en todos los casos fue posible realizar buenos registros, principalmente por pacientes que tenían un deterioro mayor al resto con afectación comportamental que imposibilitó la buena captación de las pruebas de movimiento ocular. Ineludiblemente, los pacientes con dos pruebas mal registradas tendrán una dificultad mayor, pudiendo representar casos que no se incluyan en los estudios finalmente.

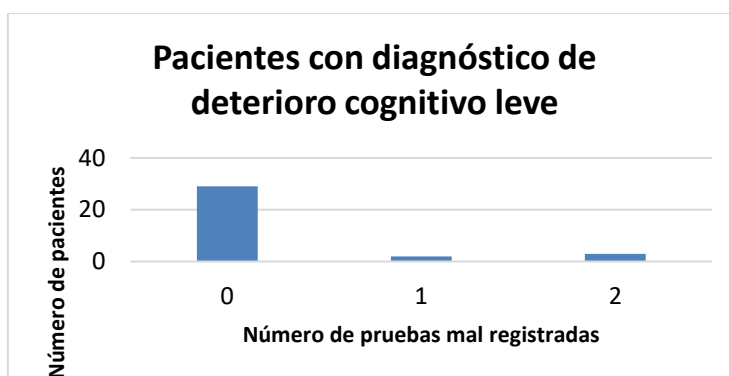


Figura A6.10: Número pruebas mal registradas por paciente de deterioro cognitivo leve.

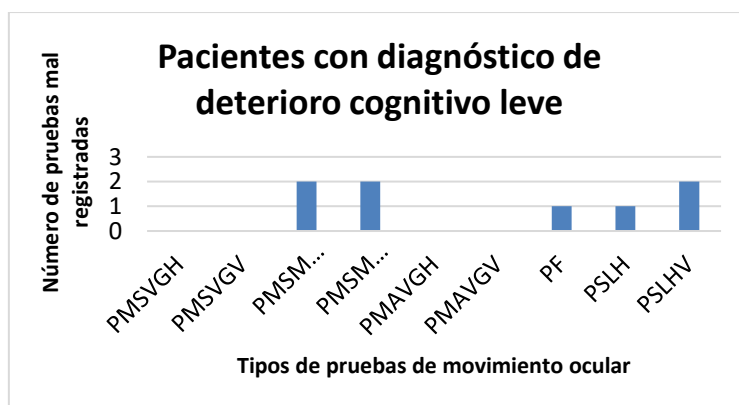


Figura A6.11: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de deterioro cognitivo leve.

Los pacientes con un diagnóstico de deterioro cognitivo leve suponen unos de los últimos casos estudiados y un claro ejemplo de cómo el paciente es consciente de las circunstancias que rodean al experimento, está preocupado por su condición y pone de su parte a la hora de realizar las pruebas. En este sentido, el número de pruebas mal registradas es relativamente bajo y prácticamente todos los pacientes si no todos podrán ser considerados en la etapa de análisis posterior.

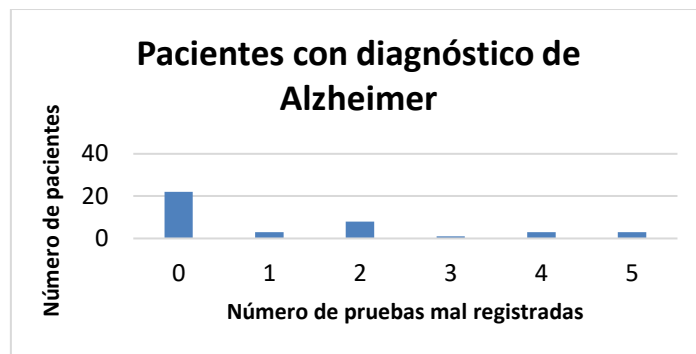


Figura A6.12: Número pruebas mal registradas por paciente de Alzheimer.

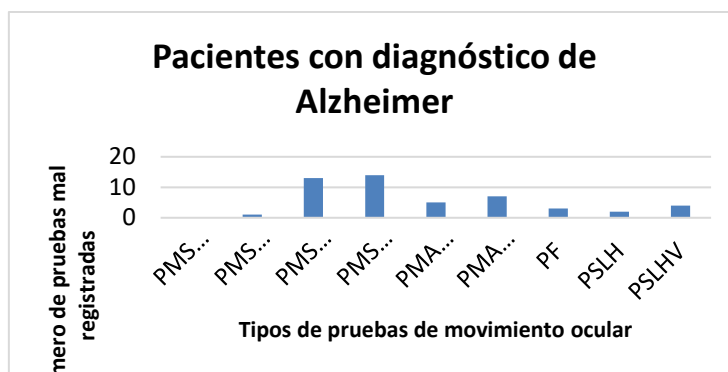


Figura A6.13: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de enfermedad de Alzheimer.

Los pacientes de Alzheimer representan junto a los de demencia frontotemporal uno de los mayores retos a nivel de registro de todos los grupos estudiados hasta la fecha. Debido a que tienen problemas bastante severos en diferentes funciones cognitivas supone una dificultad ampliada que en muchas ocasiones no ha sido posible salvar.

En el caso de los pacientes de Alzheimer, la Figura A6.12 y la Figura A6.13 muestran cómo algo menos de la mitad de los participantes presentan problemas para haber podido realizar el registro adecuadamente de todas sus pruebas. Concretamente, las pruebas más difíciles a nivel cognitivo, de memoria y de antisacadas, son las que más problemas han generado a estos pacientes. Durante los experimentos se ha podido observar cómo estos participantes se sentían desorientados al no saber qué es lo que debían de hacer o donde se encontraban, que afortunadamente fue mitigado gracias a la cooperación de los familiares o personas cercanas que los acompañaban.

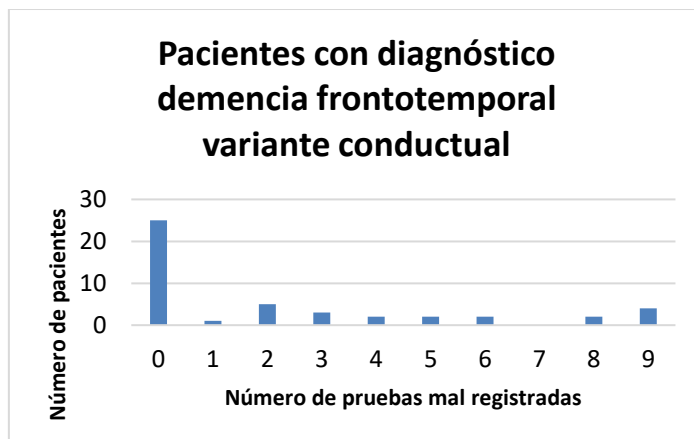


Figura A6.14: Número pruebas mal registradas por paciente de demencia frontotemporal en su variante conductual.

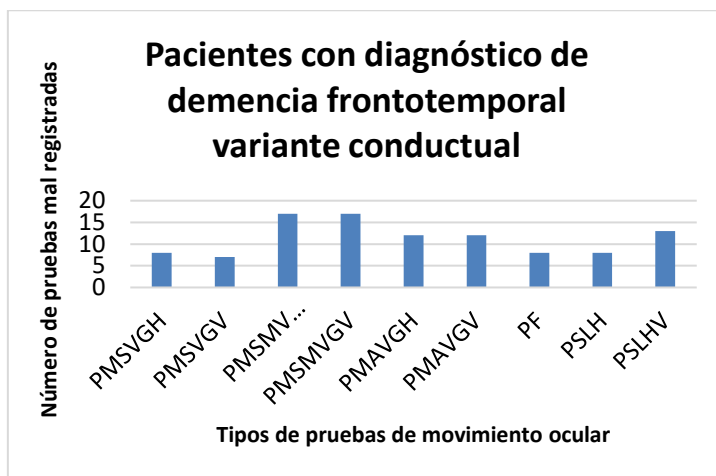


Figura A6.15: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes de demencia frontotemporal en su variante conductual.

En el caso de la demencia frontotemporal en su variante conductual estas deficiencias se acentuaban, no por una menor capacidad cognitiva, sino por una menor capacidad inhibitoria que imposibilitaba la realización de la prueba por movimientos cefálicos, no poder mantenerse quietos y sentados, o no poder dejar de hablar. Estas circunstancias suponían la repetición continua de las pruebas que no muchos casos inicialmente no se podrían identificar debido a las deficiencias identificadas en el software de registro de datos y posteriormente no podía ser solucionado ante la repetibilidad del comportamiento del participante.

Los participantes cirróticos fueron registrados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia con una versión del software que permitía la visualización de cómo el registro de cada prueba se iba produciendo, por lo que en líneas generales se pudieron repetir las pruebas en caso de alguna de ellas no fuera adecuada.

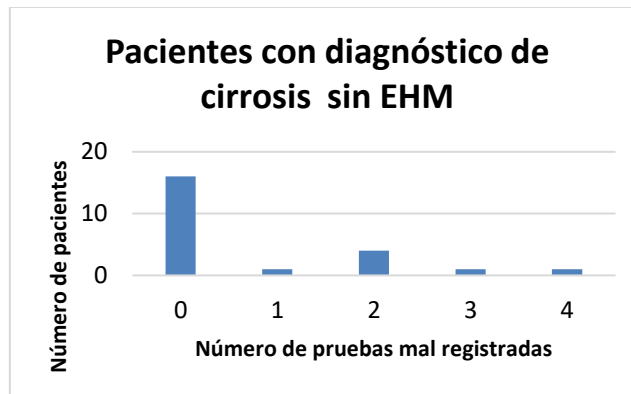


Figura A6.16: Número pruebas mal registradas por paciente cirrótico sin encefalopatía hepática mínima.

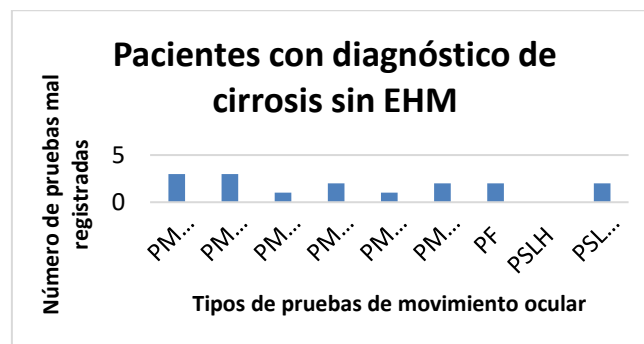


Figura A6.17: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes cirróticos sin encefalopatía hepática mínima.

La Figura A6.16 y Figura A6.17 muestran los resultados ofrecidos para aquellos pacientes que no presentan un daño neurológico provocado por la afectación de la cirrosis. En este caso, los participantes no suponen un gran reto, pero algunas pruebas no se registraron adecuadamente por algunas de las causas generales explicadas al comienzo de esta Sección.

En el caso de los casos que, si presentan un daño neurológico, es decir, que presentan una encefalopatía hepática mínima, los resultados de registro empeoran debido al comportamiento de algunos pacientes y, sobre todo, a la aparición de ptosis en algunos pacientes. La ptosis está referida a la aparición del párpado caído de forma que genera una oclusión sobre la pupila impidiendo la correcta estimación de su posición y, por tanto, de la estimación de la mirada.

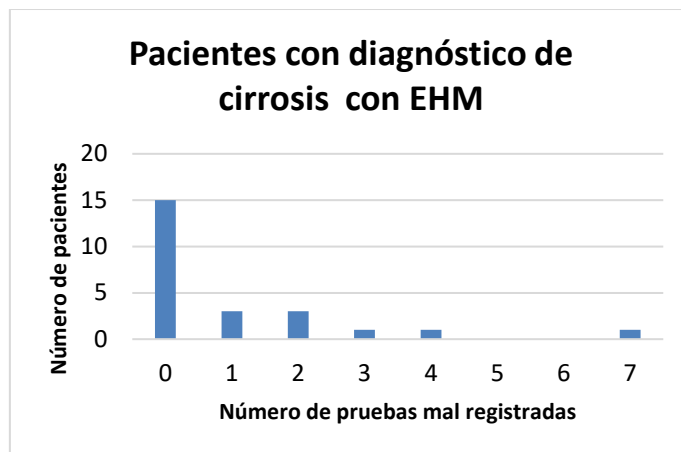


Figura A6.18: Número pruebas mal registradas por paciente cirrótico con encefalopatía hepática mínima.

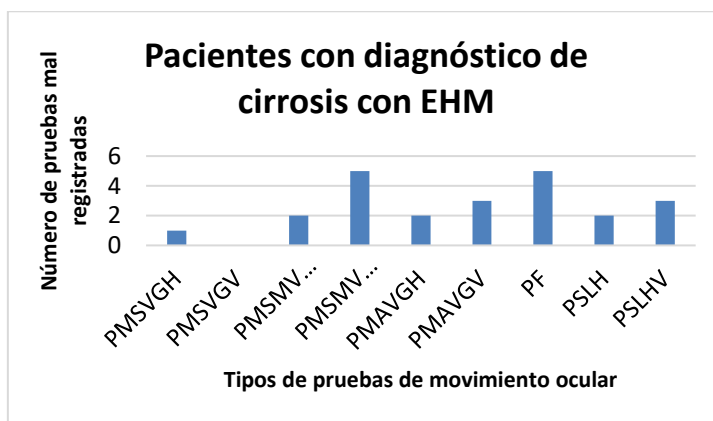


Figura A6.19: Número de pruebas mal registradas por cada prueba de movimiento ocular para los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática mínima.