



PATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS COV-2 EN EL OJO HUMANO.

Alumna: Laura Ojeda Carmona



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN OPTICA Y OPTOMETRÍA
**PATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS COV-2 EN EL OJO
HUMANO.**

Alumna: Laura Ojeda Carmona

23 julio 2021, Aula 2.1

Área de Oftalmología

Tutor responsable: Rafael Márquez de Aracena del Cid

Proyecto Bibliográfico

Firma del Alumno:

Firma del Tutor:

RESUMEN

El ser humano está rodeado e inmerso en un ambiente lleno de patógenos. Muchos inocuos, saprófitos, pero otros llegan a ser dañinos, y debido a su alto índice de infección, llegan a provocar pandemias.

Actualmente, la sociedad se encuentra ante una nueva situación inédita, motivada por la difusión de una nueva variante vírica de un coronavirus: SARS-CoV-2 que ha obligado a tomar estrictas medidas sanitarias a nivel mundial. Ejemplo, el estado de alarma y cuarentena declarado en España este último año. Este virus ataca importantes estructuras del organismo humano (sistema vascular, pulmones), provocando graves complicaciones (vasculitis, neumonías) llegando a provocar la muerte. En algunos casos, implica al ojo. Situación, por la cual se hace necesario un conocimiento más amplio de dicho virus y las complicaciones oftalmológicas que provocan, obligando a una necesaria revisión bibliográfica sobre el tema.

Así, se ha profundizado en su caracterización, estructura, fisiopatología y patogenicidad y en concreto se ha hecho una revisión bibliográfica sobre cómo afecta al sistema ocular.

Del estudio, cabe destacar la relación que existe entre el SARS-CoV-2 y el sistema ocular. El virus provoca en el ojo un cuadro de conjuntivitis en el 11,6% de los casos aproximadamente. Además como se explicará a continuación, el sistema ocular puede ser una vía de contagio del virus, por lo que es importante que se aumente su relevancia y se siga estudiando. Muchas de las afecciones oculares que se han dado junto con el virus, han sido efectos secundarios que el tratamiento del SARS-CoV-2 provoca. Hay otras patologías oculares que han surgido durante la enfermedad pero aun no hay evidencias científicas que confirmen la relación con SARS-CoV-2. Por todo ello, es importante abrir más líneas de investigación sobre la relación existente entre el SARS-CoV-2 y las afecciones oculares.

Índice

<u>1.</u>	INTRODUCCIÓN.....	5
<u>1.1.</u>	Enfermedades infecciosas.....	5
<u>1.1.1.</u>	Enfermedades Infecciosas Bacterianas	5
<u>1.1.2.</u>	Enfermedades Infecciosas Fúngicas.....	6
<u>1.1.3.</u>	Enfermedades Infecciosas por Protozoarios	7
<u>1.1.4.</u>	Enfermedades Infecciosas Víricas	8
	1.1.4.1. Coronavirus.....	9
	1.1.4.2. COVID-19.....	11
<u>2.</u>	OBJETIVOS.....	14
<u>3.</u>	METODOLOGÍA.....	14
<u>3.1.</u>	Criterios de Exclusión.....	15
<u>4.</u>	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
<u>4.1.</u>	Manifestaciones Oftalmológicas por SARS-CoV-2.....	16
<u>4.2.</u>	Manifestaciones Oftalmológicas provocadas por tratamiento de SARS-CoV-2.....	17
<u>4.3.</u>	Sistema ocular vía de contagio SARS-CoV-2.....	17
<u>4.3.1.</u>	Mecanismo de infección por ACE2	18
<u>4.3.2.</u>	Respuesta inflamatoria del sistema ocular.	20
<u>4.4.</u>	Tratamiento para las manifestaciones oftalmológicas por SARS-CoV-2.....	22
<u>4.5.</u>	Medidas de prevención.....	22
<u>4.6.</u>	Estudios que relacionan SARS-CoV-2 con afectaciones oculares.	22
<u>4.6.1.</u>	Relación entre SARS-CoV-2 y conjuntivitis.	24
<u>4.6.2.</u>	Relación SARS-CoV-2 en pacientes con uveítis.	26
<u>5.</u>	CONCLUSION	28
<u>6.</u>	BIBLIOGRAFIA	28

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedades infecciosas.

Las infecciones se definen como la presencia o la multiplicación de microorganismos en los tejidos del huésped, dicho de otra forma sería un proceso causado por la invasión de tejidos, fluidos o cavidades del organismo normalmente estériles por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos (García Palomo et al., 2010). Se puede decir que un proceso infeccioso se da en la interacción de un microorganismo y un macroorganismo como es el caso de los humanos o animales, siempre bajo determinadas condiciones ambientales. La infección dependerá de la cantidad de inóculo y de factores dependientes del huésped, como la respuesta inmunitaria. (García Palomo et al., 2010)

Si esta respuesta es **defensiva**, la relación establecida será como una colonización, es decir, el microorganismo vive y se multiplica pero sin causar daño (comensalismo), en cambio si la respuesta se trata de una infección **clínica o latente**, se basará en la respuesta inmune del huésped. Por último, la respuesta puede dar lugar a una auténtica enfermedad, este será el caso de la **enfermedad infecciosa** en el que dará lugar a la expresión clínica de la infección, con un variado conjunto de signos y síntomas que traducen tanto el daño producido por el microorganismo patógeno como el resultado de la inflamación resultante producida por la respuesta del huésped. (García Palomo et al., 2010)

Podemos clasificar las enfermedades infecciosas en torno a múltiples criterios. Según los principales agentes etiológicos se pueden diferenciar varios grupos que son hongos, protozoos, bacterias y virus.

1.1.1. Enfermedades Infecciosas Bacterianas

Las bacterias son microorganismos unicelulares que se reproducen por fisión binaria. La mayoría son de vida libre, a excepción de algunas que son de vida intracelular obligada. Tienen mecanismos productores de energía y material genético necesarios para su desarrollo y crecimiento. Pertenecen al reino procariota. (Pérez & Mota, 2010)

Las infecciones bacterianas son una de las causas de enfermedades que afecta a un gran número de personas. Estas infecciones puede darse cuando una

bacteria llega a un sitio en el cual normalmente no habita, como es el caso de las infecciones urinarias que en un gran porcentaje afecta a las mujeres y que en casi todos los casos proviene de su microbiota gastrointestinal debido a situaciones como un incorrecto aseo de sus genitales y la consecuencia de una colonización y ascenso de las enterobacterias principalmente hasta la vejiga o el aparato urinario superior. Además se pueden citar otras muchas infecciones bacterianas que afectan por ejemplo a las vías respiratorias.(Pérez & Mota, 2010)

Las bacterias que causan infecciones oculares son:

- De la microbiota ocular: *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* sp, *Propionibacterium* sp, y *Micrococcus*. (Rodríguez Álvarez et al., 2015)
- Del ambiente: *Enterobacter Erogenes*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* *Sphingomonas*, *Bradyrhizobium*, *Aquabacterium*, *Brevundimonas* y *Bacillus*(Rodríguez Álvarez et al., 2015).
- Y aquellas que provienen de los animales: *Francisella tularensis*, *Chlamydia psittaci* y *Leptospira*(Rodríguez Álvarez et al., 2015).

Estas bacterias pueden provocar conjuntivitis, blefaritis, dacriocistitis, endoftalmitis, queratitis y uveítis(Rodríguez Álvarez et al., 2015). Para el tratamiento de estas lo más común son los antibióticos.

1.1.2. Enfermedades Infecciosas Fúngicas

Las infecciones fúngicas o micosis son aquellas producidas por hongos. Estos conforman un reino independiente dentro del marco global de los seres vivos, y sus características fisiológicas hacen que su papel en la naturaleza sea fundamentalmente el de saprofitos o parásitos vegetales. Sólo de manera excepcional, algunas especies poseen capacidad patógena de cara al hombre y, en general, los vertebrados superiores.(Toquero de la Torre F Zarco Rodríguez J Blanco Tarrío E, 2004)

Pueden ser oportunistas o primarias, y según si afectan a muchas áreas del cuerpo o solo un área pueden ser sistémicas o localizadas respectivamente. Las infecciones fúngicas oportunistas más típicas son *Aspergilosis*, *candidiasis* y *mucormicosis*. La frecuencia de las infecciones primarias depende en cierta medida de las áreas geográficas: *histoplasmosis* (Estados Unidos, América central y del sur, África, Asia y Australia), *blastomicosis* (este y centro de

Estados Unidos, África, Canadá), coccidioidomicosis (suroeste y valle central de California, norte de México y América Central y del Sur) y paracoccidioidomicosis (América Central y del Sur)(G.Revankar, 2019).

Los casos en los que se producen infecciones oculares, se debe a la aproximación de algún tipo de agente externo que se acerque al área ocular provocando una infección. En otros casos, aquellas personas que usen lentes de contacto, tienen un mayor porcentaje de infección si no realizan un mantenimiento adecuado de ellas. También puede deberse a la presencia de alguna enfermedad crónica o simplemente que el sistema inmunológico se encuentre debilitado.(Guzman, s. f.)

Una de las infecciones más frecuentes por hongos en los ojos es la queratomicosis, un traumatismo producido en el ojo con algún tipo de vegetal contaminado por hongos. Habitualmente aparecen por una infección por hongos Fusarium, Aspergillus o Candida. Entre los síntomas más frecuentes, se encuentran la fotofobia, dolor, sensación de cuerpo extraño, pus, enrojecimiento de la córnea o úlcera con líneas concéntricas. El tratamiento a seguir se trata con gotas oculares antifúngicas con refuerzo de fármacos antifúngicos orales(Schuster, 2019).

1.1.3. Enfermedades Infecciosas por Protozoarios

Los protozoos constituyen los organismos más primitivos que existen. La mayoría de ellos son unicelulares de tipo eucariota, es decir provistos de un citoplasma que se halla separado del exterior y del núcleo por membranas, plasmática y nuclear, respectivamente. Existen protozoos de vida libre y protozoos parásitos, tanto de animales como de plantas.(SIDRIM, s. f.)

Las enfermedades infecciosas por protozoarios están asociadas a un bajo grado de las condiciones higiénico sanitarias y determinadas condiciones ecológicas. En los países desarrollados, las medidas de salud pública, el control vectorial y la educación sanitaria han permitido el control de la mayoría de las parasitosis, e incluso la erradicación de alguna de ellas. Aunque en los últimos años el interés por estas enfermedades se ha incrementado debido a la inmigración y los viajes fuera de nuestras fronteras. Estos movimientos

demográficos hacen que la parasitosis sea un diagnóstico cada vez más frecuente en nuestro medio.(Pérez-Molina et al., 2010)

En el 85% de los casos, las causas más frecuentes de infecciones por protozoos se deben al mal uso de las lentillas, es decir, incorrecta limpieza, mal almacenamiento de ellas, uso prolongado o nocturno. Aunque también pueden producirse debido a traumatismos corneales. Un ejemplo de dicha infección es la queratitis por *Acanthamoeba*. Es una enfermedad causada por un protozoo de la familia *Acanthamoeba* que se encuentra en el suelo, aire y agua. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran fotofobia, visión borrosa, enrojecimiento, dolor o lagrimeo excesivo(Dr. Prof.Delgado Cidranes, 2018).

1.1.4. Enfermedades Infecciosas Víricas

Los virus son partículas infecciosas de entre 20 y 300nm, están constituidas por un solo ácido nucleico, ADN o ARN, poseen una organización estructural simple y se replican por un mecanismo particular dentro de una célula viva.(Negroni & Inés González, 2018) Son parásitos intracelulares estrictos u obligados porque necesitan la maquinaria metabólica de una célula huésped. Pueden infectar a plantas y animales, también a bacterias, hongos y parásitos.

En cuanto a la composición química de los virus, fundamentalmente están formados por ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) y proteínas. Algunos también contienen lípidos y glúcidos.

Su mecanismo de reproducción se llama réplica o copia, se produce en varias etapas: la adsorción, penetración, descapsidación, expresión y replicación del genoma, maduración y ensamblaje y por último la liberación.(Negroni & Inés González, 2018)

Para clasificar a los virus hay que tener en cuenta en principio el ácido nucleico que poseen, el tamaño, la simetría, la acción patógena que producen y alguna otra característica.

Cuando los virus se replican, en general, ejercen acción sobre la célula hospedadora, esto se conoce como acción citopatogénica. Se puede producir la lisis celular, acción citocídica, o la formación de sincitios o cuerpos de inclusión.

Los virus se transmiten por distintas vías y producen infecciones y enfermedades con distinta evolución y localización.

- Provirus: es el genoma viral que se incorpora al de la célula hospedante.
- Virión: es la partícula viral completa, con capacidad infectante.
- Virus defectivo: no se puede replicar sin la coinfección por otros virus.
- Prión o agente infeccioso no convencional: solo hebras de proteínas, con capacidad de infectar y altamente resistentes a los desinfectantes y métodos de esterilización.
- Bacteriófago: virus bacteriano con simetría binaria. Los bacteriófagos producen lisis bacteriana o estado de lisogenia. En este último caso alteran las propiedades del microorganismo: se trata de un fago lisogénico o atemperado. (Negroni & Inés González, 2018)

Los virus que infectan el sistema ocular con más frecuencia son Herpesvirus y Adenovirus.(Morisse, 1990)

- Herpesvirus: puede provocar Herpes simple o tipo 1, ocasiona queratitis y úlceras corneales, y Herpes Zoster o tipo 2 dando lugar al herpes zóster oftálmico.(Dr.Verges Roger, 2018)
- Adenovirus: dan lugar a enfermedades oculares tales como, conjuntivitis folicular simple, fiebre faringoconjuntival y queratoconjuntivitis epidémica.(Visioncore Clínica oftalmológica en Barcelona, 2019)

El virus que actualmente ha tomado la mayor relevancia es el coronavirus y en concreto el SARS-CoV-2.

1.1.4.1. Coronavirus

Son virus de ARN que surgen periódicamente en diferentes áreas del mundo, causantes de multitud de enfermedades como el resfriado común, enfermedades diarreicas e infecciones respiratorias agudas tanto leves como graves.(Reyes-Gómez et al., 2020)

Estos virus son complicados de cultivar en laboratorio, por lo que son pocos los que se han logrado identificar. El primero de ellos se consiguió aislar en pollos en 1937 por Beaudette y Hudson, más tarde, en 1950 se descubre el causante del resfriado común, el Rinovirus. En 1965 se consiguió reproducir el

primer coronavirus in vitro utilizando cultivos de tejido ciliado embrionario de tráquea humana por Tyrrel y Bynoe. Actualmente se conocen hasta 50 coronavirus con secuencias nucleotídicas parciales de ARN polimerasa dependientes de ARN. (Reyes-Gómez et al., 2020)

Aquellos coronavirus que infectan a los animales pueden evolucionar y transmitirse a las personas (zoonosis) dando lugar a nuevas cepas como es el caso de el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (Asia, febrero 2003), el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (Arabia Saudita, 2012) y el reciente coronavirus COVID-19 (Wuhan China). (Reyes-Gómez et al., 2020)

Pueden clasificarse por su capacidad de replicación del ARN, por su forma, organización del genoma y homología de la secuencia de los nucleótidos. Todos pertenecen al orden de los nidovirales, a la familia Coronaviridae y específicamente a la subfamilia Coronavirinae. Estos a su vez se pueden dividir en cuatro géneros: Alfa Coronavirus, Beta Coronavirus (a, b, c, d), Gamma Coronavirus y Delta Coronavirus. Que pertenezcan a un género u otro dependerá en que el porcentaje de coincidencia sea de un 46% o más en las secuencias de ARN que codifican para esas subunidades. (Imagen 1) (Reyes-Gómez et al., 2020)

Los géneros más estudiados por su importancia, frecuencia y patogenicidad al afectar la salud de los seres humanos son: Alfa Coronavirus (HCOV-229 y HCOV-NL63 causantes del resfriado común y bronquitis) y los Beta Coronavirus (SARS-COV, MERS-COV, COVID-19 responsables de neumonías atípicas graves y HCOV-HKU1 y HCOV-OC43 responsables de infecciones del tracto respiratorio superior) (Imagen 1). Estudios actuales señalan que la mayoría de estos virus tienen como reservorio animal a los murciélagos y recientemente a los pangolines.(Reyes-Gómez et al., 2020)

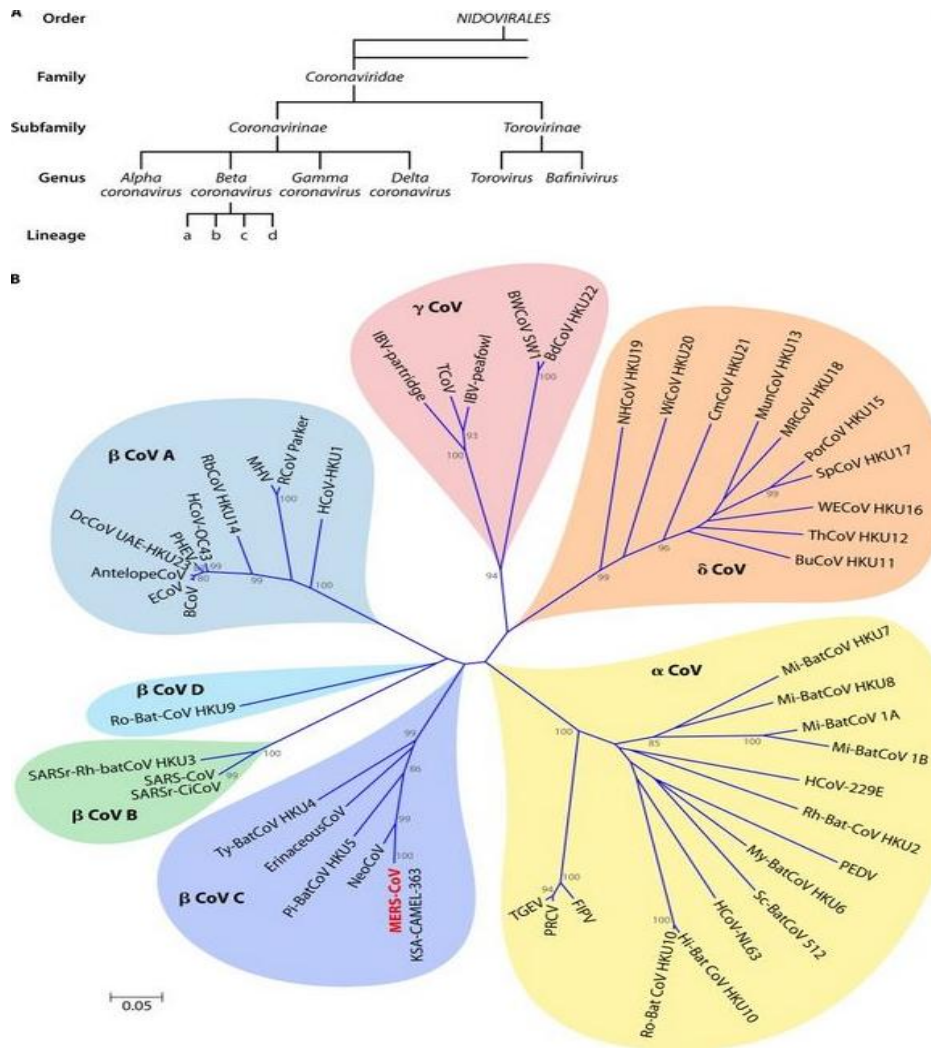


Imagen 1 (árbol filogenético de 50 coronavirus con secuencias nucleotídicas parciales de ARN.)

Un factor que influye en la prevalencia de los distintos coronavirus es la zona geográfica en la que se presente. Además aquellos que afectan al tracto respiratorio superior tienen un patrón estacional obteniéndose una mayor incidencia durante los meses de invierno. Esto permite diferenciarlos de otros virus que causan el resfriado común (rinovirus) en los cuales el periodo de auge en cuanto a su aparición se da en primavera y otoño. La infección de estos virus no consigue producir una respuesta inmunitaria permanente por lo que sería posible la reinfección por el mismo coronavirus en el mismo año. (Reyes-Gómez et al., 2020)

1.1.4.2.COVID-19

En el año 2019 tuvo lugar la aparición de una nueva enfermedad infecciosa en la población de China denominada COVID-19. Comenzó como una neumonía de etiología desconocida donde el foco de contagio lo asociaron a un mercado de animales vivos en la ciudad de Wuhan. Esta enfermedad ha ido tomando relevancia conforme los casos y contagios iban aumentando, provocando así la preocupación y el temor a las autoridades sanitarias.

Desde los primeros días se sospechó que el agente etiológico era un nuevo coronavirus, que poco después fue identificado. Tras la publicación de su secuencia genética, el Coronavirus Study Group lo clasificó como 2019-nCoV, denominándolo (severe acute respiratory síndrome coronavirus 2) (SARS-Cov-2)(Gorbalenya et al., 2020), mientras que la enfermedad pasó a denominarse COVID-19 por la OMS. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró esta epidemia como una emergencia de salud pública de interés internacional.(Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud, 2020)

El 31 de enero y el 9 de febrero de 2020 se dieron los primeros casos de infección en España en La Gomera y Mallorca respectivamente. Actualmente, febrero 2021, la cifra total de contagiados desde el inicio de la pandemia, se eleva a los 2.883.465 de los cuales 60.370 han muerto por dicha enfermedad según los datos del Ministerio de Sanidad.

El COVID-19 es la enfermedad infecciosa provocada por el virus temporal SARS-COV-2 (severe acute respiratory síndrome coronavirus 2).Pertenece al género Beta coronavirus. Su origen se cree que proviene de los pangolines ya que varios estudios comparan el Beta coronavirus aislado de estos animales con la cepa humana actual y poseen una secuencia genómica idéntica en un 99%.(Reyes-Gómez et al., 2020)

Algunos coronavirus como 229E, OC3, NL63 y HKU-1 tienen una muy buena adaptación al ser humano y viajan libremente en la población mundial, sin ningún reservorio conocido. En cambio para MERS-COV, SARS-COV y COVID-19, los cuales tienen sus reservorios en animales, han provocado que surjan mutaciones genéticas del virus, permitiendo así infectar a nuevas especies. Esto provoca una mayor facilidad de recombinación de ARN dando lugar a una elevada capacidad de mutación, desarrollando una mayor agresividad de la infección y la posibilidad de adaptarse para infectar a nuevas especies.(Reyes-Gómez et al., 2020)

En los humanos, el virus puede entrar y replicarse en el interior de las células epiteliales respiratorias debido al contacto de la espícula con sus receptores en la célula diana, permitiendo la entrada de los viriones al citoplasma mediante un proceso de endocitosis. Las células infectadas presentan aspecto vacuolado, dando lugar a cilios dañados y con capacidad de formar sincitio (célula con varios núcleos resultante de la fusión de varias células). Con esto, se provoca la producción de mediadores inflamatorios incrementando las secreciones y dando lugar a la inflamación de la zona originando las manifestaciones clínicas y el grado de insuficiencia respiratoria aguda leve o severa.(Reyes-Gómez et al., 2020)

Aquellos que poseen mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones graves son los adultos mayores con diabetes, afecciones cardíacas, renales, pulmonares e inmunológicas. La patogenicidad dependerá del tejido al que invada y las condiciones clínicas en las que se encuentre la persona previamente a la infección. El virus se transmite a través de fomitas durante el contacto directo sin protección alguna entre infectados y no infectados (al toser, estornudar, al tocar o estrechar la mano de un enfermo o al tocar un objeto o superficie contaminada y luego tocarse los ojos, nariz o boca antes de lavarse las manos).(M. Y. Wang et al., 2020)

El periodo de incubación es de 2 hasta 14 días. Los síntomas más frecuentes de los coronavirus que provocan el resfriado común pueden ser: cefalea, secreción nasal, tos seca, dolor de garganta, fiebre y malestar general. En cambio, para el COVID-19, aunque los síntomas sean similares, pueden llegar a agravarse dando lugar a insuficiencia respiratoria aguda severa con presencia de bronquitis o neumonías atípicas.(Molina-Montoya, 2020)

Se ha detectado SARS-CoV-2 en algunas muestras conjuntivales y en lágrimas de pacientes enfermos de COVID-19, esto da lugar a la posibilidad de que exista una transmisión a través de las secreciones oculares y que los ojos puedan ser una vía de infección a través del contacto con la conjuntiva con aerosoles o con las manos infectadas. (Seah et al., 2020)

A aquellas personas que hayan presentado síntomas clínicos congruentes con la infección, que vengan de una región geográfica con antecedentes de riesgo o que hayan estado en contacto con alguna persona expuesta al virus se les realizará la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Esta es la

prueba más importante para identificar la enfermedad ya que permite obtener in vitro millones de fragmentos de ADN a partir de una sola molécula. Para los pacientes graves que se encuentren en unidad de terapia intensiva, se les tomará la muestra por lavado bronquial o biopsia de pulmón(Reyes-Gómez et al., 2020).

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- Realizar una revisión bibliográfica para actualizar los conocimientos sobre el SARS-CO-2.
- Recoger información para conocer cómo afecta el SARS CO-2 en el ojo humano en pacientes leves y graves que hayan contraído COVID-19.
- Establecer la relación existente entre los síntomas frecuentes de la enfermedad y los signos y síntomas que se encuentren en el ojo humano en pacientes de COVID-19.

3. METODOLOGÍA

Para realizar la revisión sistemática se comienza por una búsqueda general de conceptos que ayuden a la comprensión del trabajo buscando en páginas web y distintas bases de datos. Las palabras claves utilizadas fueron “enfermedades infecciosas”, “enfermedades víricas”, “coronavirus”, “COVID-19”.

Para ampliar estos conceptos, se emplean como principales bases de datos los principales buscadores de la plataforma digital: Google, Google Scholar, Dialnet, Pubmed y Scopus. En ellos, la búsqueda de libros y artículos científicos se ha realizado mediante el empleo de palabras clave como: “Covid-19”, “patologías oculares”, “coronavirus”, “afectaciones oculares”, “SARS CO-2.” También se ha visitado bibliotecas como el CRAI de la Universidad de Sevilla para la revisión de libros impresos. Aunque el acceso a las bibliotecas ha estado limitado durante la pandemia, lo que ha dificultado la revisión bibliográfica en estos establecimientos. Para obtener los artículos utilizados se ha llevado a cabo la combinación de estas palabras, junto con operadores booleanos (“NOT”, “AND”,”OR”). Tanto en Pubmed como en Google Scholar se ha trabajado con descriptores o términos MeSH, como son los siguientes:

- Enfermedades infecciosas : infectious diseases

- Enfermedades víricas: viral diseases
- Coronavirus: coronavirus
- COVID-19: covid-19
- Patologías oculares: eye diseases
- Afectaciones oculares: eye involvements
- SARS CO-2: SARS CO-2

En febrero 2021 se comenzó la búsqueda bibliográfica de artículos y documentos que relacionasen el SARS-CoV-2 con el sistema ocular. Se hizo una recopilación de todos y cada uno de los documentos que mencionaban el tema en cuestión. Posteriormente, se comenzó la realización y estructuración de la introducción del trabajo. En los meses de marzo y abril, se hizo una revisión de los principales conceptos que se necesitan para entender el proyecto y se decidieron los objetivos de la revisión bibliográfica. Más tarde en el mes de mayo, se llevó a cabo la selección de los artículos y documentos necesarios para la realización de los resultados. A medida que se seleccionaba información, se llevó a cabo la discusión en cuanto a los resultados obtenidos. En el mes de junio se llevó a cabo la actualización de información del contenido a medida que iban apareciendo nuevas revisiones bibliográficas. Una vez finalizados los resultados y discusión, se realizó la conclusión y el resumen del estudio en cuestión. La bibliografía se ha ido añadiendo conforme se iba avanzando en el trabajo.

En un principio, se quería realizar un trabajo experimental sobre el estudio en cuestión, pero debido a la situación en la que nos encontramos, ha sido imposible poder acceder a hospitales y servicios especializados para conseguir resultados sobre pacientes que hayan contraído SARS-CoV-2.

3.1.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para acotar el número de documentos, se han excluido aquellos artículos que no permitan el acceso al texto completo. Han sido excluidos también los documentos en los que se emplee otro idioma distinto al español e inglés, y se han acotado los artículos en función de la fecha de publicación, aceptándose los publicados a partir de 2019, es decir, artículos desde hace 3 años aunque se han empleado algunos más antiguos para ampliar la bibliografía. Además, se ha consultado la bibliografía de los propios artículos.

Una vez obtenidos todos los documentos se ha contrastado la información entre ellos teniendo en cuenta los que son más actuales. Debido a que el tema del que se habla en dicho trabajo es tan reciente, los datos y la información cambian y se renuevan continuamente, por lo tanto durante los meses de la realización de dicho trabajo se han ido actualizando y modificando el contenido. Se han revisado entre 80 y 90 documentos, de los cuales, se han utilizado 33. La revisión bibliográfica se comenzó en febrero de 2021.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El COVID-19 provoca en los humanos varios síntomas dependiendo de la gravedad en la que se encuentre el paciente. Dentro de las más comunes se encuentran, fiebre, tos, fatiga, disnea, mialgia y producción de esputo.(Lauer et al., 2020). También puede dar lugar a otras complicaciones como son la neumonía, vasculitis y en muchos de los casos provocar la muerte del paciente.(C. Wang et al., 2020)

4.1. Manifestaciones Oftalmológicas por SARS-CoV-2

En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas se presentan como conjuntivitis virales, se trata de una conjuntivitis inmunomediada, es decir, consiste en un enrojecimiento ocular acompañado de eritrodermia y febrícula. Puede aparecer de forma aislada o asociada a un cuadro sistémico, principalmente pulmonar, antes o después del inicio de los síntomas respiratorios. Puede ser unilateral como bilateral, con frecuencia hay presencia de folículos, y presenta una duración variable de entre 5 y 20 días.(Pérez-Bartolomé & Sánchez-Quirós, 2021)

Aunque la única complicación oftalmológica confirmada por el SARS-CoV-2 publicada hasta la fecha sea la conjuntivitis, se han descrito una serie de casos de parálisis oculomotoras, una posible retinopatía, inflamación del iris, neuritis óptica y retinosis.(Pérez-Bartolomé & Sánchez-Quirós, 2021)

Es difícil establecer la causalidad del virus en todas las manifestaciones oftalmológicas mencionadas, especialmente ante fenómenos protrombóticos o autoinmunes. Además, la alteración tan importante de la epidemiología clínica ha podido generar falsas asociaciones. Esta situación tan excepcional ha llevado

a cabo la publicación de trabajos sin doble revisión para generar información rápidamente, provocando también confusión.

4.2. Manifestaciones Oftalmológicas provocadas por tratamiento de SARS-CoV-2

Es posible que aparezcan signos de patologías oculares con el uso de medicación para el SARS-CoV-2. Es el caso de la hidroxicloroquina, un antipalúdico que también se utiliza para reducir la inflamación en tratamiento de artritis reumatoide y de lupus. La complicación más importante que puede ocasionar es maculopatía, dando lugar a una reducción de la visión, pérdida de la visión de los colores y déficit en el campo visual. También pueden aparecer problemas del enfoque o acomodación e incluso opacificación de la córnea por depósitos.(Dr.Soler Tomás, 2020)

En el caso de los antivirales como el oseltamivir hay una posible asociación con enoftalmo con su administración en gestantes, lopinavir o ritonavir causa hepatopatía e ictericia y la ribavirina que puede producir conjuntivitis. Otros fármacos como fingolimod, genera visión borrosa, dolor ocular y tocilizumab que es un anticuerpo contra la interleucina 6 que produce conjuntivitis.(Shuman-Betancourt & Pérez-Mola, 2020)

4.3. Sistema ocular vía de contagio SARS-CoV-2

En el año 2003 en Toronto, Canadá, la falta de protección ocular fue uno de los factores de riesgo en la transmisión de SARS-CoV desde los pacientes a los sanitarios. Los ojos y las mucosas conjuntivales no obtuvieron la relevancia que deberían, pudiendo ser una potencial ruta de infección e ingreso de virus a las vías respiratorias. (Pérez-Bartolomé & Sánchez-Quirós, 2021)Por ello es importante analizar la relación que hay entre la conjuntiva ocular y la nueva infección viral que es el COVID-19.

Para poder entender como el COVID-19 puede presentar afecciones oculares, hay que explicar una serie de conceptos. La exposición al medio externo de la córnea podría actuar como potencial receptor de la infección del virus. Entre la córnea y la esclerótica se forma el conducto esclerocorneal que se encuentra revestido por el endotelio el cual drena los fluidos de las cámaras de ojo. Esta es otra de las zonas oculares que juegan un papel importante en la inflamación por conjuntivitis. El nuevo coronavirus puede infectar el tracto respiratorio mediante la conjuntiva desde el saco conjuntival y las células

acinares de la glándula lagrimal, conducto naso lagrimal hacia la cavidad nasal, a través de la presencia del receptor ACE2.(Rodríguez Bustos et al., 2021)

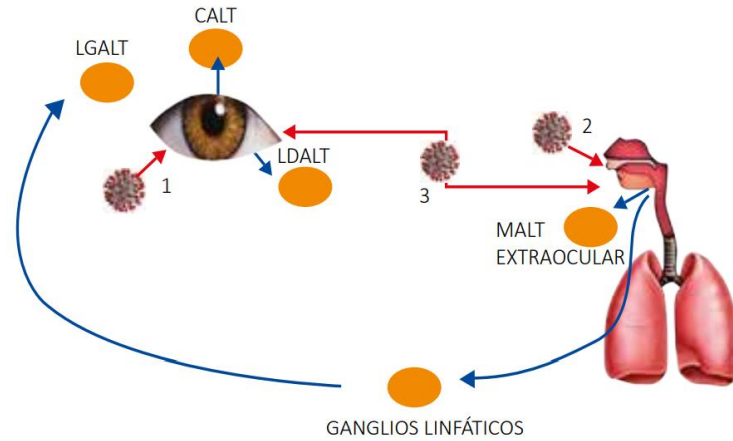


Imagen 2: Ingreso del SARS-CoV-2 mediante inoculación directa.(Acosta-Viera et al., 2020)

En la imagen 2 se está dando lugar el ingreso del virus y la activación del sistema linfático. Las flechas rojas indican el ingreso del SARS-CoV-2:

- 1: ingreso a través de la superficie ocular
- 2: ingreso a través del sistema respiratorio
- 3: ingreso de SARS-CoV-2 compartiendo la vía lacrimonasal.

Las flechas azules indican la activación del sistema inmune después del ingreso del virus. La entrada del SARS-CoV-2 por la vía ocular ocasiona una respuesta inmune por CALT (tejido linfático asociado a la conjuntiva) Y LDALT (tejido linfático asociado al drenaje), mientras que por vía extraocular genera una respuesta por MALT (tejido linfático asociado a la mucosa) extraocular y LGALT (tejido linfático asociado a glándula lagrimal)(Acosta-Viera et al., 2020)

4.3.1. Mecanismo de infección por ACE2

La enzima convertidora de angiotensina (ACE2) toma un papel importante en muchas enfermedades como la hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares donde está disminuida. La ACE2 y la serina

proteasa transmembrana 2, son elementos proteicos importantes en la relación del SARS CoV-2. Por ello, todas aquellas células que lo expresen son una zona de potencial ruta de ingreso del virus.

En las muestras de conjuntiva, limbo y córnea de pacientes confirmados con Covid-19 se encuentra una fuerte reacción positiva al reconocimiento tisular de angiotensina y serina proteasa, sin embargo, en pacientes que se realizaron PCR con conjuntivas sanas no se observó presencia del receptor ACE2. La vía conjuntival no siempre participa en la infección, aunque sí podría asociarse con pacientes más graves. Dichos pacientes tienen probabilidades más altas de presentar sintomatología ocular incluso justo antes de la aparición de los síntomas respiratorios. Aunque exista una baja expresión de ACE2 y sus cofactores en la conjuntiva, esta podría ser una ruta de ingreso de infección hacia el sistema respiratorio, creyendo así que la vía ocular sí es una vía de infección, aunque de baja ocurrencia. (Rodríguez Bustos et al., 2021)

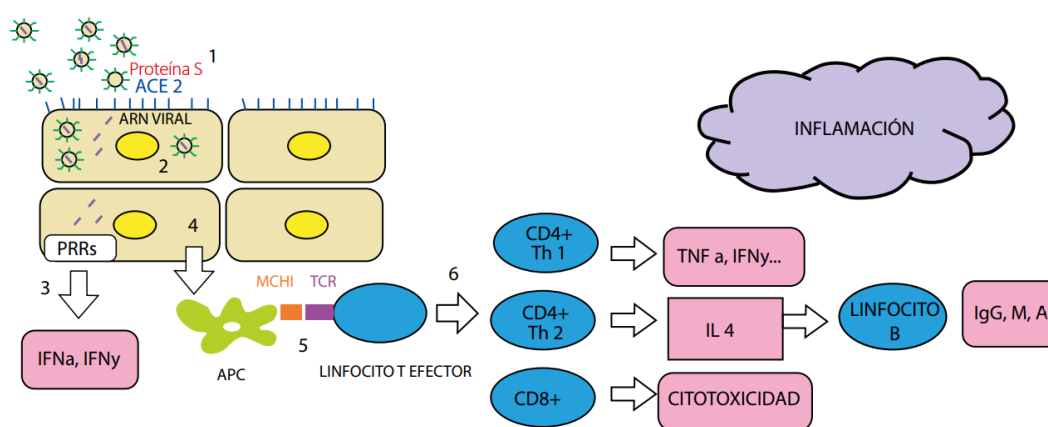


Imagen 3: Respuesta local, mediado por inmunidad innata y luego inmunidad adaptativa.(Acosta-Viera et al., 2020)

En la imagen 3 podemos observar el proceso inflamatorio en la superficie ocular.

- 1: unión del SARS-CoV-2 a través de la proteína 2 (rojo) al receptor ACE2(enzima convertidora de angiotensina) (azul) de la célula del epitelio conjuntival.
- 2: Replicación intracelular del SARS-CoV-2.

- 3: Reconocimiento del ARN viral (morado) mediado por PRRs (receptores de reconocimiento de patrones) (TLR 7, RIG 1, MDAS), produciendo aumento de citocinas entre ellas IFN (interferón) alfa, IFN gamma.
- 4: Se produce activación del APCs (células presentadoras de antígenos).
- 5: APC mediante el MCH I interactúa con TCR (receptor de linfocitos) de linfocitos T efectores.
- 6: Aumento de linfocitos CD4+, CD8+, que van a llevar al aumento de interleucinas inflamatorias, síntesis de anticuerpos y citotoxicidad. (Acosta-Viera et al., 2020)

4.3.2. Respuesta inflamatoria del sistema ocular.

La conjuntiva se encarga de mantener la integridad del ojo y es la primera capa que muestra cambios ante cualquier agresión externa. La conjuntiva bulbar presenta epitelio escamoso estratificado no queratinizado adherido a una fina membrana basal, que se encuentra en contacto directo con el medio, provocando su interacción con alérgenos y patógenos. Las conexiones intercelulares del epitelio conjuntival son la primera línea de defensa contra estos agentes. (Guerra Almaguer, 2020)

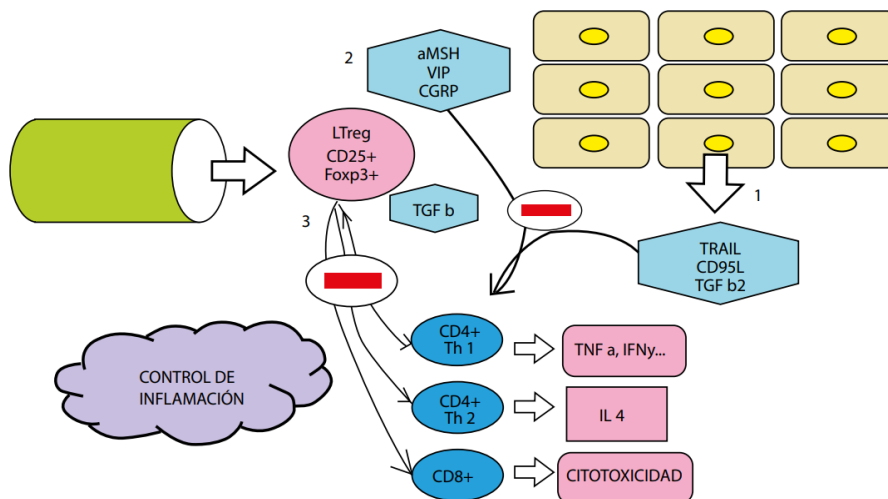


Imagen 4: Regulación actividad inflamatoria autolimitada. (Acosta-Viera et al., 2020)

En la imagen anterior, da lugar a la regulación de inflamación por el privilegio inmune ocular. Este control se da lugar por diversos factores:

- 1: Expresión en la conjuntiva de ligandos de muerte: TRAIL, CD95L, TGF β 2.
- 2: Secreción de neuropéptidos inhibitorios: α -MSH, VIP, CGRP.
- 3: Producción en los órganos linfoides de LTreg: CD25+Foxp3+, quienes además aumentan TGF β .(Acosta-Viera et al., 2020)

La conjuntivitis es la inflamación del tejido conjuntival causada por virus, bacterias y alérgenos. Los receptores del epitelio conjuntival pueden infectarse a través del ojo y el virus puede unirse a él. En algunos casos se ha detectado la presencia del virus SARS-CoV-2 en la lágrima de pacientes con COVID-19. También se ha observado conjuntivitis inespecífica en el 0,8% al 1% de los casos y se considera una de las manifestaciones de la enfermedad. (Guerra Almaguer, 2020)

Si se compara con otros coronavirus, en concreto SARS-CoV-1 y MERS-CoV, que son aquellos que producen el síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio del Medio Oriente respectivamente, se hallaron en las secreciones lagrimales, células conjuntivales y corneales pero no la conjuntivitis en humanos. El genoma del SARS-CoV-2 tiene una similitud de un 75-80% al SARS-Cov-1 y un 40% al MERS, por lo que sería lógico esperar un resultado de infección ocular similar.(Pérez-Bartolomé & Sánchez-Quirós, 2020)

No se conoce la carga viral real que tiene una persona infectada en la lágrima ni la cantidad de virus que es necesario en la superficie ocular para que haya infección.

El SARS-CoV-2 puede provocar dos tipos de conjuntivitis, una de ellas está provocada por la exposición directa al patógeno y que es positiva en la toma de muestra y la realización de la PCR, sin embargo, existen pacientes con diagnóstico de COVID-19 pero en sus lágrimas no aparece coronavirus y presentan un cuadro de conjuntivitis. En este caso no se trata de una conjuntivitis vírica como tal, sino que es parte de la inflamación general que sufren los pacientes graves tras una respuesta inmune exagerada. La conjuntivitis forma parte del cuadro clínico de COVID-19 e incluso puede ser el primer síntoma en el 20% de los pacientes, aunque otras estimaciones no pasan del 3%. El paciente refiere la sensación de cuerpo extraño, ojo rojo y lagrimeo.(Guerra Almaguer, 2020)

4.4. Tratamiento para las manifestaciones oftalmológicas por SARS-CoV-2

En una entrevista a Amparo Carrero, una especialista en Oftalmología del Hospital Vithas Madrid Arturo Soria, informó que no hay un tratamiento en concreto para los casos de conjuntivitis asociada a SARS-CoV-2. Añadió que las medidas higiénicas son fundamentales, así como algún antiinflamatorio tópico suave y lubricantes oculares. En algunos casos se trata con antibiótico en gotas para evitar la sobreinfección bacteriana (Callejero Mora, 2020).

El ojo debe estar siempre lo más limpio posible, ya que en las lágrimas de estos hay partículas virales. Esta higiene se realiza con suero fisiológico y gasas, sin frotar (Callejero Mora, 2020).

4.5. Medidas de prevención.

Para aquellos profesionales que trabajan directamente el sistema ocular, deben tomar ciertas medidas de prevención ya que pacientes con conjuntivitis por SARS-CoV-2 pueden ser vía de contagio del virus. Es fundamental el uso de mascarillas, guantes, protección ocular, así como la limpieza de todos los aparatos de exploración oftalmológica entre un paciente y otro, el cambio de guantes y el lavado anterior y posterior a la exploración (Callejero Mora, 2020).

Como norma general, es fundamental no compartir toallas ni sábanas y cambiarlas y lavarlas a diario. Se recomienda, en la medida de lo posible, no usar lentes de contacto y en este tiempo utilizar gafas con corrección óptica para evitar contagios por manipulación y disminuir la irritación ocular producida (Callejero Mora, 2020).

4.6. Estudios que relacionan SARS-CoV-2 con afectaciones oculares.

La primera referencia sobre conjuntivitis por SARS-CoV-2 se obtuvo en una carta publicada en la revista *The Lancet*. (Lu et al., 2020) En ella se muestra un cuadro de hiperemia ocular unilateral de un experto neumólogo el cual no llevaba gafas protectoras. Dicho síntomas se obtuvieron días después de visitar un hospital en Wuhan. Más tarde desarrolló una neumonía y a partir de este, se publicaron muchos casos clínicos, la mayoría de origen chino. En todos la prevalencia de la infección ocular fue baja.

Un ejemplo de los estudios nombrados se realizó con 534 pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19 en el hospital de cabina móvil del Valle Óptico y el hospital Tongji, de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong en Wuhan, China, entre febrero y marzo de 2020, mostraron que las manifestaciones oculares de estos pacientes aún deben aclararse. Los tres principales síntomas reportados fueron ojo seco, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño.(Molina-Montoya, 2020)

De los 534 pacientes, obtuvieron congestión conjuntival en 25 casos, secreción en 52, sensación de cuerpo extraño en 63, visión borrosa en 63, ojo seco en 112, picazón en 53, fotofobia en 15 y lagrimeo en 55. La incidencia de congestión conjuntival fue de 4,68%. Algunos pacientes que participaron tenían antecedentes de enfermedades oculares, entre las que las 5 principales eran(Molina-Montoya, 2020):

- Conjuntivitis: 33 individuos (6,18%)
- Ojo seco: 24 individuos (4,49%)
- Queratitis: 14 individuos (2,62%)
- Catarata: 9 individuos (1,69%)
- Retinopatía diabética: 5 individuos (0,94%)

En otras investigaciones y estudios realizados con pacientes de COVID-19 se reportaron los siguientes datos:

- Febrero 2020, por Journal of Medical Virology. De los 30 pacientes del estudio sólo 1 tenía conjuntivitis y presencia del virus.(Xia et al., 2020)
- En el estudio publicado en New England Journal of Medicine, de 1099 pacientes confirmados en laboratorios en 30 hospitales de China, solo 9 presentaron congestión conjuntival (0,8%)(Alshukry et al., 2020)
- En la revista JAMA Ophthalmology se publicó un estudio donde de los 28 pacientes confirmados, solo 2 presentaron resultados positivos de COVID-19 en su conjuntiva a pesar de que 12 tuvieron manifestaciones oculares de un cuadro de conjuntivitis acompañado de hiperemia conjuntival quemosis epifora o secreciones oculares. (Wu et al., 2020)
- En una serie retrospectiva de 67 pacientes(Zhou et al., 2020), no se registró ninguna conjuntivitis. Aunque sí hubo un caso de exudado conjuntival positivo.

- En otro estudio de 17 pacientes enfermos de COVID-19 confirmados, en ninguno se halló SARS-CoV-2 en la conjuntiva, pese a que uno de ellos desarrollase enrojecimiento ocular unilateral.

4.6.1. Relación entre SARS-CoV-2 y conjuntivitis.

A continuación se recogen los principales estudios clínicos en los que se evaluó la conjuntivitis en pacientes COVID.

POBLACIÓN	Nº PACIENTES	Nº VARONES (%)	EDAD MEDIA	Nº PACIENTES SIGNOS CONJUNTIVITIS (%)	Nº PACIENTES PCR SARS-CoV-2 EN LAGRIMA (%)	TIPO DE ESTUDIO
Wuhan, China	1099	638 (58,1)	47 (mediana)	9 (0,08)	NP	Transversal (reclutamiento o retrospectivo)
Shangai, China	534	NP	40	25 (4,68)	NP	Transversal (reclutamiento o retrospectivo)
Hangzhou, China	30	21(70)	54,5	1 (3,3)	1	Transversal (reclutamiento o prospectivo)
Wuhan, China	67	25 (37,3)	35,7	0 (0)	1 (1,49)	Transversal (reclutamiento o retrospectivo)

Singapur	17	NP	NP	1 (5,8)	0 (0)	Longitudinal (reclutamiento o prospectivo)
Wuhan, China	102	48 (47)	57,63	2 (3,47)	1 (0,98)	Transversal (reclutamiento o prospectivo)
Yichang, China	38	25(66)	65,8 (mediana)	12 (31,57)	2 (5,26)	Transversal (reclutamiento o retrospectivo)
Hangzhou, China	56	31 (5,4)	48	6 (11)	NP	Longitudinal (reclutamiento o prospectivo)
Shenyang, China	14	7(50)	48	1 (7,14)	0 (0)	Transversal (reclutamiento o prospectivo)
Shangai, China	114	52 (46)	61,4	0 (0)	0 (0)	Transversal (reclutamiento o prospectivo)

Tabla 1 (principales estudios sobre conjuntivitis en pacientes COVID)

En un artículo publicado por Zulvikar Syambani Ulhaq y Gita Vita Soraya(Ulhaq & Soraya, 2020)recogieron la mayoría de estudios nombrados (tabla 1) y concluyeron que la prevalencia de conjuntivitis en pacientes con SARS-CoV-2 es muy baja, donde la PCR del exudado lagrimal es muy poco sensible aunque muy específica. También concluyeron que la conjuntivitis puede estar asociada a casos más graves de la enfermedad.(Pérez-Bartolomé & Sánchez-Quirós, 2020)

La baja sensibilidad de la PCR en el exudado lagrimal puede estar causada por una serie de factores. En primer lugar una menor carga viral dando lugar a una menor capacidad para conseguir una muestra representativa, la toma de muestras en diferentes horas del día o el empleo de diferentes técnicas de diagnósticos con sensibilidades y especificidades diferentes. Además la definición de conjuntivitis no es totalmente unánime ya que en algunos casos solo se produce una leve hiperemia ocular mientras que en otros hay un cuadro infeccioso claro.(Pérez-Bartolomé & Sánchez-Quirós, 2020)

Se ha podido aislar el virus en las secreciones lagrimales de pacientes que no presentaban conjuntivitis, y el riesgo de contagio por vía ocular de estas personas era mínimo debido a que la carga viral es mucho menor. Aunque esto sea así, debido al desconocimiento del avance de la infección y a la novedad del virus, la mayoría de autores de estudios y artículos, recomiendan el uso de gafas protectoras en la práctica clínica. (Pérez-Bartolomé & Sánchez-Quirós, 2020)

En cuanto al tratamiento para las manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2, no existe uno específico, además la bibliografía en cuanto al tema es escasa. Entre los artículos y estudios encontrados, es importante mencionar aquellos que utilizaron colirio de ribavirina, 4 veces al día durante 6 días, dando lugar a una remisión completa de los síntomas oculares al quinto día del tratamiento.(Chen et al., 2020)

4.6.2. Relación SARS-CoV-2 en pacientes con uveítis.

La Sociedad Española de Medicina Interna por medio del Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes, realizó un estudio para conocer las características que el SARS-CoV-2 provocaba en pacientes con uveítis asociada a enfermedades autoinmunes (EAS). (Fanlo et al., 2021)

El objetivo principal de este estudio se basó en conocer la cantidad de pacientes con uveítis asociada EAS que podrían haberse contagiado del virus, las características del COVID-19 en dichos pacientes, grado de inmunosupresión y realización de test diagnósticos mediante una encuesta telemática dirigida especialmente a distintas asociaciones con enfermedades autoinmunes y uveítis. (Fanlo et al., 2021)

Participaron un total de 2.789 pacientes de los cuales 28 tenían un diagnóstico de uveítis asociada a una EAS.(Fanlo et al., 2021)

De todos ellos, el 46% estaban recibiendo tratamiento con corticoides, el 25% hidroxiclороquina, con respecto a los inmunosupresores, el 18% había recibido azatioprina, 7% micofenolato mofetilo, 7% ciclosporina, 4% tacrolimus, 4% metotrexato, 4% leflunomida y 4% ciclofosfamida.(Fanlo et al., 2021)

En cuanto a la infección por el virus, 14(50%) refirieron síntomas compatibles con SARS-CoV-2. Los síntomas más frecuentes fueron: tos (9 pacientes), diarrea (7 pacientes), fiebre o febrícula (3 pacientes). Entre todos los pacientes, 14 desconocían haber tenido contacto previo con pacientes con síntomas, 12 pacientes no habían tenido contacto previo y los dos restantes sí habían tenido contacto previo. Se les realizó RT-PCR y uno de ellos dio positivo. Fue una mujer de 50 años con cuadro de uveítis asociada a sarcoidosis en tratamiento con hidroxiclороquina, prednisona y micofenolato mofetilo. Presentó un cuadro de fiebre con más de 38°C, tos disnea, diarrea y astenia que precisó ingreso hospitalario.(Fanlo et al., 2021)

En este artículo, se mencionó un estudio en el que creían que hasta 1/3 de los pacientes con COVID-19 sufrían alteraciones oculares y que se encontraban frecuentemente en los pacientes que presentaban un cuadro de la enfermedad más grave. Alguno de los pacientes de este estudio respondieron al tratamiento esteroideo tópico y se postuló que la inflamación ocular podría formar parte del síndrome de liberación de citoquinas.(Fanlo et al., 2021)

Uno de los datos más curiosos aquí recogidos fue mencionar que paradójicamente, la inmunosupresión podría ser considerada como un factor de protección o incluso como parte del tratamiento de una uveítis secundaria al cuadro de infección de SARS-CoV-2. (Fanlo et al., 2021)

Al ser el primer estudio que relacionaba la uveítis con el SARS-CoV-2, carece de mucha información. Una de las limitaciones de éste fue desconocer el tipo de uveítis según la localización que presentaban los pacientes. Tampoco se contaba con un grupo control de pacientes sin EAS y la RT-PCR del frotis nasofaríngeo ya que solo se realizó a dos pacientes.(Fanlo et al., 2021)

Al final la conclusión que llevó a cabo La Sociedad Española de Medicina Interna, se basó en la necesidad de precisar más estudios en pacientes

con uveítis en tratamiento inmunosupresor para evaluar el riesgo de infección por SARS-CoV-2. (Fanlo et al., 2021)

5. CONCLUSION

- 1- El SARS-CoV-2 afecta al sistema ocular. La afección principal ha sido la inflamación de la conjuntiva (conjuntivitis vírica) aproximadamente en un 11,6 % de los casos.
- 2- El sistema ocular puede ser una vía de contagio del SARS-CoV-2, debido a los receptores ACE2 presentes en la conjuntiva. Aunque no hay evidencias de la cantidad de virus que se encuentra en la lágrima ni como de contagioso puede ser.
- 3- Se han dado casos aislados de otras afecciones oculares, pero no hay evidencias científicas para que puedan relacionarse con SARS-CoV-2, como son las parálisis oculomotoras, posible retinopatía, inflamación del iris, neuritis óptica y retinosis.
- 4- Muchas de las patologías oculares que aparecen durante la enfermedad, se debe al tratamiento que ésta requiere, dando lugar a multitud de afecciones oculares: maculopatía, enoftalmo, ictericia, problemas en el enfoque o visión borrosa entre otros.
- 5- La falta de trabajos científicos hace necesario una profundización en el estudio del ojo como vector de contagio del SARS-CoV-2, las complicaciones oculares, su tratamiento y los métodos de prevención necesarios para lidiar y prevenir cualquier complicación.

6. BIBLIOGRAFIA

- Acosta-Viera, A., Arellano-Caro, K., Norabuena-Mautino, F., Aldave-Becerra, J., Hilario-Vargas, J., & Quesquen-Ramirez, L. (2020). COVID-19 y oftalmología: rol del sistema inmunitario. *Anales de la Facultad de Medicina*, 81(2). <https://doi.org/10.15381/anales.v81i2.17807>[13/06/2021]
- Alshukry, A., Ali, H., Ali, Y., Al-Taweel, T., Abu-Farha, M., AbuBaker, J., Devarajan, S., Dashti, A. A., Bandar, A., Taleb, H., Bader, A. Al, Aly, N. Y., Al-Ozairi, E., Al-Mulla, F., & Abbas, M. B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Kuwait. *PLoS ONE*, 15(11 November),

e0242768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242768>[13/06/2021]

Callejero Mora, A. (2020). *Cómo se aborda la conjuntivitis por Covid-19*. Hospital Vithas Madrid Arturo Soria. <https://cuidateplus.marca.com/bienestar/2020/05/24/como-aborda-conjuntivitis-covid-19-173495.html>[21/06/2021]

Chen, L., Liu, M., Zhang, Z., Qiao, K., Huang, T., Chen, M., Xin, N., Huang, Z., Liu, L., Zhang, G., & Wang, J. (2020). Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *British Journal of Ophthalmology*, 0, 1-4. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>[10/06/2021]

Delgado Cidranes, E. (2018). *Queratitis acanthamoeba: causas, síntomas, tratamiento, prevención - Dolor*. Delgado Cidranes. <https://dolor-drdelgadocidranes.com/queratitis-acanthamoeba/>[23/06/2021]

Soler Tomás, J. . (2020). *COVID-19 y sus consecuencias oftalmológicas / Oftalnova*. Oftalnova, Clínica oftalmologica. <https://www.oftalnova.com/covid-19-y-sus-consecuencias-oftalmologicas/>[11/06/2021]

Verges Roger, C. (2018). *▷ HERPES en el ojo: causas, duración y tratamiento - Área Oftalmológica*. Hospital Universitari Dexeus. <https://areaoftalmologica.com/blog/salud-ocular/herpes-en-el-ojo-causas-duracion-y-tratamiento/>[11/06/2021]

Fanlo, P., Espinosa, G., Adán, A., Arnáez, R., Fonollosa, A., Heras, H., Oteiza, J., del Carmelo Gracia Tello, B., Comet, L. S., & Pallarés, L. (2021). Impact of novel coronavirus infection in patients with uveitis associated with an autoimmune disease: result of the COVID-19-GEAS patient survey. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.12.011>[13/06/2021]

G.Revankar, S. (2019). *Introducción a las infecciones por hongos - Infecciones - Manuale Merck versión para el público general*. Wayne State University School of Medicine. <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/infecciones/infecciones-por-hongos-infecciones-fungicas,-micosis/introducción-a-las-infecciones-por-hongos>[22/06/2021]

García Palomo, J. D., Agüero Balbín, J., Parra Blanco, J. A., & Santos Benito, M. F.

- (2010). Infectious diseases: Concept, classification, general and specific aspects of infections. Criteria for infectious disease suspicion. Complementary diagnostic tests. Indication criteria. *Medicine*, 10(49), 3251-3264. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(10\)70027-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70027-5)[20/05/2021]
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L., Samborskiy, D., Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>[20/05/2021]
- Guerra Almaguer, M. (2020). Ophthalmological manifestations of COVID-19. *Revista Académica de Oftalmología*, 33(2), 1-9.
- Guzman, A. (s. f.). *Hongos en los ojos: causas y prevención*. quessalud. Recuperado 7 de junio de 2021, de <https://quesalud.com/hongos-ojos-causas-prevencion/>[23/06/2021]
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577-582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>[30/06/2021]
- Lu, C. wei, Liu, X. fen, & Jia, Z. fang. (2020). 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. En *The Lancet* (Vol. 395, Número 10224, p. e39). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)
- Molina-Montoya, N. P. (2020). Manifestaciones oculares del COVID-19. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 18(1), 7-10. <https://doi.org/10.19052/sv.vol18.iss1.1> [20/04/2021]
- Morisse, J. P. (1990). Infecciones virales del conejo. *Health Science Descriptor*, 55-56.
- Negrón, M., & Inés González, M. (2018). Virus: Generalidades. *Microbiología Estomatológica Parte I*.

- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (2020). *La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia*. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia> [11/06/2021]
- Pérez-Bartolomé, F., & Sánchez-Quirós, J. (2020). *Manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2: Revisión de la literatura | Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Sociedad Española de Oftalmología. <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-avance-resumen-manifestaciones-oftalmologicas-del-sars-cov-2-revision-S0365669120303166>[11/06/2021]
- Pérez-Bartolomé, F., Sánchez-Quirós, J. (2021). Ocular manifestations of SARS-CoV-2: Literature review. En *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* (Vol. 96, Número 1, pp. 32-40). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.07.020>[10/06/2021]
- Pérez-Molina, J. A., Díaz-Menéndez, M., Pérez-Ayala, A., Ferrere, F., Monje, B., Norman, F., López-Vélez, R. (2010). Tratamiento de las enfermedades causadas por parásitos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(1), 44-59. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.11.003>[09/06/2021]
- Pérez, M., Mota, M. (2010). Morfología y estructura bacteriana. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 49, 1-9.
- Reyes-Gómez, U., Comas-García, A., Reyes-Hernández, K. L., & López-Cruz, G. (2020). Luévanos-Velázquez A. En *Hernández-Lira I* (Número 1). De Lara-Huerta J.
- Rodríguez Álvarez, M. F., Tavera, M., & Acosta, L. (2015). Bacterias oportunistas involucradas en infecciones oculares. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 13(2), 73-84. <https://doi.org/10.19052/sv.3641>[23/06/2021]
- Rodríguez Bustos, H., Vásquez Rojas, M., Gutiérrez Morales, P., Vargas Lara, Y., Vieytas, P., Arriaza Onel, C., & Espinoza-Navarro, O. (2021). Susceptibilidad de las Mucosas Oculares al SARS COV-2: Bioseguridad Sanitaria Susceptibility of Eye Mucosa to SARS CoV-2: Sanitary Biosecurity. En *Int. J. Morphol* (Vol. 39,

Número 1). [20/04/2021]

- Schuster, M. (2019). *Acromatopsia: Síntomas, causas y cómo tratar la enfermedad*. lavanguardia. <https://www.lavanguardia.com/vida/salud/enfermedades-infecciosas/20190802/463811588502/queratomicosis-queratitis-infeccion-fungica-hongos-fusarium-aspergillus-candida-dolor-en-el-ojo.html>[22/06/2021]
- Seah, I. Y. J., Anderson, D. E., Kang, A. E. Z., Wang, L., Rao, P., Young, B. E., Lye, D. C., & Agrawal, R. (2020). Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*, *127*(7), 977-979. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>[22/06/2021]
- Shuman-Betancourt, I., & Pérez-Mola, K. (2020). La COVID-19 y sus consecuencias en el sistema ocular. *Revista Información Científica*, *99*.
- SIDRIM. (s. f.). Generalidades de Protozoos. En *Micología Médica a Luz de Autores Contemporáneos* (pp. 8; 99-117).
- Toquero de la Torre F Zarco Rodríguez J Blanco Tarrío E. (2004). Atención Primaria de Calidad. *organización medica colegial de España*.
- Ulhaq, Z. S., & Soraya, G. V. (2020). The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. En *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* (Vol. 258, Número 6, pp. 1351-1352). <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04695-8>
- Visioncore Clínica oftalmológica en Barcelona. (2019). *Conjuntivitis por adenovirus*. Vision Core Clínica Oftalmológica. <https://visioncore.es/conjuntivitis-por-adenovirus/>[11/06/2021]
- Wang, C., Zhang, H., Zhou, M., Cheng, Y., Ye, L., Chen, J., Wang, M., & Feng, Z. (2020). Prognosis of COVID-19 in patients with vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. En *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* (Vol. 24, Número 19, pp. 10279-10285). Verduci Editore s.r.l. https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23252[11/06/2021]
- Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development.

En *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 10).
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>[13/06/2021]

Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*, 138(5), 575-578.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>[13/06/2021]

Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 589-594.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25725>[13/06/2021]

Zhou, Y., Zeng, Y., Tong, Y., & Chen, C. (2020). Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv*, 2020.02.11.20021956.
<https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>[10/06/2021]