



TRABAJO FIN DE GRADO

PAULA RUIZ SANTOS

IMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS DE LA COVID-19



Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



Implicaciones oftalmológicas de la COVID-19

Trabajo de Fin de Grado. Revisión bibliográfica.

Grado en Óptica y Optometría

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Autora: Paula Ruiz Santos

Tutoras: Salvadora Navarro de la Torre y Eloísa Pajuelo Domínguez

Departamento de Microbiología y Parasitología

Sevilla, julio de 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized letters 'P', 'R', and 'S' intertwined.

Firmado por Paula Ruiz Santos
DNI: 45875822-E
A 13/6/2021

Índice

Resumen	3
1. Introducción.....	4
1.1. Historia del SARS-CoV-2.....	4
1.2. Familia <i>Coronaviridae</i>	5
1.3. Estructura del SARS-CoV-2.....	6
1.4. Ciclo de multiplicación del SARS-CoV-2	7
1.5. Manifestaciones clínicas	9
2. Objetivos	9
3. Metodología.....	9
4. Resultados y discusión	12
4.1. Enfermedades, sintomatología y epidemiología	12
4.2. Vías de transmisión	18
4.3. Tratamientos.....	22
4.4. Efectos secundarios de la pandemia o consecuencias indirectas	23
4.5. Perspectivas futuras.....	26
5. Conclusiones	26
Bibliografía	27

RESUMEN

En diciembre de 2019 surgió un nuevo betacoronavirus, posiblemente descendente del murciélago, que ha cambiado la forma de vida de las personas en todo el mundo y que deja cada día más fallecidos debido a su rápida transmisión por su proteína en espiga, que forma homotrimeros para unirse con mayor facilidad a la célula hospedadora. El SARS-CoV-2 no sólo provoca neumonía, si no también afecciones a nivel renal, cardiovascular o digestivas y/o secuelas de cualquier índole.

En esta revisión bibliográfica se han recopilado las implicaciones que produce la COVID-19 a nivel oftalmológico de manera precisa, así como la posible vía de contagio que supone la superficie ocular o los efectos indirectos que ha dejado la pandemia en una parte importante de la población, para así ofrecer información acerca de esta patología aún por descubrir.

Las afecciones más comunes que produce en el ojo la COVID-19 son la conjuntivitis, queratitis y epiescleritis, entre otras, y los síntomas más comunes son sensación de cuerpo extraño, hiperemia y lagrimeo. La incidencia de los infectados por COVID-19 que desarrollan afecciones oculares es del 10%, afectando más notablemente a la población masculina mayor de 70 años, sobre todo a los que padecen patologías previas a la infección por SARS-CoV-2. En cuanto a la enfermedad de Kawasaki, se ha demostrado que está solapada con la COVID-19 en algunos casos, provocando inyección conjuntival en el ojo. En la mayoría de los casos, no hay un tratamiento establecido para estas complicaciones, pero sí se ha mostrado efectividad en bastantes casos con la administración de corticosteroides. Asimismo, tanto la enfermedad en sí misma como el confinamiento domiciliario para evitar los contagios han dejado secuelas, tanto en la salud individual (retinopatía diabética, pupila de Adie) como colectiva (disminución de consultas oftalmológicas) de las personas.

En cualquier caso, con las investigaciones venideras y publicación de casos por parte de los profesionales de la salud ocular se seguirán descubriendo más implicaciones del SARS-CoV-2 a nivel oftalmológico aún ignotas.

Palabras clave: “ojo”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “enfermedad”, “ocular”.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Historia del SARS-CoV-2

En diciembre de 2019, la OMS fue informada sobre un brote de neumonía en Wuhan (China) con una etiología que no fue identificada. Más tarde, el 30 de enero de 2020, la epidemia por el coronavirus del síndrome agudo respiratorio 2 (SARS-CoV-2) fue declarada una emergencia de salud pública a nivel internacional e identificada como una pandemia el 11 de marzo de 2020.

Tras la aparición de las cepas SARS-CoV (causante del síndrome agudo respiratorio severo) y MERS-CoV (coronavirus del síndrome de Oriente Medio), el SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus zoonótico del siglo XXI.

Los resultados de varios estudios indican que existe una relación muy estrecha entre el SARS-CoV-2 y la cepa SARS de murciélago con un parecido de un 96% (1,2). Esto sugiere que el SARS-CoV-2 podría tener su origen en este animal nocturno y que el virus antes mencionado podría haber evolucionado naturalmente a partir del coronavirus de murciélago RaTG13 (1–3).

En la figura 1 aparecen los acontecimientos más importantes desde que el virus apareció en nuestras vidas el 31 de diciembre de 2019, día que se notificaron unos inusuales casos de neumonía en China, hasta el 12 de julio de 2020, fecha en la que se confirmó la muerte de más de 560.000 personas y más de 12.700.000 contagios debidos a la COVID-19, cifras que actualmente siguen aumentando (3).

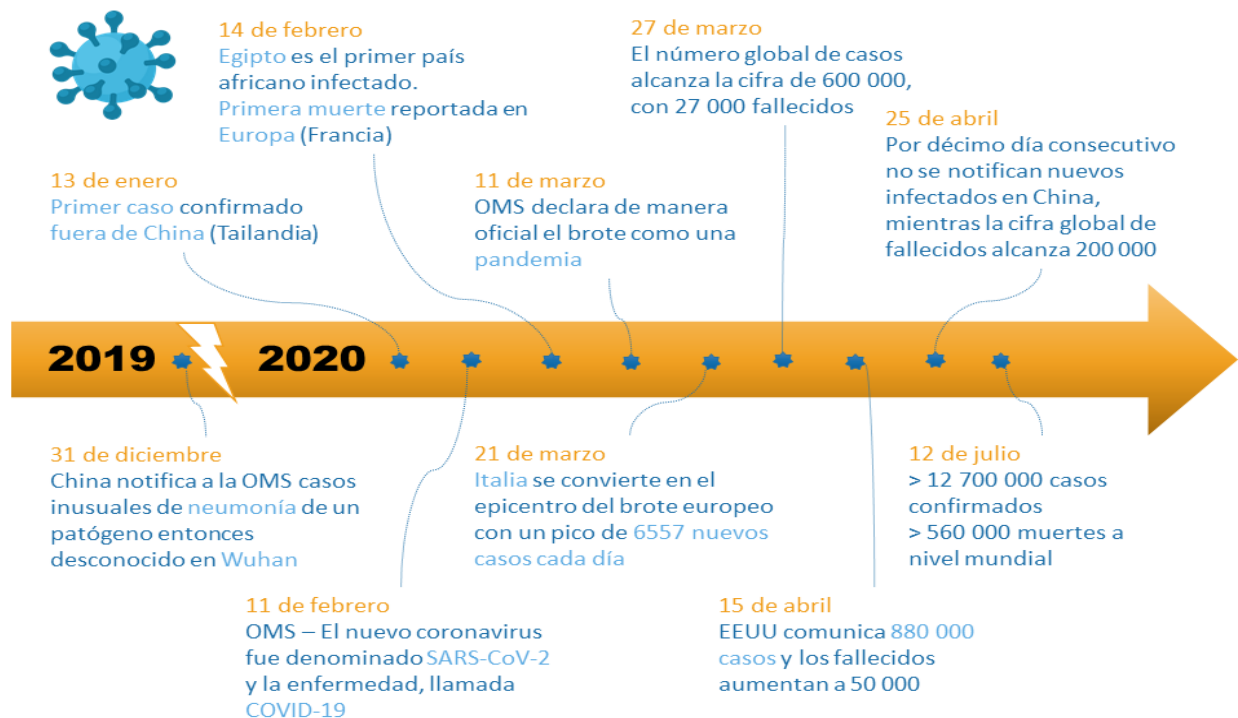


Figura 1. Cronología de la pandemia por COVID-19 a nivel mundial. Elaboración propia basada en (3).

Un año después, a día 1 de marzo de 2021, la OMS lleva notificados 113.695.296 casos confirmados y 2.526.007 fallecimientos a causa de este virus, que en la figura 2 se dividen por regiones, siendo América el continente que más casos positivos por COVID-19 acumula, seguido de Europa (4).

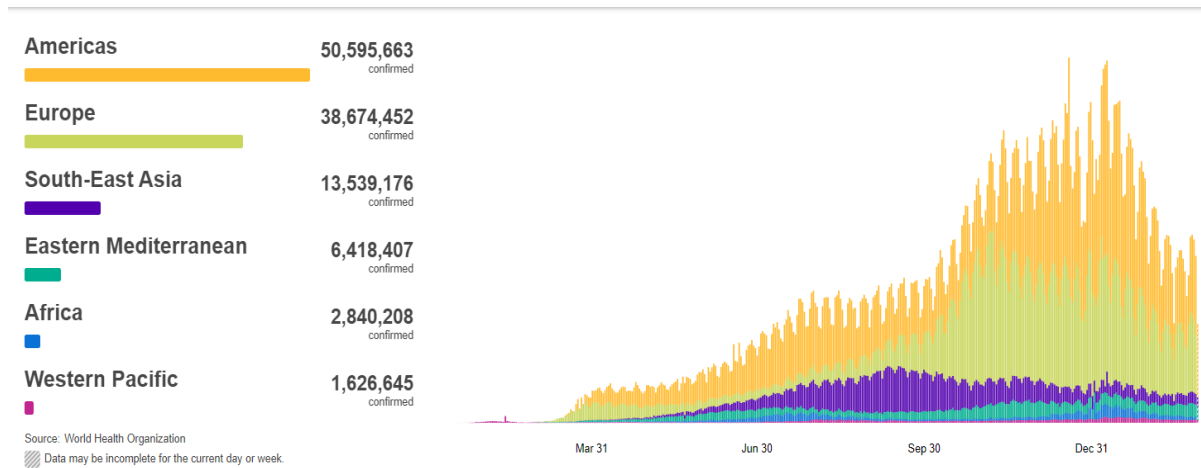


Figura 2. Situación de la COVID-19 según la OMS por zonas a día 1 de marzo de 2021 (4).

1.2. Familia *Coronaviridae*

La familia *Coronaviridae* es un grupo monofilético perteneciente al orden de los *Nidovirales*, que se caracterizan por poseer un genoma de ARN monocatenario de cadena envuelta en sentido positivo que mide entre 27 y 32 kb (más extensa que cualquier otro virus de ARN). Dentro de la familia *Coronaviridae* se pueden distinguir cuatro géneros: *Alfa*, *Beta*, *Gamma* y *Deltacoronavirus* (1,5).

El 11 de febrero de 2020, el Grupo de Estudio de *Coronaviridae*, perteneciente al Comité Internacional de Taxonomía de Virus, nombró al nuevo coronavirus beta como SARS-CoV-2, basándose en pruebas filogenéticas (3).

En la figura 3 se muestra un análisis evolutivo del árbol filogenético de los diferentes coronavirus elaborada con el fin de comprender la diversidad genética y el origen potencial del SARS-CoV-2 con respecto a los otros miembros de la familia *Coronaviridae* (6).

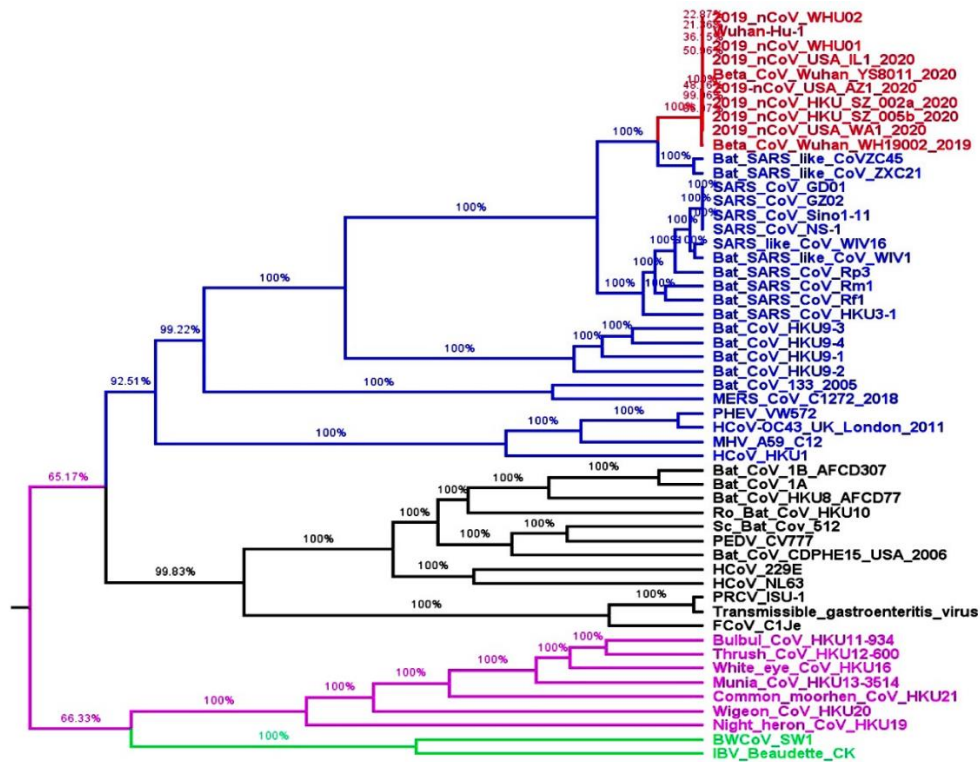


Figura 3. Árbol filogenético de los coronavirus, en el que las ramas con diferentes colores representan los distintos géneros de coronavirus: el negro corresponde a los *Alfacoronavirus*; el azul, a los *Betacoronavirus*; el rojo al SARS-CoV-2; el verde, a los *Deltacoronavirus*; y, por último, el color púrpura a los *Gammacoronavirus* (6).

1.3. Estructura del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2, como otros virus (Influenza o Herpes Simplex), adquiere su envoltura lipídica de la membrana de la célula huésped. En concreto, nuestro virus lo toma del compartimento cis-Golgi, lo cual indica su composición: contiene más fosfatidilcolina pero menos colesterol y esfingolípidos que la membrana plasmática (7).

El genoma del virus causante de la COVID-19 tiene un tamaño de 30.000 bases y está compuesto por cuatro proteínas estructurales principales (Figura 4) (2):

- **Glucoproteína en espiga (S):** se trata de una proteína transmembrana con un peso molecular aproximado de 150 kDa, que se localiza en la parte externa del virus, formando homotrímeros que sobresalen de la superficie del virus y facilitan la unión del virus a la célula hospedadora por atracción con la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2). La ACE2 se expresa en las células del tracto respiratorio inferior.

La proteína S es fragmentada por una proteasa de tipo furina de la célula huésped en dos subunidades (S1 y S2), que tienen funciones distintas:

- ◆ La subunidad S1 se encarga de determinar el alcance del virus huésped y el tropismo celular con el dominio de unión al receptor.
- ◆ La subunidad S2 actúa como mediador de la fusión del virus en la transmisión entre las células del hospedador.
- **Glucoproteína de membrana (M):** es fundamental para determinar la forma de la envoltura del virus y tiene la capacidad de unirse a todas las demás proteínas estructurales. Esto último ayuda a estabilizar la nucleocápsida (proteína N) y a completar el ensamblaje del virus estabilizando el complejo proteína N y ARN.
- **Proteína nucleocápsida (N):** se trata del componente con función estructural del SARS-CoV-2, que se ensambla en la región cis-Golgi de la célula huésped. Está unida al ARN del virus, por lo que esta proteína se ve implicada en procesos relacionados con el genoma viral, el ciclo de replicación del virus y la respuesta celular obtenida de las células hospedadoras infectadas por el coronavirus. La proteína N se encuentra además fuertemente fosforilada y se piensa que esto da lugar a cambios estructurales que mejoran la afinidad por el ARN viral (2).
- **Glucoproteína pequeña de la envoltura (E):** es la proteína de menor tamaño en el SARS-CoV-2, cuya función es producir y madurar este virus.

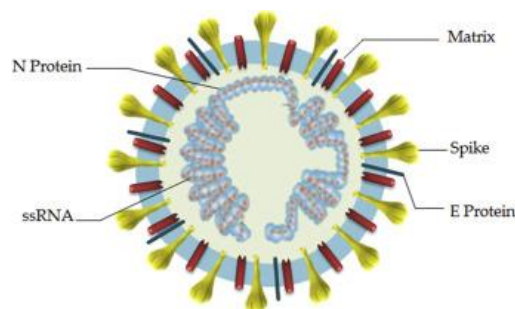


Figura 4. Estructura del SARS-CoV-2 (2).

El genoma de este virus le permite actuar como un ARNm en la traducción de los ribosomas de las poliproteínas de replicasa (ARN-polimerasa dependiente de ARN) debido a que posee una estructura de caperuza 5' y una cola poliA en el extremo 3', característico de los ARNm eucariotas (8).

1.4. Ciclo de multiplicación del SARS-CoV-2

El ciclo de multiplicación del SARS-CoV-2 comienza en el momento en el que el virus se une al dominio de unión del receptor (RBD) de la proteína S mediante la ACE2, lo cual permite la fusión del virus con la membrana de la célula huésped. El ARN monocatenario

de sentido positivo es liberado y traducido parcialmente por los ribosomas después de que la enzima ARN-polimerasa dependiente de ARN realice la transcripción de las copias del ARN viral de sentido positivo. Las proteínas S, M y E resultantes de la traducción del ARN subgenómico son enviadas a la membrana del retículo endoplasmático celular y más tarde son combinadas con la proteína N. Tras el procesamiento en el aparato de Golgi, todos estos elementos se incorporan a un virión maduro y son transmitidos a la membrana de la célula para la posterior exocitosis de nuevas partículas de SARS-CoV-2 (Figura 5) (3).

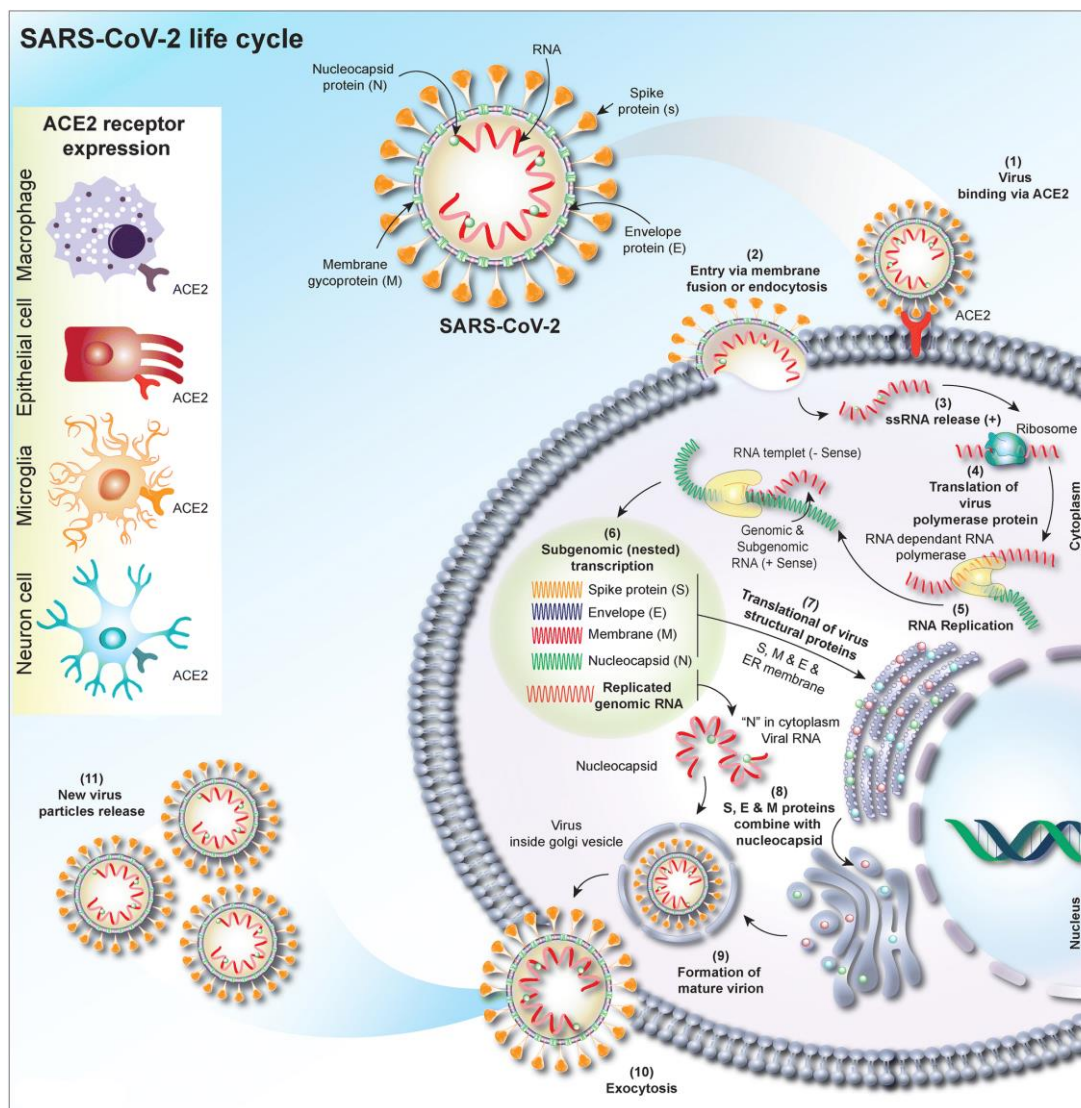


Figura 5. Ciclo vital y multiplicación del SARS-CoV-2 en una célula hospedadora (3).

1.5. Manifestaciones clínicas

El SARS-CoV-2 se encuentra altamente expresado en el tracto respiratorio inferior (células alveolares tipo II), la parte superior del esófago y las células epiteliales estratificadas, aunque también se pueden encontrar en otras células como en enterocitos absorbentes del íleon y colon o células del miocardio (2).

Por esta razón, las personas que contraen el virus no solo experimentan problemas respiratorios tales como neumonía, que derivan en síndrome de dificultad respiratoria aguda, si no también sufren problemas a nivel del corazón, riñón y tracto digestivo (2).

En la tabla 1 se resumen los principales síntomas del coronavirus en los distintos órganos y sistemas, que van desde los clásicos síntomas respiratorios (tos, fiebre, neumonía, disnea) hasta alteraciones gastrointestinales, neurológicas, dermatológicas, etcétera, en tres grados o niveles en orden ascendente de gravedad.

En algunos pacientes con COVID-19 se han observado síntomas oftalmológicos, particularmente conjuntivitis, siendo además el contacto con secreciones oculares otra forma, aunque minoritaria, de transmisión de la enfermedad (9). Por ello, este Trabajo de Fin del Grado en Óptica y Optometría se va a centrar en la revisión bibliográfica de las implicaciones oftalmológicas de la COVID-19.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal: **conocer las implicaciones a nivel oftalmológico de la COVID-19.**

Objetivos concretos:

- 1) Qué tipos de enfermedades puede causar en el ojo y anejos, sintomatología y epidemiología
- 2) Vías de transmisión
- 3) Tratamientos que actualmente se utilizan
- 4) Efectos secundarios de la pandemia o consecuencias indirectas
- 5) Perspectiva futura

3. METODOLOGÍA

Las bases de datos que han sido consultadas para obtener información para este trabajo han sido Pubmed, Mendeley, Google Académico, ScienceDirect, Nature, artículos de revistas y páginas web a partir del 18 de febrero de 2021.

Las palabras clave que han sido utilizadas para filtrar las búsquedas en inglés y en español son: "coronavirus", "eye", "SARS-CoV-2", "COVID-19", "disease", "ocular".

Como criterio de inclusión, se han preferido los artículos de las revistas más relevantes del área de oftalmología, como “Acta Ophthalmologica”, “Clinical Ophthalmology”, “American Journal of Ophthalmology” y “JAMA Ophthalmology”, entre otras.

Además, se han consultado páginas web de instituciones fiables como la OMS (<https://www.who.int/es>), el Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social (<https://www.mscbs.gob.es/>), y la Sociedad Española de Oftalmología (<https://www.oftalmoseo.com/>).

En las bases de datos se ha utilizado el filtro “Fecha de publicación”, puesto que se ha preferido escoger el artículo más actualizado porque la información cambia constantemente.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas según el grado de enfermedad. Traducida de (3).

ÓRGANO/SISTEMA IMPLICADOS	INICIO DE LA ENFERMEDAD (LEVE)	ENFERMEDAD MODERADA	ENFERMEDAD SEVERA	SIGNOS DIAGNÓSTICOS
PULMONES/SISTEMA RESPIRATORIO	Tos Dolor de garganta Rinorrea, estornudos Tos seca	Neumonía Disnea Hipoxemia moderada	Hipoxemia moderada Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Disminución del porcentaje de O ₂ Opacidades en radiografías de tórax
CEREBRO/NEUROLÓGICO	Anosmia o hiposmia Ageusia o hipogeusia Visión borrosa Fatiga, somnolencia	Dolores de cabeza Náuseas, vómitos Mareos Mialgia Ataxia Encefalopatía	Enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares en grandes vasos) Convulsiones Meningoencefalitis Neuropatía Síndrome de Guillain-Barré Coma	Elevada creatina quinasa con mialgia Hiperintensidades en regiones con infarto o encefalitis en resonancia magnética Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo o tejidos cerebrales en algunos pacientes
GASTROINTESTINAL	Náuseas, vómitos Diarrea Acidez	Pérdida de apetito Dolor e hinchazón abdominal	Hemorragia gastrointestinal Diseminación viral	Niveles elevados de enzimas hepáticas y bilirrubina Detección de SARS-CoV-2 por muestra de heces
CORAZÓN/SISTEMA CARDÍACO	Dolor de pecho Taquicardia	Inflamación cardíaca e inflamación inmunocítica	Cardiomiopatía Insuficiencia cardíaca aguda	Niveles altos de enzimas cardíacas EKG anormal (intervalos QTc prolongados y ST elevado) Troponina cardíaca específica y péptido natriurético cerebral
RIÑÓN/SISTEMA RENAL	Proteinuria Hematuria	Lesión renal aguda	Insuficiencia renal	Detección de necrosis tubular y SARS-CoV-2 en riñón
VASOS SANGUÍNEOS/SISTEMA VASCULAR	Coagulación sanguínea	Tromboembolismo arterial o venoso Tormentas de citoquinas	Embolia pulmonar Oclusiones en grandes vasos Coagulación intravascular diseminada	Dímero D elevado Interleucina-6, otras citocinas ferritina y lactato deshidrogenasas
MENTAL/PSIQUIÁTRICO	Estado de ánimo deprimido Ansiedad Insomnio Enfado Miedo	Depresión Trastorno de estrés postraumático	Exacerbación de trastornos neurológicos o psiquiátricos (como Alzheimer o alguna adicción)	Calcio y fósforo plasmáticos elevados (indicador de estrés)

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Enfermedades, sintomatología y epidemiología

Según un estudio (9), una de cada diez personas que contraen la COVID-19 manifiesta al menos una de las complicaciones que aparecen en la tabla 2, que pueden no ser frecuentes, pero tampoco deben ser pasadas por alto por médicos, oftalmólogos y ópticos-optometristas. El motivo de estas manifestaciones oculares en pacientes diagnosticados de COVID-19 y otros coronavirus podría estar relacionado con la presencia del receptor ACE2 en células de la conjuntiva y la córnea (9–11). Curiosamente, un estudio realizado por (9) reveló que los pacientes con síntomas oculares de COVID-19, en comparación con los pacientes sin ellos, tienen recuentos más altos de glóbulos blancos y neutrófilos, y niveles más elevados de procalcitonina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa.

Tabla 2. Síntomas y enfermedades referidos por enfermos de COVID-19 (n= 1021) por orden descendente de frecuencia. Traducido y modificado de (10).

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO (%)
SÍNTOMAS Y SIGNOS (N=932)	
OJO SECO O SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO	138 (16.0)
HIPEREMIA (OJO ROJO)	114 (13.3)
LAGRIMEO	111 (12.8)
PICOR DE OJOS	109 (12.6)
DOLOR OCULAR	83 (9.6)
SECRECIONES	76 (8.8)
VISIÓN BORROSA O DISMINUIDA	71 (8.2)
FOTOFOBIA	62 (7.2)
QUEMOSIS	42 (4.9)
IRRITACIÓN	21 (2.4)
SENSACIÓN DE ABRASIÓN O DE ARENILLA	22 (2.5)
EDEMA PALPEBRAL	8 (0.9)
HEMORRAGIA SUBCONJUNTIVAL	3 (0.3)
PSEUDOMEMBRANA Y HEMORRAGIA	2 (0.2)
PSEUDODENDRITA (QUERATITIS POR HERPES ZÓSTER)	1 (0.1)
INFILTRADOS SUBEPITELIALES	1 (0.1)
SECRECIÓN ACUOSA	1 (0.1)
ENFERMEDADES (N=89)	
CONJUNTIVITIS	79 (88.8)
QUERATITIS	2(2.2)
QUERATOCONJUNTIVITIS	2 (2.2)
EPIESCLERITIS	2 (2.2)
ORZUELO	2 (2.2)
PINGUECULITIS	1 (1.1)
NEURITIS ÓPTICA POSTERIOR ISQUÉMICA	1 (1.1)

A continuación, se procede a definir más detalladamente las manifestaciones oculares y enfermedades del globo ocular que podemos encontrar con mayor frecuencia en un paciente que ha contraído la COVID-19.

OJO SECO

La manifestación ocular más común entre pacientes que contraen la COVID-19 es el **ojo seco** (o sensación de cuerpo extraño) y la explicación de ello aún no está clara, pudiendo no estar asociada directamente con este virus. Sin embargo, la aparición de ojo seco durante la pandemia puede deberse al continuo uso de mascarillas ya que, al ser expirado, el aire se dirige directamente a los ojos (especialmente si la mascarilla no está adecuadamente ajustada a la nariz). Esta corriente de aire provoca en la superficie ocular una evaporación acelerada de la lágrima, pudiendo dar lugar a sintomatología de ojo seco, que es más común y prominente en personas con ojo seco preexistente (10).

CONJUNTIVITIS

Por otra parte, la **conjuntivitis** es la enfermedad más prevalente referida en enfermos por COVID-19, cuyos signos son similares a la presentación de otras formas virales y entre los que se encuentran hiperemia conjuntival bilateral, quemosis, reacción folicular de la conjuntiva tarsal, epífora y secreción acuosa, entre otros (9). No obstante, a diferencia de sus predecesores, el SARS-CoV-2 puede ocasionar una conjuntivitis más severa, con una hiperemia cilio-conjuntival acentuada, queratitis punteada superficial, folículos en conjuntiva tarsal e, incluso, pseudomembranas. El período de incubación suele oscilar entre 5 y 14 días (11).

QUERATITIS

Las complicaciones oculares más comunes en pacientes ingresados en UCI (unidad de cuidados intensivos) son las que afectan a la superficie del globo ocular: desde una leve irritación de la conjuntiva hasta una queratitis infecciosa grave. En los pacientes ventilados mecánicamente, los principales mecanismos de defensa de la superficie ocular están alterados debido a que los relajantes musculares y los agentes sedantes reducen la contracción tónica de los músculos orbiculares oculares, que deriva consecuentemente en un lagofthalmos. Asimismo, inhiben el reflejo del parpadeo y el fenómeno de Bell (reflejo ocurógiro palpebral), y reducen la producción lacrimal. Como resultado, se puede desarrollar una queratopatía por exposición de gravedad variable que, a parte del daño directo, puede también provocar infecciones secundarias, como queratitis y conjuntivitis (9).

Además, en pacientes que se encuentran en planta UCI, una complicación frecuente es la quemosis conjuntival, que, si es severa, se reduce notablemente la lubricación natural de la superficie del ojo, pudiendo dar lugar a un lagofthalmos. La quemosis se puede

desarrollar por factores de riesgo como la reducción del retorno venoso (provocado por una ventilación con presión positiva o vendaje del tubo endotraqueal apretado) y el aumento de la presión hidrostática (mayoritariamente debida a la recumbencia prolongada, sobre todo en posición decúbito prono) (9).

EPIESCLERITIS

Se detectó un caso de epiescleritis nodular en una mujer joven de 31 años de edad que contrajo la COVID-19 y sin historial previo de complicaciones oculares. Acudió a especialistas refiriendo ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, epífora y fotofobia, sin que su agudeza visual se viese afectada (figura 6). Los signos y síntomas fueron resueltos al sexto día del inicio de la epiescleritis tras aplicar un tratamiento a base de lágrimas artificiales a demanda y fluorometolona cinco veces al día durante 3 días (12).



Figura 6. Inflamación e hiperemia localizadas en la conjuntiva nasal inferior del ojo izquierdo de la paciente (12).

Asimismo, se ha descrito un caso de epiescleritis como manifestación inicial de COVID-19 (13) en un varón de 29 años con antecedentes de sensación de cuerpo extraño en el ojo izquierdo. El examen reveló una congestión en zona nasal de la conjuntiva y epiesclera, con palidez con fenilefrina. Tres días más tarde de los signos oculares, el paciente desarrolló la infección viral con sintomatología de carácter leve (13).

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

A pesar de que los niños padecen la COVID-19 de manera más leve que la población adulta, la Sociedad Española de Pediatría ha advertido recientemente en un comunicado la publicación de casos de niños con COVID-19 que presentaban fiebre elevada, eritrodermia e inyección conjuntival, cuadro que está solapado con la enfermedad de Kawasaki (figura 7). La mayoría de estos casos mejoraban en algunos días, pero otros evolucionaron de manera desfavorable hacia un shock tóxico (11).

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una rara enfermedad muco-cutánea que consiste en una vasculitis aguda y habitualmente autolimitada de los vasos de calibre medio y

pequeño, que afecta mayoritariamente a niños pequeños y cursa con fiebre, alteraciones orofaríngeas y de las extremidades, exantema polimorfo, conjuntivitis y linfadenopatía cervical unilateral. Esta enfermedad es poco conocida por los oftalmólogos y la causa es aún incierta. Las manifestaciones oculares más frecuentes son iridociclitis, queratitis puntiforme, opacidades vítreas, papiledema, hemorragia subconjuntival e inyección conjuntival, siendo esta última bilateral, indolora, no exudativa y con preservación límbica. El primer caso descrito de EK con infección concurrente por COVID-19 fue observado en una niña de 6 meses con fiebre y síntomas respiratorios mínimos, que dio positivo en la prueba de COVID-19. El bebé presentaba conjuntivitis conservadora del límbico, papila lingual prominente, una erupción maculopapular polimorfa que palidecía e hinchazón de las manos y las extremidades inferiores. (9,11)

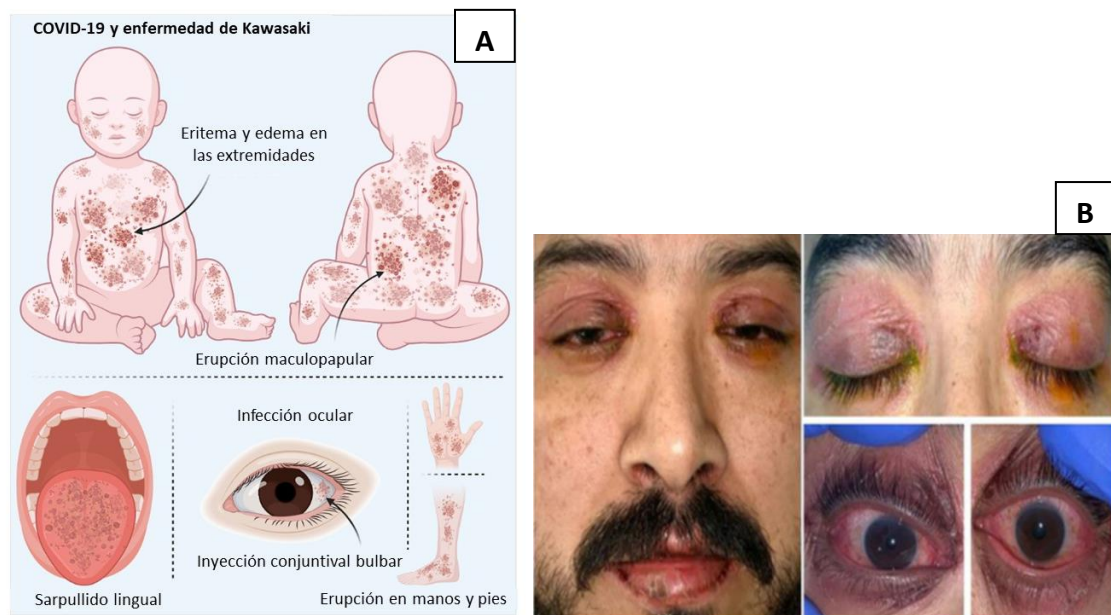


Figura 7. (A): Signos de la enfermedad de Kawasaki junto con COVID-19. Traducido de (3). (B): Fotografías de las manifestaciones oculares de un adulto con COVID-19 y enfermedad de Kawasaki. El paciente muestra un exantema periorbitario que afecta a los párpados, hiperemia conjuntival bilateral difusa y conjuntivitis no exudativa (14).

NEURITIS ÓPTICA

Varios casos de neuritis óptica han sido reseñados en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, además de haberse evidenciado que en modelos animales este virus causa neuritis óptica (13).

Entre los síntomas más habituales referidos se incluyen una pérdida de visión aguda con dolor orbitario, defecto pupilar aferente en el ojo más damnificado (fenómeno de Marcus-Gunn) y escotomas en el campo visual (13).

En la figura 8 se presenta un caso de neuritis óptica bilateral en una mujer de 34 años sin antecedentes médicos que se había recuperado dos semanas antes de una infección leve por COVID-19. La paciente presentó visión borrosa gradual en el ojo derecho con dolor al realizar movimientos oculares durante una semana y antecedentes de un episodio análogo en el ojo izquierdo tres semanas antes, del que mejoró repentinamente. El examen mostró un defecto pupilar aferente relativo en el ojo derecho (13).

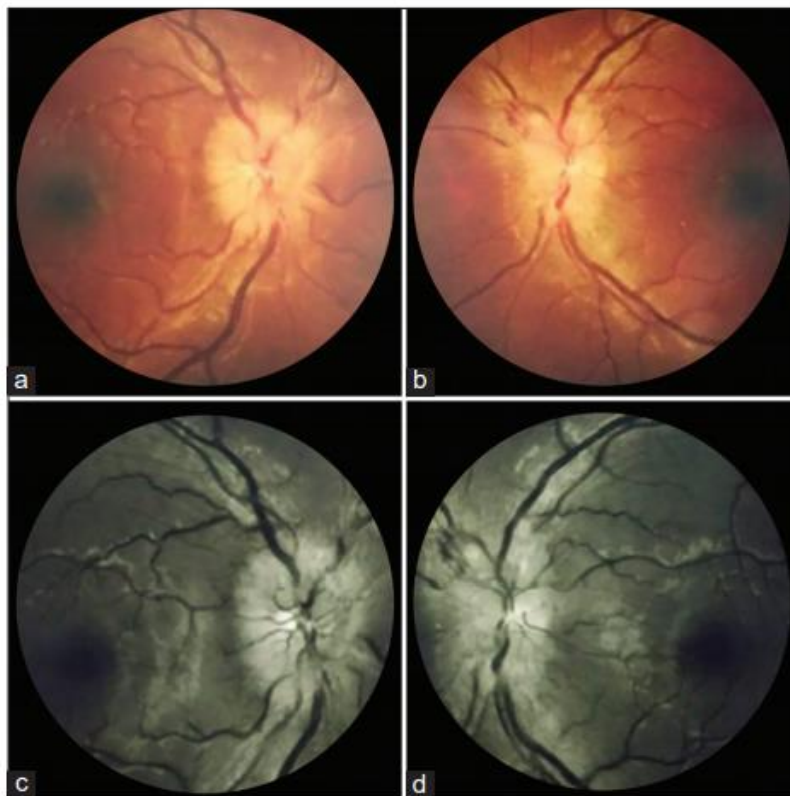


Figura 8. Neuritis óptica en mujer de 34 años tras recuperarse dos semanas antes de una infección por COVID-19. (A) y (B): fotografía de fondo de ojo. (C) y (D): imagen sin rojo que muestra un edema de papila bilateral, más acusado en el ojo derecho (13).

Epidemiología

Según un análisis filogenético bayesiano (3), realizado para estimar el ancestro común más reciente del SARS-CoV-2, el virus se adentró en la población humana el 13 de diciembre de 2019, con un intervalo de confianza del 95% (3).

La edad de las personas que contraen la COVID-19 fluctúa entre las 4 semanas y más de 90 años, a pesar de que los niños y adolescentes apenas se contagian, mientras que, a partir de los 40 años la tasa de contagio se mantiene similar en todos los grupos de edad y el SARS-CoV-2 se transmite más fácilmente (figura 9A). No obstante, la mortalidad se incrementa en cada grupo de edad, siendo el grupo más afectado el de más de 79 años, con una mortalidad de un 15% (3,15).

En cuanto a los grupos poblacionales con mayor riesgo de infectarse y más susceptibles respecto a complicaciones son los ancianos e inmunodeficientes, así como los hipertensos y aquellos que se han sometido recientemente a alguna cirugía. Se ha demostrado que la afección anterior de cáncer, diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares y respiratorias aumentan la morbimortalidad de la COVID-19 (figura 9B). Asimismo, a medida que la gravedad aumenta, también lo hace el porcentaje de hombres y de pacientes con enfermedad de base (3,15).

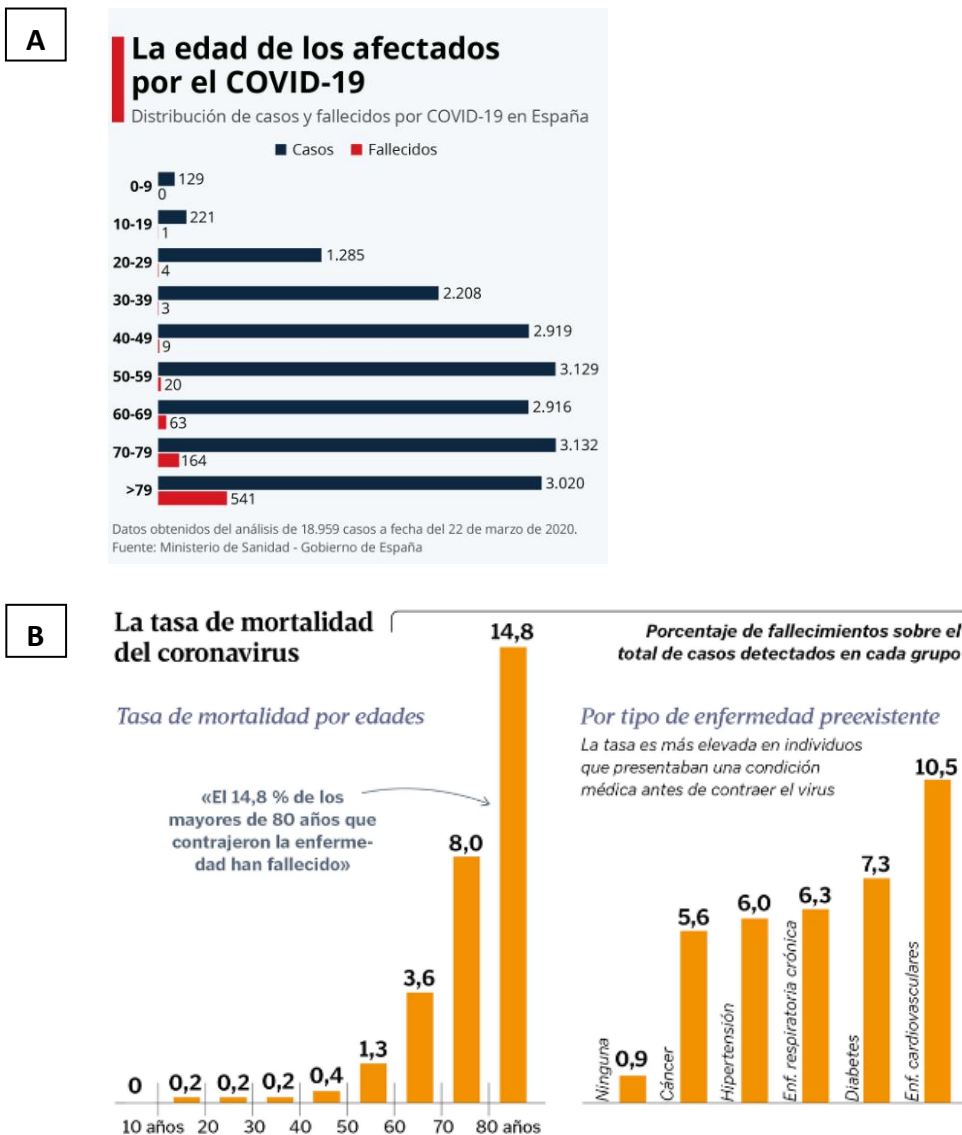


Figura 9. (A) Contagiados por la COVID-19 divididos por edad. (B) Porcentaje de fallecidos por COVID-19 por edad y con enfermedad preexistente (15)

En cuanto a la distribución por sexo, tanto en la incidencia como la mortalidad predominan los varones, habiendo más hombres hospitalizados tanto fuera de la UCI como dentro de la UCI. Además, a partir de los 45 años el sexo masculino supera al femenino ampliamente, siendo más acusado a partir de los 70 años (figura 10). Como en gráficas anteriores, el mayor número de hospitalizaciones en la población general corresponde a la franja entre 70 y 85 años y la mortalidad es mayor entre 70 y 90 años.

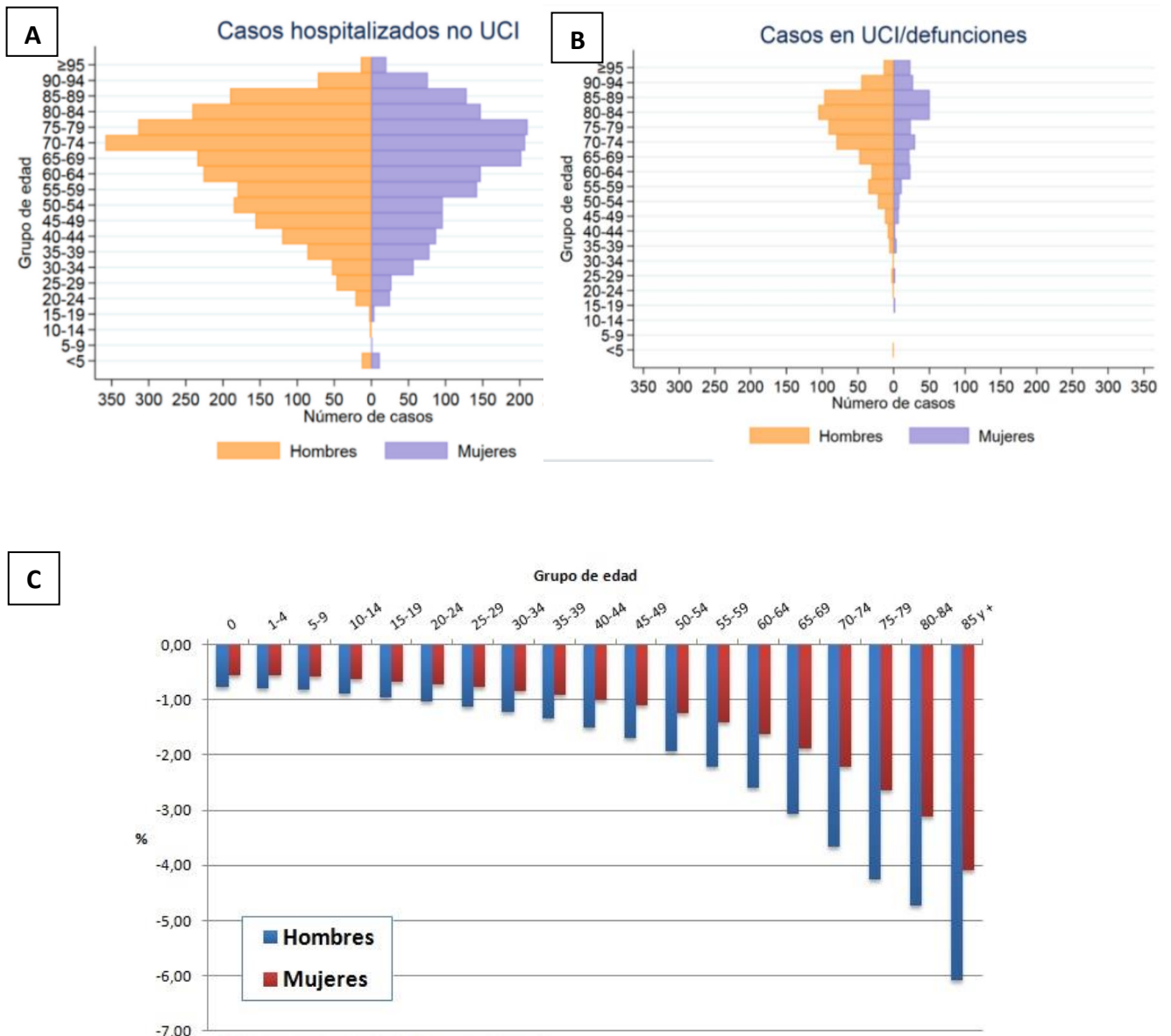


Figura 10. (A) Distribución por sexo de pacientes con COVID-19 hospitalizados sin ingresar en UCI. (B) Distribución por sexo de pacientes con COVID-19 ingresados en UCI o fallecidos. (C) Efecto de la sobremortalidad por COVID-19 en la esperanza de vida divididos por grupos de edad y sexo (15).

4.2. Vías de transmisión

Antes de 2002, se consideraba a los coronavirus únicamente como patógenos veterinarios, pero fue a partir de los brotes de SARS, MERS y COVID-19, respectivamente, cuando cambió esta idea, debido a que se demostró que estos

coronavirus son patógenos causantes de graves problemas respiratorios en humanos (3).

A pesar de que se conoce que probablemente los murciélagos han sido el origen del SARS-CoV-2, aún se ignora si el virus es transmitido directamente por este animal o a través de un huésped intermedio. La investigación epidemiológica en Wuhan al inicio del brote identificó un vínculo con un mercado de marisco, pescado y animales vivos, donde la mayor parte de los pacientes iniciales habían trabajado o estado allí. Una investigación adicional reveló que algunas de las personas que se contagiaron no visitaron el mencionado mercado y esto es debido a que, a medida que avanzaba el foco de infección, la propagación entre personas se convirtió en el principal modo de transmisión del virus (16).

La OMS y otras agencias de salud de todo el mundo recomendaron a los ciudadanos que pasaran por lugares de mucho tránsito, como autobuses, escuelas o tiendas, que era aconsejable limpiar y desinfectar con frecuencia las superficies. Esto ha sido refutado por un estudio sobre los fómites (17) que evidencia que las superficies presentan un riesgo mínimo para transmitir el SARS-CoV-2, solo 5 de cada 10 000 contagios ocurren por fómites. La mayoría de las transmisiones son debidas a que las personas infectadas arrojan aerosoles al toser, que pueden ser directamente inhalados por personas que se hallen cerca mientras que la transmisión por superficie es posible, aunque no se considera un riesgo significativo. A pesar de que los expertos aconsejan la ventilación y descontaminación del aire, los consumidores esperan unos protocolos de desinfección, y es más sencillo limpiar superficies, aunque sea más efectivo para evitar los contagios el distanciamiento social, las restricciones para viajar y los confinamientos domiciliarios (17).

La escasa distancia que los oftalmólogos, ópticos-optometristas y demás sanitarios guardan con sus pacientes aumenta todas las vías de contagio posible (gotículas respiratorias, transmisión aérea, fómites, etc. (tabla 3)), así como el contacto directo con la conjuntiva también podría causar la transmisión del virus ya que, desde el fallecimiento de un oftalmólogo wuhanés en febrero de 2020, la probabilidad de que el SARS-CoV-2 pueda infectar el ojo y su transmisión por los fluidos oculares han sido investigadas (18).

Tabla 3. Posibles vías que sigue el SARS-CoV-2 en el ojo. Traducido y modificado de (19).

Tipo de entrada del virus en el ojo	Mecanismo	Observaciones
Transmisión por gotitas	Gotas respiratorias de una persona infectada que tose o estornuda → el virus se inocula en la superficie de la mucosa ocular expuesta	→ provoca una infección local o directamente entra al conducto lagrimal → llega al sistema respiratorio superior e inferior
Aerosoles	Alta concentración de aerosoles contaminados en el ambiente → el virus accede a la superficie de la mucosa ocular expuesta	
Contacto mano-ojo	Contaminación de la mano tras tocar una superficie/objeto contaminado → tocar directamente el ojo → virus inoculado en la superficie de la mucosa ocular expuesta	
Iatrogénica	Uso de material oftálmico contaminado durante la gonioscopia, tonometría, toma de imágenes oculares, etc. → virus inoculado en la superficie de la mucosa ocular expuesta	
Retrógrada/por reflujo	Nasofaringe (principal lugar de viremia) → reflujo de secreción nasofaríngea → virus pasa al conducto lagrimal → entrada a la superficie de la mucosa ocular	
Torrente sanguíneo	Virus y citocinas liberadas → entrada a la circulación sanguínea → llegada a la superficie ocular a través del suministro sanguíneo al globo ocular	Presencia del virus en la sangre (viremia)

Durante el brote de COVID-19, se informó de conjuntivitis como una manifestación de la enfermedad y se encontró ARN viral en las lágrimas de los pacientes, incluso en ausencia de síntomas oculares (9,16). La transmisión del SARS-CoV-2 a través de la superficie ocular es viable (figura 11), dado que se trata de un microambiente expuesto y vinculado a la vía respiratoria por el conducto nasolagrimal. Igualmente, el drenaje linfático de la mucosa ocular es el mismo que el de la fosa nasal y la nasofaringe, lo que puede explicar que el virus llegue a los pulmones por la mucosa ocular, donde puede manifestar alguna complicación ocular o, por el contrario, avanzar hacia los pulmones en el transcurso de una semana. No obstante, la replicación probablemente es más limitada en la conjuntiva, por eso son pocos los pacientes que desarrollan conjuntivitis (11,19). Por ello la PCR del exudado lagrimal en comparación con la tomada del exudado nasofaríngeo es escasamente sensible (0.6%) pero altamente específica (100%) (11).

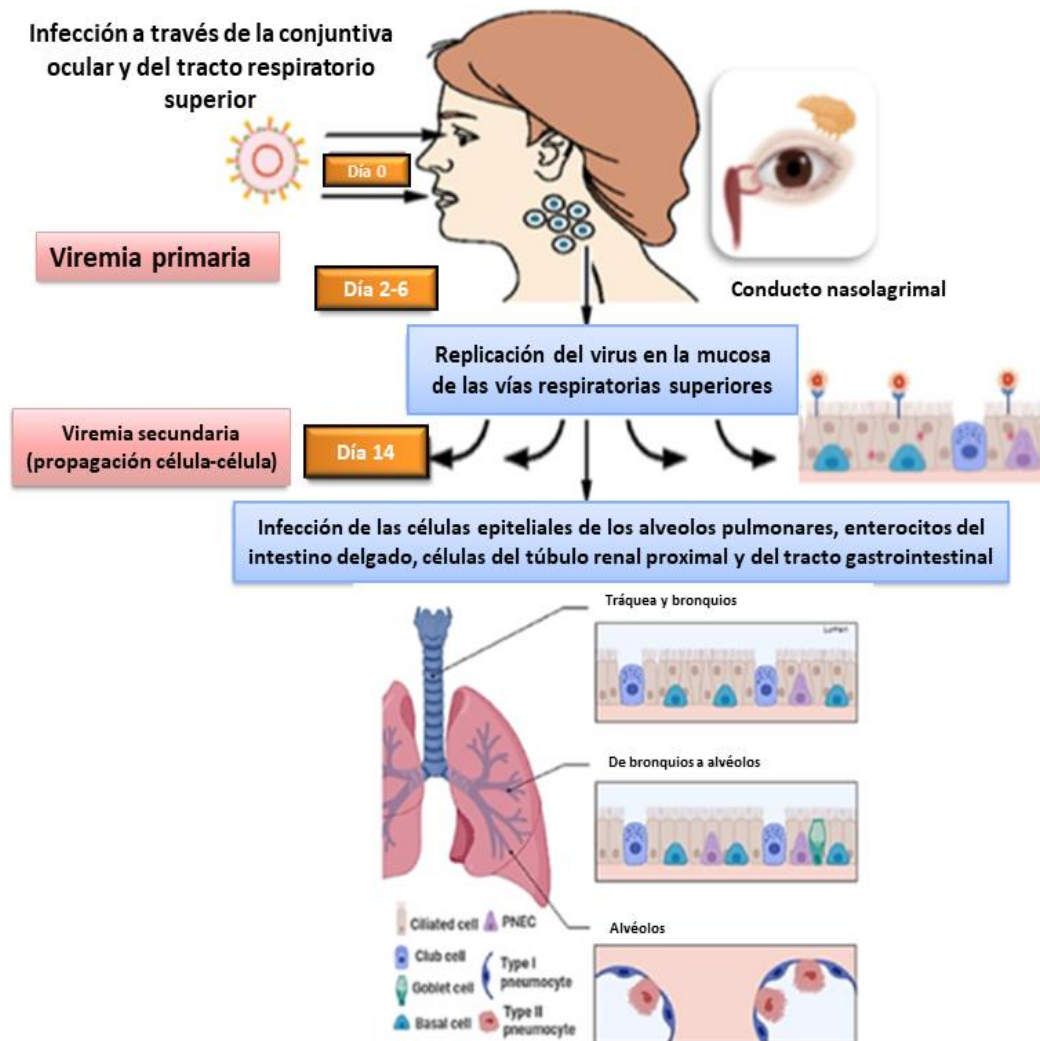


Figura 11. Medios de entrada y patogénesis del SARS-CoV-2. Traducido de (19).

Un estudio realizado por (18) ha confirmado que existe una respuesta evidente contra el SARS-CoV-2 por parte de la mucosa ocular, que persiste hasta durante 48 días después del inicio de la enfermedad, tras haber analizado los ojos de sujetos infectados por la COVID-19. Esto sugiere que la detección de la IgA podría ser de mucha utilidad para explicar la patología y epidemiología del virus, puesto que el ojo se encuentra en una localización privilegiada, donde los factores solubles y celulares pueden contribuir al desarrollo de actividad tolerogénica en respuesta a la presencia de antígenos extraños (18).

4.3. Tratamientos

Actualmente, no existe un tratamiento predeterminado para cada afección ocular producida por la COVID-19. Sin embargo, (13) han publicado casos clínicos de manifestaciones oftalmológicas de la COVID-19 en los que se ha propuesto un tratamiento y se ha descrito el desenlace de cada paciente (tabla 4).

Tabla 4. Tratamientos propuestos para los trastornos oculares debidos a la COVID-19 y su efecto en los pacientes. Elaboración propia realizada a partir de (13).

Enfermedad	Fármaco de elección	Tiempo de recuperación	Resultado
Conjuntivitis (figura 12)	Lubricantes + gotas oftálmicas de moxifloxacina sin conservantes	Dos semanas	Hiperemia resuelta a los 5 días, pero folículos tras 2 semanas
Queratoconjuntivitis	Levofloxacina tópica y hialuronato de sodio	1 semana	A los 5 días presentaba tinción corneal periférica en ambos ojos → recidiva
	Fluorometolona tópica	1 semana	Resolución total de la afección
Enfermedad de Kawasaki	Corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y/o aspirina		
Epi escleritis	Fluorometolona + lágrimas artificiales a demanda		
Pupila de Adie	Esteroides orales sistémicos Prednisolona oftálmica	1ª semana: recuperación visual, anatómica y funcional completa	AV mejor corregida a los 3 meses: 20/20.
Neuritis óptica	Metilprednisolona intravenosa durante 5 días, seguido de prednisolona oral en dosis decrecientes		Recuperación visual y resolución del edema de papila.

No se encontró ninguna publicación que hiciese alusión a las potenciales complicaciones oculares de los fármacos más empleados para la COVID-19 (corticoides, antivirales, azitromicina, hidroxiclороquina, inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales, etc.) (11).

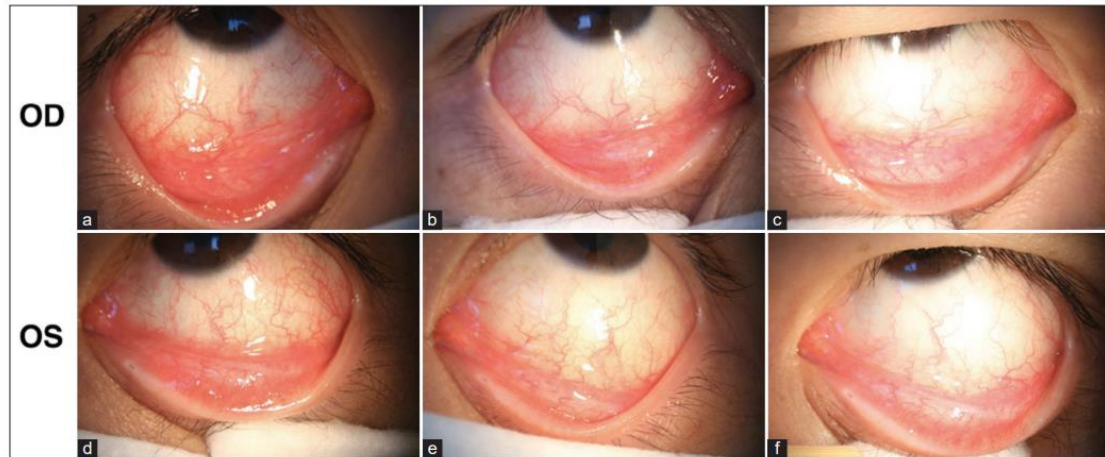


Figura 12. Conjuntivitis folicular bilateral desarrollada 13 días después de infección leve de COVID-19 en varón de 30 años. (A) y (D) muestran el examen en lámpara de hendidura el día 13 de la infección, en la que se aprecia una moderada inyección conjuntival y folículos en párpado inferior. El examen del día 17 (B y E) y del día 19 (C y F) de la infección exhiben que el tratamiento con colirio de ribavirina mejoró progresivamente los síntomas (13).

4.4. Efectos secundarios de la pandemia o consecuencias indirectas

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Tras la aprobación de medidas de aislamiento domiciliario para evitar la propagación del brote de coronavirus, se han adoptado comportamientos sedentarios, una marcada inactividad física y una reducción diaria de 10.000 a 1.500 pasos. Estas políticas de encierro pueden ser perjudiciales para adultos sanos con consecuencias imprevistas en la salud pública ya que dan lugar a alteración de la sensibilidad a la insulina y un metabolismo lipídico enlentecido, que aumenta la grasa visceral y disminuye la masa corporal magra, lo que empeora el rendimiento cardiovascular, que puede derivar en la aparición o agravamiento de Diabetes Mellitus y un aumento en derivaciones al oftalmólogo por las complicaciones relacionadas con esta enfermedad. Por esta razón, futuros estudios epidemiológicos declaran una mayor incidencia de casos de Retinopatía Diabética de carácter grave tras la pandemia (9).

INCREMENTO DE LA MIOPIA

En los últimos años, se ha reconocido que la miopía es un grave problema de salud, que se agrava considerablemente al reducir el tiempo dedicado al aire libre y al incrementar la duración e intensidad de tareas a corta distancia, así como frente a una pantalla. Es por esto, que la OMS estima que, en 2050, aproximadamente la mitad de la población mundial será miope (20).

A causa de la cuarentena y para evitar la propagación del SARS-CoV-2, los colegios de todo el mundo se cerraron, pasando las clases a formato *online*. Por ello, este

confinamiento domiciliario durante la crisis sanitaria parece estar vinculado a un incremento de la miopía en toda la población escolar, pero según un estudio realizado por (20), en los niños de 6 a 8 años es más acentuado (tabla 5), dado que los más pequeños se encuentran en un período crítico de plasticidad cerebral y el cambio refractivo podría ser más sensible a los cambios ambientales que en los niños mayores.

Tabla 5. Valores refractivos en equivalente esférico (EE) de niños en edad escolar desde 2015 hasta 2020. Traducido de (20).

Edad	Nº de niños	2015	2016	2017	2018	2019	2020
6	22 082	0.21 (0.01)	0.20 (0.01)	0.21 (0.01)	0.18 (0.01)	0.15 (0.01)	-0.17 (0.01)
7	27 979	0.03 (0.01)	0.02 (0.01)	0.02 (0.01)	-0.04 (0.01)	-0.03 (0.01)	-0.31 (0.01)
8	25877	-0.19 (0.01)	-0.21 (0.01)	-0.28 (0.01)	-0.30 (0.01)	-0.30 (0.01)	-0.59 (0.01)
9	23 591	-0.57 (0.02)	-0.55 (0.01)	-0.65 (0.02)	-0.68 (0.01)	-0.66 (0.01)	-0.80 (0.01)
10	22 910	-0.95 (0.02)	-1.01 (0.02)	-1.04 (0.02)	-1.06 (0.02)	-1.03 (0.02)	-1.17 (0.02)
11	25 373	-1.39 (0.02)	-1.41 (0.02)	-1.43 (0.02)	-1.44 (0.02)	-1.45 (0.02)	-1.51 (0.02)
12	22 742	-1.66 (0.03)	-1.71 (0.02)	-1.71 (0.02)	-1.75 (0.02)	-1.82 (0.02)	-1.87 (0.02)
13	24 350	-2.07 (0.03)	-2.35 (0.02)	-2.35 (0.02)	-2.37 (0.02)	-2.49 (0.02)	-2.54 (0.02)

(*) Todos los hallazgos fueron significativos a $P < 0.001$, con valores calculados mediante análisis de varianza de una vía para EE a lo largo de 6 años.

Durante el mismo estudio (20), también observaron que las chicas desarrollan miopía con anterioridad a los chicos y el ojo derecho suele ser más miope que el izquierdo.

DISMINUCIÓN DE CONSULTAS OFTALMOLÓGICAS

Durante la crisis sanitaria por COVID-19, la atención oftalmológica se ha visto particularmente afectada, sufriendo el mayor descenso de pacientes entre todas las especialidades médicas debido a un mayor empleo de la telemedicina, una limitada admisión de pacientes en clínicas y que la mayoría de los procesos quirúrgicos en oftalmología son electos u opcionales, así como que la proporción preponderante de los pacientes son de edad avanzada, cuyo riesgo de comorbilidades es mayor. Consecuentemente, esto podría llevar a un cierre temporal o incluso permanente de las clínicas oftalmológicas privadas (16,21).

GAFAS DE PROTECCIÓN: ¿EFICACES PARA EVITAR EL CONTAGIO DEL SARS-CoV-2?

Como ya se ha mencionado anteriormente, los ojos se encuentran en un espacio privilegiado, donde, además de detectar cuantiosa información al mismo tiempo, están expuestos a que el SARS-CoV-2 sea atraído por la capa lipídica de la lágrima, debido a sus propiedades electrostáticas y lipofílicas (22).

Por ello, el uso frecuente de gafas durante más de 8 horas al día protege de la transmisión del virus por ser una barrera física para la transmisión ojo-mano y para los aerosoles, según evidencia un estudio observacional (22). Del mismo modo, (22) probaron que, tras equiparse con protector facial, los sanitarios infectados pasaron de representar un 19% a ninguno, y esto podría explicar por qué estos trabajadores en primera línea frente al virus, a pesar de utilizar tres mascarillas quirúrgicas, guantes y cubiertas para los zapatos, siguen contrayendo la COVID-19. La protección de los ojos es necesaria con el fin de prevenir la transmisión del virus, al menos de los aerosoles (22).

PUPILA DE ADIE TRAS INFECCIÓN POR COVID-19

Se informó de un caso de pupila tónica bilateral tras una infección por SARS-CoV-2 con un presunto mecanismo inmunomediado en una mujer de 36 años de edad, que acudió al oftalmólogo refiriendo, desde hacía 3 días, dilatación pupilar en ambos ojos y visión borrosa, pero sin dolor al realizar movimientos oculares ni alteración de la visión cromática. La paciente padecía secuelas neurológicas tras la infección por COVID-19, concretamente vértigo periférico, anosmia persistente y cefalea.

La paciente presentaba pupila midriática bilateral de 8 mm de diámetro, no reactiva a la luz, pero sí lentamente reactiva a la convergencia (figura 13). El diagnóstico de pupila tónica de Adie fue confirmado por un examen de Pilocarpina al 0,125%, que mostró constricción pupilar tras la primera instilación con efecto marcado a los 15 minutos, volviéndose ambas pupilas del mismo tamaño (23).

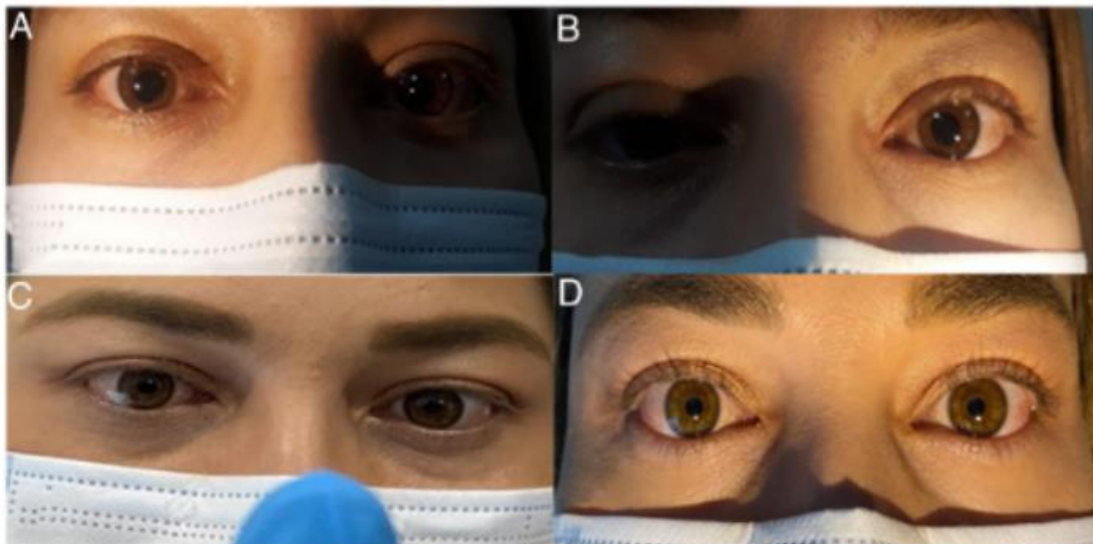


Figura 13. Paciente con pupila tónica bilateral. La pupila derecha (A) y la pupila izquierda (B) manifiestan midriasis fija no reactiva a la luz. (C) Miosis pupilar bilateral al estimular la acomodación. (D) Ambas pupilas muestran una fuerte constricción tras instilar Pilocarpina al 0,125% (23).

4.5. Perspectivas futuras

Debido a la rápida propagación del SARS-CoV-2 durante la pandemia, es complicado conocer la verdadera implicación del ojo en la COVID-19, puesto que los pacientes con otras afecciones oculares agudas o crónicas pueden infectarse previa, concomitante o posteriormente por el SARS-CoV-2 y el establecimiento de un vínculo causal con esta infección puede ser inviable con frecuencia (16).

A pesar de que la conjuntivitis viral por COVID-19 es una manifestación factible, es excepcionalmente evidenciada, y que las partículas virales sean detectadas de forma concomitante únicamente se consigue en algunos casos. No obstante, se esperan más manifestaciones de la enfermedad en el ojo, e incluso grupos de casos similares, por lo que la COVID-19 debería incluirse dentro del repertorio de causas de patologías oftálmicas aclaradas anteriormente (13,16).

Puede ser de ayuda para el diagnóstico prematuro de la infección conocer estas manifestaciones, ya que pueden ser el síntoma de presentación, limitando así su transmisión, por ello en este Trabajo de Fin de Grado se ha intentado reunir y presentar una descripción general de las múltiples características posibles que se han publicado hasta la fecha en todo el mundo (13).

Finalmente, se anima a seguir examinando muestras oculares y tomar imágenes oftálmicas multimodales en más estudios prospectivos y controlados sobre las manifestaciones oculares de COVID-19, que podrían arrojar luz sobre muchos interrogantes que aún carecen de respuesta sobre el impacto de la COVID-19 en el ojo y en concreto se alienta a los ópticos-optometristas y a los oftalmólogos a informar sobre los casos advertidos en relación a la COVID-19 para incorporarlos al acervo de conocimientos a nivel global (13,16).

5. CONCLUSIONES

- I. A pesar de que el SARS-CoV-2 produce fundamentalmente una enfermedad aguda respiratoria severa, se han registrado también complicaciones en otros órganos entre las que destacan cardíacas, renales, hepáticas, vasculares o neurológicas.
- II. Concretamente en el ojo, las afecciones más frecuentes son la conjuntivitis, queratitis y epiescleritis, así como los síntomas más comunes son sensación de cuerpo extraño, hiperemia y lagrimeo, aunque la incidencia de estas manifestaciones en infectados por COVID-19 no supera el 10%.
- III. La principal vía de transmisión de la COVID-19 es la inhalación de gotículas respiratorias aerotransportadas (aerosoles), si bien con mucha menor frecuencia

- se puede inocular por el contacto directo con la conjuntiva ocular o por el contacto con superficies que contengan el virus activo.
- IV. Los tratamientos para las infecciones oculares por SARS-CoV-2 varían en función de la afección tratada, aunque lo más frecuente es la administración de corticosteroides vía oral o vía oftálmica.
 - V. A consecuencia de la pandemia y/o el confinamiento domiciliario, se ha producido un empeoramiento de patologías oculares, como la miopía o la retinopatía diabética, y consecuencias indirectas, como la disminución de las consultas oftalmológicas.
 - VI. Es complicado conocer el verdadero vínculo del ojo con la COVID-19, por lo que tanto las futuras investigaciones como la publicación de casos clínicos por parte de los profesionales de la salud ocular ayudará a esclarecer estas manifestaciones oculares para un diagnóstico más precoz y fiable de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020, 10:587269. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
2. Astuti I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Clinical Research & Reviews*. 2020, 407-412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
3. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2020, 15(3):359-386. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
4. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Consultado: 2021, Marzo 1. <https://covid19.who.int/>
5. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-CoV-2. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020, 50(SI-1):549-556. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-127>
6. Rehman S ur, Shafique L, Ihsan A, Liu Q. Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. 2020, 9(3):240. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030240>
7. O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, Maillard J-Y, Murphy RC, Jones SA, et al. Potential Role of Oral Rinses Targeting the Viral Lipid Envelope in SARS-CoV-2 Infection. *Function*. 2020, 1(1):zqaa002. <https://doi.org/10.1093/function/zqaa002>
8. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020, 92(4):418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>

9. Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassu N, et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *Journal of Ophthalmology*. 2020;4827304. <https://doi.org/10.1155/2020/4827304>
10. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, Noori A, Karamouzian M, Sharifi A. Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. 2021, 16(1):103-112. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i1.8256>
11. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Ocular manifestations of SARS-CoV-2: Literature review. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2021, 96(1):32-40. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.07.020>
12. Méndez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmologica*. 2020, 98(8):e1056-e1057. <https://doi.org/10.1111/aos.14484>
13. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021, 69(3):488-509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21
14. Lidder AK, Pandit SA, Lazzaro DR. An adult with COVID-19 kawasaki-like syndrome and ocular manifestations. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2020, 20:100875. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100875>
15. ICSiii. 2020. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19 nº 15. 25 de marzo de 2020. Consultado: 2021, Abril 21. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2015.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2025%20marzo%20de%202020.pdf>
16. Brandão-de-Resende C, Diniz-Filho A, de Almeida Brito F, Vasconcelos-Santos DV. SARS-CoV-2 and COVID-19 for the ophthalmologist. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021; 49:70-80. <https://doi.org/10.1111/ceo.13877>
17. Lewis D. COVID-19 rarely spreads through surfaces. So why are we still deep cleaning?. *Nature*. 2021, 590(7844):26-28. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00251-4>
18. Caselli E, Soffritti I, Lamberti G, D'accolti M, Franco F, Demaria D, et al. Anti-SARS-CoV-2 iga response in tears of COVID-19 patients. *Biology*. 2020, 9(11):1-11. <https://doi.org/10.3390/biology9110374>
19. Sitaula RK, Khatri A, Janani MK, Mandage R, Sadhu S, Madhavan HN, et al. Unfolding covid-19: Lessons-in-learning in ophthalmology. *Clinical Ophthalmology*. 2020, 14:2807-2820. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S259857>

20. Wang J, Li Y, Musch DC, Wei N, Qi X, Ding G, et al. Progression of Myopia in School-Aged Children after COVID-19 Home Confinement. JAMA Ophthalmology. 2021, 139(3):293-300. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.6239>
21. Chen EM, Parikh R. COVID-19 and Ophthalmology: The Pandemic's Impact on Private Practices - American Academy of Ophthalmology. EyeNet Magazine. 2020. <https://www.aao.org/eyenet/article/pandemic-impact-on-private-practices>
22. Coroneo MT, Collignon PJ. SARS-CoV-2: eye protection might be the missing key. The Lancet Microbe. 2021, 2(5):e173-e174. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00040-9](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00040-9)
23. Quijano-Nieto BA, Córdoba-Ortega CM. Tonic pupil after COVID-19 infection. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2021, OFTAL-1905. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2021.01.003>