



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

# MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (COVID-19).

## REVISIÓN DE EVIDENCIAS PUBLICADAS.

MAR SOLAS ALMAGRO





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**

**MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 (COVID-19).**

**REVISIÓN DE EVIDENCIAS PUBLICADAS.**

**MAR SOLAS ALMAGRO**

**EN SEVILLA, A 20 DE JULIO DE 2021**

**CIRUGÍA / OFTALMOLOGÍA**

**ESTANISLAO GUTIÉRREZ SÁNCHEZ – JUAN RAMÓN LACALLE REMIGIO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## **RESUMEN**

**Justificación.** Desde que el coronavirus 2019 fuese decretado como pandemia en febrero de 2020, los científicos han realizado numerosos estudios para lograr comprender mejor la infección por SARS-CoV-2. En estos estudios se han notificado diversas manifestaciones oculares, por lo que la infección por SARS-CoV-2 tiene repercusión a nivel ocular.

**Métodos.** Se ha revisado la bibliografía hallada en PubMed acerca de las manifestaciones oftálmicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 a nivel ocular (estudios particulares y casos reportados).

**Resultados.** La hiperemia conjuntival y la conjuntivitis han resultado ser las manifestaciones oculares más frecuentes en los pacientes con COVID-19, estando acompañadas normalmente de secreciones y lagrimeo. La conjuntivitis es, de hecho, la única manifestación oftálmica recogida por la OMS como uno de los posibles signos ocasionados por la COVID-19. También cabe destacar la presencia de quemosis en pacientes en UCI. Otras muchas manifestaciones han sido reportadas, pero casi todas ellas de manera esporádica y casi anecdótica (queratitis, blefaritis, epiescleritis, etc.). Ha habido una serie de casos reportados que informan acerca de manifestaciones oculares en el polo posterior, pero la causalidad de la COVID-19 aún no ha quedado evidenciada. Las oclusiones retinianas derivadas de los episodios trombóticos ocasionados por la infección por SARS-CoV-2 parecen ser, hasta el momento, las únicas manifestaciones oculares a nivel de polo posterior realmente atribuibles a la enfermedad por coronavirus 2019.

**Conclusiones.** Las manifestaciones oftálmicas en la infección por SARS-CoV-2 más comunes han sido notificadas en el polo anterior y son la conjuntivitis, la hiperemia conjuntival, las secreciones y el lagrimeo. Las manifestaciones a nivel del polo posterior son escasas y aún no ha quedado evidenciada la causalidad de la COVID-19.

**Palabras clave.** COVID-19, SARS-CoV-2, manifestaciones oculares, conjuntivitis, retina.

## **ÍNDICE**

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 4  |
| 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN .....                                   | 10 |
| 3. METODOLOGÍA .....  | 10 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....                                     | 12 |
| 4.1. EVIDENCIAS EXTRAÍDAS DE ESTUDIOS PARTICULARES .....            | 12 |
| 4.1.1. SIGNOS EN EL POLO ANTERIOR Y POSTERIOR DEL GLOBO OCULAR..... | 15 |
| 4.1.2. SÍNTOMAS EN EL POLO ANTERIOR DEL GLOBO OCULAR.....           | 20 |
| 4.1.3. OTROS SÍNTOMAS OCULARES.....                                 | 22 |
| 4.2. HALLAZGOS DESCRITOS EN CASOS REPORTADOS .....                  | 24 |
| 4.2.1. HALLAZGOS REPORTADOS EN EL POLO ANTERIOR.....                | 24 |
| 4.2.2. HALLAZGOS REPORTADOS EN EL POLO POSTERIOR .....              | 25 |
| 4.2.3. OTROS HALLAZGOS .....  | 28 |
| 5. CONCLUSIONES .....   | 30 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA.....  | 31 |

## **1. INTRODUCCIÓN**

Para un mejor entendimiento de la infección por SARS-CoV-2 y su repercusión, es necesario conocer primero una serie de puntos al respecto: clasificación de los coronavirus, origen del SARS-CoV-2, perspectivas evolutivas sobre la ecología del SARS-CoV-2, genoma del coronavirus 2019, propiedades físico-químicas del SARS-CoV-2, entrada del coronavirus 2019 a la célula, características clínicas de la COVID-19, clasificación en función de la gravedad de la enfermedad, tormenta de citoquinas, transmisión del SARS-CoV-2, mortalidad, diagnóstico y tratamiento frente a la COVID-19.

- **Clasificación de los coronavirus**

La familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocononavirinae*, incluye una amplia variedad de coronavirus (CoVs). Estos son patógenos reconocidos en humanos, mamíferos y aves. (1)

Se trata de una familia de virus de ARN monocatenarios con envoltura que se clasifican, genotípica y serológicamente, en cuatro géneros: alfacoronavirus ( $\alpha$ -CoV), betacoronavirus ( $\beta$ -CoV), gammacoronavirus ( $\gamma$ -CoV) y deltacoronavirus ( $\delta$ -CoV). (2)

- **Origen del SARS-CoV-2**

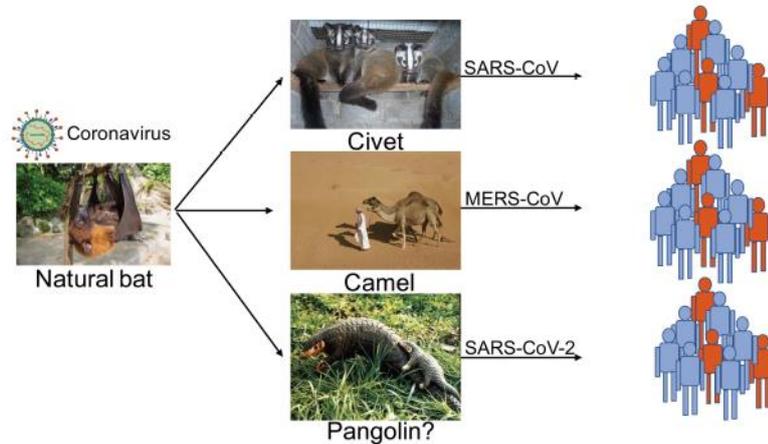
Se conocían hasta la fecha seis CoVs que hubiesen infectado a humanos, dos de ellos son  $\beta$ -CoV (cuyos reservorios son los murciélagos y roedores) y pueden causar una enfermedad severa en los humanos (2). Primero, entre 2002 y 2003, emergió en China el síndrome agudo respiratorio severo (SARS)-CoV, provocando 8098 infecciones y 774 muertes; no se han reportado casos de SARS-CoV desde 2004 (3). Años más tarde, en 2012, se reportó por primera vez el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)-CoV y, desde entonces, se han notificado 2494 casos y 858 muertes, casi todos de forma esporádica (4).

Recientemente, en diciembre de 2019, se comenzaron a reportar casos de neumonía severa de etiología desconocida en Wuhan (provincia de Hubei, China) (5). Esta neumonía resultó estar causada por un nuevo coronavirus, el coronavirus 2019, causante de la enfermedad de la COVID-19. El aumento del número de contagios en todo el mundo llevó a la OMS a declarar la COVID-19 como una pandemia el 11 de marzo de 2020. (6)

- **Perspectivas evolutivas sobre la ecología del SARS-CoV-2**

Todos los CoVs humanos pueden ser de origen zoonótico, y lo más probable es que los murciélagos sean los huéspedes naturales de todos los CoVs conocidos actualmente (7).

En el caso del SARS-CoV, la hipótesis es que el coronavirus pasó del murciélago al gato siberiano; y de este animal, al ser humano. En el MERS-CoV, fue el camello el que transmitió el coronavirus del murciélago a los humanos. Con el SARS-CoV-2 la hipótesis es que procede de un pangolín, pero no se tienen evidencias firmes. (Imagen 1)



**Imagen 1. Perspectivas evolutivas sobre la ecología del SARS-CoV-2. (7)**

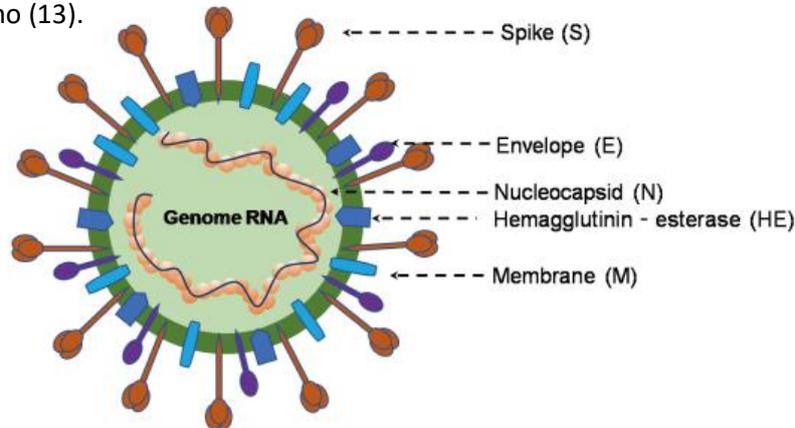
Los pangolines malayos son mamíferos comedores de insectos nocturnos que se encuentran en el sudeste asiático, pero no en China, donde se informó por primera vez del brote (8,9). Estos pequeños animales, en peligro de extinción, fueron introducidos ilegalmente en vivo desde sus hábitats naturales a China por traficantes de vida silvestre, que ven este comercio muy lucrativo y en aumento (8,10).

- **Genoma del coronavirus 2019**

Los CoVs son virus con grandes moléculas de ARN; de hecho, presentan el mayor genoma de entre todos los virus de ARN (1). El del coronavirus 2019 tiene un tamaño de 29'9 kb y coincide en un 86'9% con el genoma de los  $\beta$ -CoV. En particular, existe un 94,6% de similitud entre la secuencia del SARS-CoV y del nuevo coronavirus, por lo que este último recibió el nombre de SARS-CoV-2. (2)

El virión SARS-CoV-2 (Imagen 2) posee una nucleocápside compuesta por genoma de ARN helicoidal de una sola hebra y una proteína nucleocápsida (N) fosforilada (11). La nucleocápside está rodeada de bicapas de fosfolípidos y cubierta por dos tipos diferentes de proteínas: el recortador de glucoproteína de espícula (S), que existe en todos los CoV y está relacionada con la entrada del virus a la célula huésped, y la hemaglutinina-esterasa (HE), que solo se comparte entre algunos CoVs. La proteína de la membrana (M) y la proteína de la envoltura (E) se encuentran entre las proteínas S en la envoltura viral. (12)

Las espinas conforman unas protrusiones en la superficie del virus que acaban en un copete más amplio, dando esa forma que recuerda a una corona, que es a la postre el origen del nombre del microorganismo (13).



**Imagen 2. Partes de un virión de SARS-CoV-2. (7)**

La partícula del virus tiene un diámetro de 60-100 nm y puede tener forma tanto redonda como ovalada (14).

- **Propiedades físico-químicas del SARS-CoV-2**

La mayor parte del conocimiento sobre las propiedades fisicoquímicas de los CoV proviene de SARS-CoV y MERS-CoV (7).

El SARS-CoV-2 puede inactivarse por rayos ultravioleta o por calentarse a 56 °C 30 min, y también es sensible a la mayoría de los desinfectantes como el éter dietílico, el etanol al 75%, el cloro, el ácido peracético y el cloroformo (14).

- **Entrada a la célula del coronavirus 2019**

La enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) es un receptor funcional del cuerpo humano. Para entrar a la célula, el SARS-CoV-2 secuestra la ACE2, la cual proporciona un sitio de unión directo para las proteínas S del coronavirus (15). La proteína S de CoV sufre un reordenamiento estructural dramático, lo que le permite fusionar su membrana viral con la membrana de la célula huésped (7).

Para averiguar el potencial del SARS-CoV-2 para infectar a los humanos, se analizó el dominio de unión al receptor (RBD) de su proteína S, que está en contacto con ACE2 (7). La evidencia biofísica y estructural sugiere que la proteína S del SARS-CoV-2 probablemente se une a la ACE2 humana con una afinidad 10-20 veces mayor que la del SARS-CoV (16).

Algunos estudios han notificado la expresión de la ACE2 en la conjuntiva y la córnea humanas, lo que podría provocar conjuntivitis y queratitis (17–20). Según estos estudios, el SARS-CoV-2

está presente en las lágrimas de los pacientes con COVID-19 y la afectación ocular se notificó en el 1%-32% de los pacientes hospitalizados (17,21). Este motivo, entre otros, justifica la realización de esta revisión.

- **Características clínicas de la COVID-19**

La COVID-19 afecta a las personas de distintas maneras, debido a que la infección por SARS-CoV-2 tiene una sintomatología y presentaciones variadas. Un gran porcentaje de los hospedadores resultan ser asintomáticos, lo cual supone entre un 17'9 y un 33'3% (22). La gran mayoría corresponde a pacientes paucisintomáticos con enfermedad leve a moderada y recuperación sin necesidad de hospitalización (50% aproximadamente). Una menor proporción de individuos (23%) puede padecer la enfermedad grave o crítica (23). (24)

Los síntomas y/o signos pueden aparecer entre 2 y 14 días después de la exposición (25). De forma general, pueden clasificarse en tres grupos: más frecuentes, menos frecuentes o graves (Tabla 1).

**Tabla 1. Síntomas y signos ocasionados por la COVID-19. (6)**

|   |  |
|---|--|
| <b>Síntomas y signos más frecuentes</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Fiebre.</li> <li>⇒ Tos seca.</li> <li>⇒ Cansancio.</li> </ul>   |
| <b>Síntomas y signos menos frecuentes</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Dolores y molestias (dolor de garganta y/o cabeza).</li> <li>⇒ Diarrea.</li> <li>⇒ <b>Conjuntivitis.</b></li> <li>⇒ Pérdida del gusto o el olfato.</li> <li>⇒ Sarpullido en la piel o decoloración de los dedos de las manos o pies.</li> </ul> |
| <b>Síntomas y signos graves</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Dificultad para respirar o disnea.</li> <li>⇒ Dolor u opresión en el pecho.</li> <li>⇒ Pérdida del habla o del movimiento.</li> </ul>   |

- **Clasificación en función de la gravedad de la enfermedad**

La Guía Nacional en Prevención y Control del Nuevo Coronavirus causante de Neumonía (PC-NCP) (26), publicada en la Comisión Nacional de Salud de China el 8 de febrero de 2020, clasifica la gravedad de la enfermedad en las siguientes categorías.

- **Leve:** sin signos de neumonía.
- **Moderada:** fiebre o síntomas respiratorios, hallazgo de imágenes en la tomografía computerizada pulmonar.

- **Severa:** disnea (frecuencia respiratoria de 30 ciclos por minuto o más), saturación de oxígeno en sangre del 93% o menos, presión arterial de oxígeno con un índice de inspiración de oxígeno de 300 o menos.
- **Crítica:** fallo respiratorio, shock o fallo multiorgánico.

- **Tormenta de citoquinas**

Cuando un patógeno invade el cuerpo humano, se produce una respuesta inmunitaria innata que consiste en la producción de citoquinas y células natural *killer* (NK). Las NK estimulan la activación de los macrófagos y estos, a su vez, liberan grandes cantidades de citoquinas, de manera que se produce un feedback positivo. (27)

En circunstancias normales, una vez que el cuerpo ha controlado la invasión del patógeno, este feedback positivo se regula y la producción de citoquinas empieza a disminuir. Sin embargo, ante un ataque a causa de un virus (como la infección por SARS-CoV-2), el cuerpo humano libera tal cantidad de citoquinas que no puede regularse mediante feedback negativo, lo que da lugar a la denominada “tormenta de citoquinas”. (28)

Debido a la excesiva secreción de citoquinas, la permeabilidad vascular del lugar infectado aumenta, lo que permite que los patógenos entren más fácilmente en los vasos sanguíneos y aceleren la extravasación de líquido. (28)

Los niveles anormalmente elevados de citoquinas y células inmunes sobreactivadas causan un daño difuso a las células endoteliales capilares pulmonares y a las células epiteliales alveolares y se acumulan grandes exudados para bloquear las vías respiratorias, lo que da lugar a la aparición del síndrome agudo respiratorio. (28)

Al mismo tiempo, una lesión pulmonar grave, junto con un daño a la función inmunológica del cuerpo y una tormenta de citoquinas, puede causar una mayor disfunción de los órganos sistémicos (29). Esta condición probablemente sea una de las razones importantes del repentino empeoramiento, e incluso muerte, en algunos pacientes con COVID-19. (28)

- **Transmisión del SARS-CoV-2**

El SARS-CoV-2 se contagia a través de las gotículas de saliva o secreciones nasales expulsadas por las personas infectadas (6), por lo que la vía de contagio principal es la respiratoria; también puede ser transmitida por fómites mediante el contacto humano a través de las manos y de superficies contaminadas. (30)

Algunos investigadores han declarado que la superficie ocular no es la principal vía de conducción del SARS-CoV -2 porque la tasa de detección positiva de este y su carga viral en el saco conjuntival son muy bajas. Sin embargo, la mucosa conjuntival es un punto de entrada y transmisión de la infección por COVID-19, al igual que con todos los demás virus respiratorios. (31)

Por otra parte, Hong et al. (32) sostienen que la superficie ocular posee un eficaz sistema de drenaje y autolimpieza, por lo que la superficie ocular no es un entorno tranquilo; las partículas virales que aterrizan en la película lagrimal se eliminan de la superficie ocular con relativa rapidez y se drenan al espacio nasofaríngeo, un lugar más tranquilo y propicio para la invasión del virus.

En efecto, la OMS recomienda seguir unas normas básicas de buena higiene y evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca, puesto que a partir de estos puntos el virus puede entrar en el organismo e infectarlo. (6)

- **Mortalidad de la COVID-19**

El 27/05/2021 el total de muertos era de 3'5 millones a nivel global. Teniendo en cuenta que el total de contagios hasta dicha fecha era de 168 millones, la COVID-19 tiene la preocupante mortalidad de, aproximadamente, el 2%. (33) Los datos actualizados pueden consultarse pulsando en esta [entrada](#).

Los desenlaces mortales se notificaron principalmente entre ancianos mayores de 60 años y personas con otras comorbilidades, como enfermedad hepática crónica, miocarditis, disfunción renal y enfermedad cardiovascular (34,35).

El diagnóstico y el tratamiento tempranos han sido una medida clave para disminuir la morbilidad y riesgo de mortalidad (36).

- **Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2**

Se usa la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR), técnica basada en la amplificación del ARN viral, como método de diagnóstico estándar debido a que presenta casi el 100% de efectividad (37).

- **Tratamiento frente a la COVID-19**

Aunque no existe ningún tratamiento específico para la COVID-19, se han usado una serie de antivirales ya existentes para intentar paliar la enfermedad. Dichos antivirales son los siguientes:

- **Ribavirin:** debido a los efectos adversos, su aplicación clínica debe ser muy cuidadosa. (7)
- **Lopinavir/ritonavir:** la combinación de ambos dio buen resultado en el tratamiento del SARS-CoV (38) y del MERS-CoV (39) y ha sido recomendada para tratar la COVID-19. (7)
- **Remdesivir:** su efectividad y seguridad no han sido verificados clínicamente aún. (7)
- **Nelfinavir:** usado previamente en el VIH, actúa como gran inhibidor del SARS-CoV-2. (40)
- **Arbidol:** se ha confirmado su actividad frente al SARS-CoV-2, por lo que es un tratamiento clínicamente recomendado. (14)
- **Cloroquina:** ha demostrado ser un potente inhibidor de la ACE2 (40), por lo que se usa para el control de la replicación viral (14). Como desventaja, ha resultado ser tóxica para el globo ocular (41). La hidroxicloroquina, por su parte, destruye los fotorreceptores (21).

También se ha empleado plasma de pacientes convalecientes que ya han pasado la COVID-19 (42), aunque su efecto no se puede discernir a partir de los efectos de las comorbilidades del paciente, el estadio de la enfermedad o el efecto de otros tratamientos. (7)

Por otra parte, se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales pueden neutralizar de forma efectiva el receptor ACE2 (43). En cambio, su efecto puede ser limitado y aun se necesita tiempo para lograr su aplicación clínica. (7)

A pesar de todas estas opciones de tratamiento, la vacunación es la mejor opción para controlar la COVID-19. La OMS ya ha dado luz verde a la vacuna de Pfizer, a dos versiones de AstraZeneca/Oxford y a la de Janssen (Johnson & Johnson). Para consultar los datos actualizados al respecto pulsar [aquí](#).

## **2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN**

El objetivo principal de este trabajo es revisar los estudios publicados acerca de las manifestaciones oftálmicas atribuidas a la infección por SARS-CoV-2.

## **3. METODOLOGÍA**

La búsqueda de publicaciones, la selección de ellas y la extracción de los resultados las realizó exclusivamente la autora de este trabajo.

- **Pregunta de investigación**

La revisión trata de estimar la frecuencia de las manifestaciones oftálmicas descritas en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, y que, hipotéticamente, se pueden atribuir a ese virus.

- **Fuentes de búsqueda**

Se ha accedido a la base de datos de PubMed para identificar las publicaciones relacionadas con la COVID-19.

- **Estrategia de búsqueda**

Para la búsqueda de artículos en Pubmed se usaron los siguientes términos, pertenecientes al tesoro de PubMed o en campo libre: "coronavirus", "SARS-CoV-2", "CoViD-19", "2019-nCoV", "ophthalmology", "eye disease", "conjunctivitis", "ocular surface", "glaucoma", "orbit", "uveitis", "retina", "vasculitis", "ophthalmoparesis", "palsy", "optic nerve", "anterior ischemic optic neuropathy", "retinal venous occlusion" y "retinal arterial occlusion".

La estrategia de búsqueda se construyó con estos términos, enlazados con los conectores booleanos AND y OR.

La estrategia de búsqueda final se ejecutó el 28/05/2021.

- **Criterios de inclusión**

Se aplicaron los siguientes filtros (Diagrama 1):

- Fecha de publicación del artículo: desde marzo de 2020 hasta la actualidad.
- Sujetos estudiados: limitados a estudios realizados a seres humanos.
- Idioma de publicación: artículos publicados en cualquiera de los siguientes idiomas: inglés y/o español.
- Tipo de publicación: artículos originales, series de casos.

Se realizó una criba basada en la selección por lectura de título y abstract.

Los datos se han extraído de estudios propios y de los casos reportados por separado, puesto que los segundos carecen de evidencia científica confirmada.

Posteriormente, la bibliografía se fue actualizando hasta mayo, con el objetivo de introducir los estudios más recientes publicados hasta la fecha.

- **Criterios de exclusión**

Se descartaron los comentarios editoriales, las cartas al editor, los artículos acerca de modificaciones sustanciales debidas a la COVID-19 y aquellos que hablan sobre cómo las circunstancias de la pandemia han influido en la salud ocular (aumento en la prevalencia de ojo seco, miopía...) y de los efectos a nivel ocular de fármacos para tratar el SARS-CoV-2.

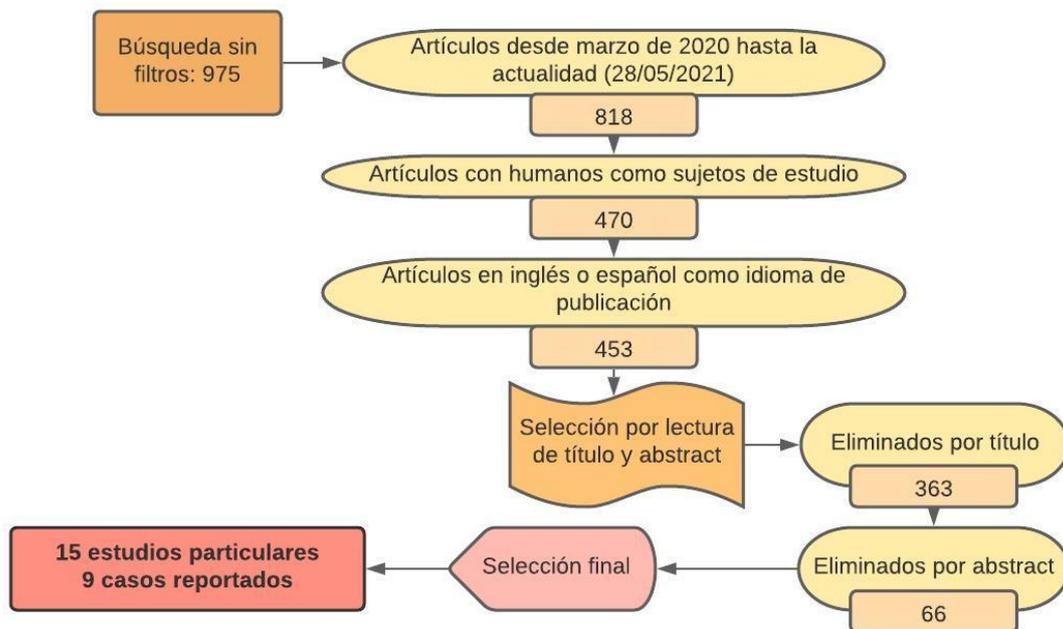
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se hallaron 975 artículos con la estrategia de búsqueda descrita en la *Metodología*.

Tras aplicar los filtros, quedaron un total de 453 artículos, que fueron sometidos a una criba basada en la selección por lectura de título y abstract (Diagrama 1). De esta forma, se eliminaron 363 artículos por título y 66 por abstract.

Se seleccionaron, finalmente, 15 estudios propios y 9 casos reportados que resultaron ser interesantes por describir manifestaciones oculares diferentes a las detectadas en los estudios propios.

**Diagrama 1. Selección de artículos de PubMed por lectura de título y abstract.**



A continuación, se presentan los aspectos más destacados de los artículos revisados, realizando una síntesis crítica de los mismos y discutiendo los resultados.

### 4.1. EVIDENCIAS EXTRAÍDAS DE ESTUDIOS PARTICULARES

Los datos sobre manifestaciones oftálmicas proceden de quince estudios particulares (Tabla 2). Dos de ellos (17,44) son, en realidad, estudios generales sobre la COVID-19 en los que se notificaron este tipo de manifestaciones oculares. El resto sí se centra particularmente en estudiar los síntomas y signos en el globo ocular.

De estos estudios, 8 han sido realizados en países asiáticos y 7 en Europa; no se han hallado estudios realizados en el continente americano, ni en África y Oceanía.

**Tabla 2. Análisis de estudios particulares en función de los pacientes que presentaron manifestaciones oculares.**

| <b>Autor/es</b>              | <b>Lugar y fecha de publicación</b> | <b>Pacientes con manifestaciones oculares</b> | <b>Prevalencia de las manifestaciones oculares</b> | <b>Pacientes hospitalizados</b> |
|------------------------------|-------------------------------------|---|--|---------------------------------|
| Pirraglia (45)               | Italia, febrero 2020                | 11 de 46                                      | 23'91%   | Sí                              |
| Guan (17)                    | China, febrero 2020                 | 9 de 1099                                     | 0'82%  | Sí                              |
| Hong (32)                    | China, marzo 2020                   | 15 de 56                                      | 26'79%   | Sí                              |
| Wu (21)                      | China, marzo 2020                   | 12 de 38                                      | 31'60%   | Sí                              |
| Chen (46)                    | China, abril 2020                   | >27* de 535                                   | >7'65%   | -                               |
| Abrishami (47)               | Noreste de Irán, mayo 2020          | 92 de 142                                     | 64'79%   | Sí                              |
| Bostanci Ceran y Ozates (48) | Turquía, mayo 2020                  | 20 de 93                                      | 21'51%   | Sí                              |
| Valente (49)                 | Italia, junio 2020                  | 4 de 27                                       | 14'81%   | Sí                              |
| Zen (44)                     | Noreste de Italia, junio 2020       | 18 de 916                                     | 1'97%  | -                               |
| Sindhuja (50)                | Norte de la India, julio 2020       | 12 de 127                                     | 9'45%  | No                              |
| Güemes-Villahoz (51)         | España, agosto 2020                 | 35 de 301                                     | 11'63%   | Sí                              |
| Rokohl (20)                  | Alemania, agosto 2020               | 75 de 108                                     | 69'44%   | No                              |
| Öncul (52)                   | Turquía, agosto 2020                | 16 de 359                                     | 4'46%  | Sí                              |
| Meduri (53)                  | Italia, noviembre 2020              | 17 de 29                                      | 58'62%   | Sí                              |
| Kumar (54)                   | Sur de la India, febrero 2021       | 20 de 2742                                    | 0'72%  | Sí                              |

\*27 pacientes con congestión conjuntival; más pacientes manifestaron otras molestias oculares, pero no se especifica concretamente cuántos.

Un total de 6618 pacientes ha participado en los estudios, aunque hay una gran heterogeneidad en el número de pacientes que componen la muestra en cada estudio.

Casi todos estos estudios cuentan con una pequeña muestra de pacientes, lo que puede resultar un impedimento para lograr resultados fidedignos. Tan sólo el estudio de Kumar et al. (54) en el sur de la India cuenta con una gran cantidad de pacientes (2742). En otros estudios (17,44) la muestra ha sido de alrededor de 1000 pacientes, en el de Chen et al. (46) ha sido de 535, mientras que en el resto la muestra apenas supera la centena.

Esta diferencia tan marcada en cuanto a la cantidad de pacientes de estudio ha influido en el porcentaje de manifestaciones oculares. En los estudios con menor número de pacientes el porcentaje de manifestaciones es más alto: 69'44% en el estudio de Rokohl et al. (20) con 108 pacientes, 64'79% en el de Abrishami et al. (47) con 142 pacientes o 58'62% en el de Meduri et al. (53) con 29 pacientes. En cambio, el porcentaje de manifestaciones oculares no supera el 2% en los estudios con mayor número de pacientes: 0'72% en el de Kumar et al. (54) con 2742 pacientes, 0'82% en el de Guan et al. (17) con 1099 pacientes y 1'97% en el de Zen et al. (44) con 916 pacientes.

Cabe destacar que en el estudio de Zen et al. (44) todos los pacientes presentaban alguna enfermedad reumática autoinmune, los cuales están considerados como población de alto riesgo. A pesar de esto, el porcentaje de manifestaciones oculares en este estudio no ha sido muy alto.

La gran variabilidad de porcentajes, desde un 69'44% a un 0'72%, deja entrever la necesidad de realizar estudios en un futuro con una mayor muestra de pacientes para poder extraer resultados verdaderamente fiables. Teniendo en cuenta que los porcentajes más bajos corresponden a los estudios con mayor muestra de sujetos, todo apunta a que las repercusiones del SARS-CoV-2 a nivel ocular es baja en general.

Mayoritariamente, las manifestaciones oculares aparecieron durante el primer período de la enfermedad o con el transcurso de esta. En algunos casos incluso supuso la primera manifestación de COVID-19 en los pacientes. (52)

Según Abrishami et al. (47), la proporción de pacientes con al menos una manifestación ocular es significativamente mayor en los ingresados en la UCI en comparación con las salas fuera de la UCI. Esto supone una discrepancia con respecto a otras publicaciones, que puede ser debida a las diferencias de los sujetos de estudio, la severidad de la enfermedad y los criterios de diagnóstico. La postura de Abrishami et al. queda respaldada por Wu et al. (21), puesto que en su estudio las anormalidades oculares coincidían frecuentemente con una mayor gravedad de la enfermedad. También cabe destacar que en el estudio de Bostanci Ceran y Ozates (48) se

encontró que el número de pacientes con fiebre superior a 37,3 ° C en el grupo de afectación ocular eran mayores.

Zhou et al. (55) informaron de que los pacientes con síntomas oculares presentan niveles más altos de neutrófilos (NLT) y proteína C-reactiva (CRP). Asimismo, según los hallazgos en los estudios de Bostanci Ceran y Ozates (48) y de Wu et al. (21), los pacientes con afectación ocular son más propensos a tener recuentos de neutrófilos más altos y niveles elevados de CRP y procalcitonina (PCT). El recuento medio de linfocitos fue estadísticamente menor en pacientes con manifestaciones oculares (48).

Como hallazgo curioso, Abrishami et al. (47) detectaron mayor nivel de urea en suero en pacientes con al menos un síntoma ocular. Aproximadamente el 30,5% de los pacientes con niveles elevados de urea sérica presentaban hiperemia conjuntival. Quizás la liberación de citocinas inflamatorias cause una disfunción relativa de los riñones, así como hiperemia tisular. Además, muchas otras hipótesis pueden presentar, como la expresión de receptores / antígenos comunes en el riñón y la conjuntiva, mayor presión arterial / hipertensión en aquellos con nefropatía y vasculopatía hipertensiva en la conjuntiva, mayor ojo seco en estos sujetos.

Las manifestaciones oculares detectadas en esos quince estudios se pueden clasificar en función de si aparecieron en el polo anterior o posterior del globo ocular y según si son signos o síntomas.

#### **4.1.1. SIGNOS EN EL POLO ANTERIOR Y POSTERIOR DEL GLOBO OCULAR**

Los signos oculares detectados en el polo anterior del globo ocular fueron la conjuntivitis, la hiperemia conjuntival, las secreciones, el lagrimeo, la quemosis, la queratitis, el orzuelo, la xeroftalmía, la blefaritis, la epiescleritis y la celulitis orbitaria. El único signo detectado en el polo posterior fue una hemorragia vítrea (Tabla 3).

**Tabla 3. Signos oculares en el polo anterior y posterior más comunes notificados en estudios particulares.**

|                       | <b>CONJUNTIVITIS</b> | <b>HIPEREMIA CONJUNTIVAL</b> | <b>SECRECIONES</b> | <b>EPÍFORA O LAGRIMEO</b> | <b>QUEMOSIS</b> | <b>QUERATITIS</b> | <b>ORZUELO</b> | <b>XEROFTALMÍA</b> | <b>BLEFARITIS</b> | <b>EPIESCLERITIS</b> | <b>CELULITIS ORBITARIA</b> | <b>HEMORRAGIA VÍTREA</b> |
|-----------------------|----------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------|-------------------|----------------|--------------------|-------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------|
| <i>Pirraglia 2020</i> | 3                    | 0                            | 0                  | 0                         | 0               | 0                 | 0              | 0                  | 0                 | 0                    | 0                          | 0                        |
| <i>Guan 2020</i>      | 0                    | 9                            | 0                  | 0                         | 0               | 0                 | 0              | 0                  | 0                 | 0                    | 0                          | 0                        |
| <i>Hong 2020</i>      | 0                    | 2                            | 2                  | 0                         | 0               | 0                 | 0              | 0                  | 0                 | 0                    | 0                          | 0                        |

|                                     |    |    |    |    |    |    |   |    |    |   |   |   |
|-------------------------------------|----|----|----|----|----|----|---|----|----|---|---|---|
| <i>Wu 2020</i>                      | 0  | 3  | 7  | 7  | 8  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Chen 2020</i>                    | 30 | 27 | 44 | 49 | 0  | 13 | 0 | 22 | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Abrishami 2020</i>               | 44 | 41 | 0  | 0  | 22 | 3  | 0 | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Bostanci Ceran y Ozates 2020</i> | 8  | 20 | 6  | 9  | 3  | 0  | 0 | 0  | 0  | 2 | 0 | 0 |
| <i>Valente 2020</i>                 | 4  | 4  | 4  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Zen 2020</i>                     | 18 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Sindhuja 2020</i>                | 8  | 9  | 0  | 1  | 0  | 0  | 1 | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Güemes-Villahoz 2020</i>         | 35 | 35 | 35 | 15 | 0  | 0  | 2 | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Rokohl 2020</i>                  | 0  | 26 | 9  | 34 | 0  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0 | 0 | 0 |
| <i>Öncul 2020</i>                   | 4  | 9  | 6  | 5  | 2  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0 | 0 | 1 |
| <i>Meduri 2020</i>                  | 0  | 7  | 2  | 5  | 1  | 0  | 0 | 0  | 11 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Kumar 2021</i>                   | 9  | 19 | 0  | 19 | 5  | 0  | 0 | 0  | 0  | 0 | 1 | 0 |

**Tabla 4. Prevalencia de los signos oculares detectados en el polo anterior y posterior.**

| <b>Manifestación ocular</b> | <b>Pacientes que presentaron dicha manifestación (N=6618)</b> | <b>Prevalencia de la manifestación ocular</b> |
|-----------------------------|---|---|
| Conjuntivitis               | 163   | 2'46%   |
| Hiperemia conjuntival       | 211   | 3'19%   |
| Secreciones                 | 115   | 1'74%   |
| Epífora o lagrimeo          | 144   | 2'18%   |
| Quemosis                    | 40  | 0'60%   |
| Queratitis                  | 16  | 0'24%   |
| Orzuelo                     | 3   | 0'05%   |
| Xeroftalmía                 | 22  | 0'33%   |
| Blefaritis                  | 11  | 0'17%   |
| Epiescleritis               | 2   | 0'03%   |
| Celulitis orbitaria         | 1   | 0'02%   |
| Hemorragia vítrea           | 1   | 0'02%   |

#### **a) Conjuntivitis**

La conjuntivitis resultó ser la segunda manifestación ocular más frecuente en los pacientes, con una prevalencia del 2'46%. Estuvo acompañada de hiperemia conjuntival, lagrimeo y secreciones, por ello estos signos también cuentan con una alta prevalencia.

La conjuntivitis fue la única manifestación ocular identificada en el estudio de Zen et al. (44), el cual evaluaba a los sujetos a nivel sistémico y no sólo a nivel ocular. Los pacientes que participaron en él presentaban enfermedades reumáticas autoinmunes, lo que los convierte en pacientes de riesgo frente a infecciones bacterianas, virales y oportunistas, en comparación con la población general, debido a su afección subyacente y al uso de fármacos inmunosupresores (56).

En el estudio de Valente et al. (49) sólo participaron pacientes en edad pediátrica, los cuales suelen pasar la enfermedad de forma más leve. Se detectó carga viral en la lágrima de uno de los cuatro niños con conjuntivitis; por otra parte, también se detectó carga viral en la lágrima de otros dos que no manifestaban ninguna queja a nivel ocular ni sistémico. Esto quiere decir que la transmisión a través de la lágrima es posible y que debe evitarse el contacto ojo-mano.

Los posibles mecanismos responsables de la conjuntivitis aún no se comprenden completamente. El mecanismo causante de la conjuntivitis podría ser una vasculitis o una disfunción endotelial. Además, la conjuntivitis puede estar asociada con la respuesta del huésped a la inflamación general de los vasos conjuntivales en pacientes con COVID-19. (52)

Como caso aislado, un paciente con conjuntivitis del estudio de Sindhuja et al. (50) experimentó una erupción periorbitaria y un edema palpebral con picazón y fotofobia.

Cabe destacar que la conjuntivitis es la única manifestación ocular que viene registrada por la OMS como uno de los posibles signos (menos frecuentes) ocasionados por la COVID-19 (6).

#### **b) Hiperemia o congestión conjuntival**

La hiperemia conjuntival (Imagen 3) es el signo ocular debido a la infección por SARS-CoV-2 con mayor prevalencia (3'19%). La mayor parte de este porcentaje corresponde a congestión conjuntival sugestiva de conjuntivitis, aunque en muchos otros casos no apareció la conjuntivitis, pero sí la hiperemia conjuntival.

Guan et al. (17) llevaron a cabo un estudio sobre las características clínicas de la COVID-19 y la única manifestación ocular que se reportó fue la hiperemia conjuntival, presente en nueve sujetos. Esto confirma que esta manifestación es la más común a nivel ocular.

Varios estudios (46,50,52) conjeturaron que la hiperemia conjuntival podría ser el signo de presentación en algunos pacientes de COVID-19, aunque no es muy frecuente. En uno de esos estudios (52), además, el virus estaba presente en la superficie ocular de algunos pacientes a pesar de que la PCR había resultado negativa.

A parte de los nueve pacientes con hiperemia conjuntival, en el estudio de Öncül et al. (52) cinco pacientes desarrollaron una hemorragia subconjuntival. Este efecto puede estar relacionado con el uso de fármacos anticoagulantes, tos intensa o vómitos debido a la intolerancia a los medicamentos utilizados en el tratamiento.



Se relacionó la hiperemia conjuntival con la gravedad de la enfermedad (53) y con la fiebre alta (46).

El contacto frecuente entre ojo-mano podría suponer un factor de riesgo para la congestión conjuntival en los pacientes de COVID-19 (46).

**Imagen 3. Paciente con hiperemia conjuntival más marcada en el ojo izquierdo. (32)**

#### **c) Secreciones y epífora o lagrimeo**

La alta prevalencia de las secreciones y el lagrimeo (1'74 y 2'18%, respectivamente) se debe a que casi siempre acompañaban a la conjuntivitis y a la hiperemia conjuntival, apareciendo de forma aislada con poca frecuencia.

#### **d) Quemosis**

En el estudio de Abrishami et al. (47) la quemosis (Imagen 4) fue la manifestación ocular más común entre los pacientes admitidos en la UCI (veintidós pacientes). Los dos pacientes que experimentaron quemosis en el estudio de Öncül et al. (52) también se encontraban en la UCI. Por lo tanto, la quemosis es un signo asociado a pacientes de UCI, con curso grave de la enfermedad por coronavirus.

Como curiosidad, Bostanci Ceran y Ozates (48) relacionaron la quemosis con altos niveles de CRP, PCT y NLT.



**Imagen 4. Quemosis e hiperemia conjuntival en un paciente en UCI no intubado. (47)**

#### **e) Queratitis**

La queratitis sólo fue reportada en dos estudios (46,47). En uno de ellos la queratitis resultó ser una enfermedad crónica de los sujetos, por lo que en realidad la infección por SARS-CoV-2 sólo ha causado, aparentemente, tres casos de queratitis, lo que la convierte en una manifestación ocular muy poco frecuente.

#### **f) Orzuelo**

Tan sólo se han registrado tres casos de orzuelo (50,51) en pacientes de COVID-19 y no se ha explicado la causalidad en ninguno de ellos, por lo que esta manifestación no puede atribuirse a la infección por SARS-CoV-2.

#### **g) Xeroftalmía**

La xeroftalmía sólo fue identificada en veintidós pacientes en un único estudio (46) y resultó ser una enfermedad crónica. Al no disponer de ningún otro dato, se podría afirmar que la COVID-19 no causa xeroftalmía.

#### **h) Blefaritis**

Tan solo once pacientes presentaron signos de blefaritis como hiperemia del margen palpebral y/o telangiectasia, pestañas con costras y alteraciones de los orificios de Meibomio en el estudio de Meduri et al. (53). Es, por tanto, un signo poco frecuente que se relacionó con la larga duración de la enfermedad.

#### **i) Epiescleritis**

Bostanci Ceran y Ozates (48) relacionaron la epiescleritis con altos niveles de D-dímero y CRP. No se notificó en ningún otro estudio y en este tampoco se explicó la causalidad, por lo que resulta un signo casi anecdótico.

#### **j) Celulitis orbitaria secundaria a pansinusitis**

Un caso aislado de celulitis orbitaria secundaria a pansinusitis tuvo lugar en el estudio de Kumar et al. (54). Dicho caso estuvo acompañado de proptosis, visión borrosa, restricción dolorosa de los movimientos y diplopía; además, el paciente era diabético.

Se ha notificado que la cavidad seno-nasal podría ser el lugar de mayor infección del SARS-CoV-2, con alta expresión de genes de susceptibilidad necesarios para la infección (54), lo que explica la causalidad en esta afección. Aun así, la prevalencia de esta manifestación (0'02%) es ínfima.

#### **k) Hemorragia vítrea**

Se notificó una hemorragia vítrea en un paciente del estudio llevado a cabo por Öncül et al. (52) Este paciente era diabético desde hacía ocho años y no había acudido al oftalmólogo desde hacía cuatro meses a causa de la pandemia. Estaba siendo tratado con anticoagulantes y presentaba tos severa antes de producirse la hemorragia. La disfunción metabólica, la vasculopatía o la disfunción endotelial desencadenada por la enfermedad COVID - 19 pueden haber causado esta afección.

Resulta atribuible a la infección por SARS-CoV-2 pero, al igual que la epiescleritis, su prevalencia es ínfima.

#### **l) Otros**

En el estudio de Abrishami et al. (47) se identificaron once pacientes con cataratas y nueve con retinopatía diabética, pero no se encontró relación entre estos y la COVID-19.

Pirraglia et al. (45) realizaron un estudio para detectar hallazgos en la retina de pacientes con neumonía por COVID-19 y no se encontró nada relevante. Se identificó un caso de coriorretinitis posterior unilateral en un paciente de 67 años, pero los test microbiológicos confirmaron que la causa de esta era una infección por *Candida parapsilosis*. Sin embargo, se debe tener en cuenta que todos los pacientes de este estudio fueron tratados con heparina para prevenir complicaciones vasculares sistémicas, lo que puede explicar la ausencia de afectaciones retinianas.

Para comprobar si realmente la infección por SARS-CoV-2 tiene repercusión a nivel retiniano, los pacientes no deberían estar siendo tratados con anticoagulantes. Debido al riesgo que esto supondría para los pacientes, es difícil extraer conclusiones.

#### **4.1.2. SÍNTOMAS EN EL POLO ANTERIOR DEL GLOBO OCULAR**

La mayoría de estudios se centra en notificar los signos ocasionados por la infección de SARS-CoV-2, quedando la sintomatología en un segundo plano.

Ciertos estudios (32,46,48) han notificado mayor sintomatología en sus pacientes que el resto (Tabla 5). Esto hace pensar que los síntomas sí que están presentes, tanto en estos estudios como en los demás, pero no quedan registrados por no haber realizado un examen subjetivo y más exhaustivo al paciente.

**Tabla 5. Síntomas oculares del polo anterior notificadas en los estudios particulares.**

|                                     | <b>SENSACIÓN DE QUEMAZÓN</b> | <b>SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO</b> | <b>SEQUEDAD OCULAR</b> | <b>PICOR</b> |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------|--------------|
| <i>Pirraglia 2020</i>               | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Guan 2020</i>                    | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Hong 2020</i>                    | 0                            | 4                                  | 5                      | 3            |
| <i>Wu 2020</i>                      | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Chen 2020</i>                    | 0                            | 58                                 | 102                    | 49           |
| <i>Abrishami 2020</i>               | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Bostanci Ceran y Ozates 2020</i> | 7                            | 5                                  | 0                      | 13           |
| <i>Valente 2020</i>                 | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Zen 2020</i>                     | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Sindhuja 2020</i>                | 1                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Güemes-Villahoz 2020</i>         | 0                            | 12                                 | 0                      | 0            |
| <i>Rokohl 2020</i>                  | 37                           | 7                                  | 0                      | 0            |
| <i>Öncül 2020</i>                   | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |
| <i>Meduri 2020</i>                  | 3                            | 0                                  | 2                      | 0            |
| <i>Kumar 2021</i>                   | 0                            | 0                                  | 0                      | 0            |

**Tabla 6. Prevalencia de los síntomas oculares detectados en el polo anterior.**

| <b>Manifestación ocular</b> | <b>Pacientes que presentaron dicha manifestación (N=6618)</b> | <b>Prevalencia de la manifestación ocular</b> |
|-----------------------------|---|---|
| Sensación de quemazón       | 48  | 0'73%   |
| Sensación de cuerpo extraño | 86  | 1'30%   |
| Sequedad ocular             | 109   | 1'65%   |
| Picor                       | 65  | 0'98%   |

El síntoma más común fue la sensación de sequedad ocular (1'67%), que contrasta con la gran prevalencia de epífora (2'18%) relacionada con la conjuntivitis.

La prevalencia significativa de la sensación de cuerpo extraño (1'30%), picor (0'98%) y sensación de quemazón (0'73%) también se puede asociar a la conjuntivitis y la congestión conjuntival en la mayoría de casos.

#### 4.1.3. OTROS SÍNTOMAS OCULARES

Se notificaron otra serie de síntomas oculares (Tabla 7), los cuales son dolor, fotofobia, visión borrosa, diplopía y midesopsias.

**Tabla 7. Otros síntomas oculares notificados en estudios particulares.**

|                                     | <b>DOLOR</b> | <b>FOTOFOBIA</b> | <b>VISIÓN BORROSA</b> | <b>DIPLOPÍA</b> | <b>MIODESOPSIAS</b> |
|-------------------------------------|--------------|------------------|-----------------------|-----------------|---------------------|
| <i>Pirraglia 2020</i>               | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Guan 2020</i>                    | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Hong 2020</i>                    | 4            | 0                | 0                     | 0               | 1                   |
| <i>Wu 2020</i>                      | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Chen 2020</i>                    | 18           | 13               | 65                    | 0               | 0                   |
| <i>Abrishami 2020</i>               | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Bostanci Ceran y Ozates 2020</i> | 0            | 15               | 4                     | 0               | 0                   |
| <i>Valente 2020</i>                 | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Zen 2020</i>                     | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Sindhuja 2020</i>                | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Güemes-Villahoz 2020</i>         | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Rokohl 2020</i>                  | 11           | 22               | 9                     | 3               | 0                   |
| <i>Öncul</i>                        | 0            | 4                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Meduri 2020</i>                  | 3            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |
| <i>Kumar 2021</i>                   | 0            | 0                | 0                     | 0               | 0                   |

Las manifestaciones fueron notificadas de forma desigual en los estudios, siendo los más completos los realizados por Chen et al. (46) y por Rokohl et al. (20), seguidos del de Bostanci Ceran y Ozates (48).

En el resto de estudios prácticamente no se notificó este tipo de sintomatología; esto puede haber ocurrido porque no se centraron en este tipo de manifestaciones, sino en la observación de los signos oculares que aparecían en los sujetos.

**Tabla 8. Prevalencia de otros síntomas oculares detectados en el globo ocular.**

| <b>Manifestación ocular</b> | <b>Pacientes que presentaron dicha manifestación (N=6618)</b> | <b>Prevalencia de la manifestación ocular</b> |
|-----------------------------|---|---|
|-----------------------------|---|---|

|                |    |       |
|----------------|----|-------|
| Dolor          | 36 | 0'54% |
| Fotofobia      | 54 | 0'82% |
| Visión borrosa | 78 | 1'18% |
| Diplopía       | 2  | 0'03% |
| Miodesopsias   | 1  | 0'02% |

El dolor y la fotofobia fueron síntomas que acompañaron a la hiperemia conjuntival en el estudio llevado a cabo por Chen et al. (46). La visión borrosa también podría estar relacionada con la conjuntivitis y el lagrimeo.

Las miodesopsias sólo fueron notificadas en un paciente dado de alta en el estudio de Hong et al. (32), sin explicarse la causalidad, por lo que no pueden atribuirse a la infección por SARS-CoV-2.

Resulta llamativo que la mayoría de manifestaciones oculares se produjeron en el polo anterior del globo ocular. Puede que el motivo sea lo fácil que resulta la exploración de la superficie ocular, lo que supone un ahorro de tiempo para el estudio y un menor riesgo de contagio para el explorador.

El hecho de que algunos síntomas que podrían ser más comunes (dolor, visión borrosa o picor) hayan sido notificados tan sólo en algunos estudios hace pensar que en el resto no se ha consultado al paciente, sino que el estudio se ha limitado a la observación de los signos por parte del explorador.

Este sería un punto importante a tratar en estudios futuros, ya que la sintomatología podría resultar clave para lograr detectar de forma correcta algunos de los signos oculares que pueden indicar que el paciente está contagiado de SARS-CoV-2 antes de que otras síntomas relativos a la COVID-19 se manifiesten.

Podría plantearse un cuestionario estándar con preguntas clave sobre sintomatología, de manera que no sólo se recojan los signos que observe el examinador. Un cuestionario de este tipo fue empleado, por ejemplo, en el estudio liderado por Hong (32). Este cuestionario con preguntas sobre dolor ocular, fotofobia, picor, quemazón, visión borrosa, etc., permitiría al paciente colaborar y obtener de esta forma mucha más información. Esto ayudaría a conocer mejor la infección por SARS-CoV-2 y facilitaría su detección temprana y manejo por parte de los especialistas.

## 4.2. HALLAZGOS DESCRITOS EN CASOS REPORTADOS

Al tratarse la COVID-19 de una patología tan reciente, se han ido reportando casos aislados, en los que se detallan patologías oculares probablemente atribuibles al coronavirus 2019.

Se comentan a continuación los hallazgos oculares detectados en diez casos (Tabla 9) por resultar especialmente interesantes, a pesar de que no hay evidencia clara y se necesiten más estudios para demostrar si se trata de una coincidencia o de una relación causal.

**Tabla 9. Análisis de casos reportados.**

| <b>Autor/es</b>     | <b>Lugar y fecha de publicación</b> | <b>Sexo del paciente</b> | <b>Edad del paciente (años)</b> | <b>Patología detectada</b>                         |
|---------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|
| Marinho (57)        | Brasil, mayo 2020                   | 6 hombres<br>6 mujeres   | De 25 a 69                      | Hallazgos retinianos varios                        |
| Selvaraj (58)       | EE.UU., junio 2020                  | Mujer                    | 50                              | Disminución de agudeza visual                      |
| Rho (59)            | EE.UU., julio 2020                  | Hombre                   | 43                              | Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica |
| Pascual-Goñi (60)   | España, septiembre 2020             | Mujer                    | 60                              | Oftalmoparesia                                     |
| De Ruijter (61)     | Países Bajos, septiembre 2020       | Hombre                   | 15                              | Neuromielitis                                      |
| Benito-Pascual (62) | España, septiembre 2020             | Mujer                    | 60                              | Panuveítis y neuritis óptica                       |
| Gaba (63)           | Emiratos Árabes, octubre 2020       | Hombre                   | 40                              | Oclusión de vena central de la retina              |
| Walijkar (64)       | India, octubre 2020                 | Mujer                    | 17                              |  |
| Ortiz-Egea (65)     | España, enero 2021                  | Hombre                   | 42                              | Escotoma temporal                                  |

### 4.2.1. HALLAZGOS REPORTADOS EN EL POLO ANTERIOR

A pesar de que se han reportado algunos casos sobre hallazgos en el polo anterior, no figuran en esta revisión por resultar repetitivas, ya que se trata de manifestaciones ya descritas en los estudios particulares.

Algunos ejemplos de casos son el hallazgo de conjuntivitis bilateral aguda en un paciente de 30 años (66) o la queratoconjuntivitis detectada en una mujer de 29 años como el signo inicial de presentación de la COVID-19 (67).

#### **4.2.2. HALLAZGOS REPORTADOS EN EL POLO POSTERIOR**

Las manifestaciones oculares descritas en los estudios ya comentados anteriormente se presentaban mayoritariamente en el polo anterior del globo ocular; en cambio, la mayoría de los casos reportados resultan interesantes por describir hallazgos en el polo posterior. El hecho de que se describan casos de este tipo de manera tan aislada deja entrever la escasa prevalencia de estas manifestaciones.

También es probable que se esté pasando por alto algún detalle en la exploración ocular que se realiza en los estudios con gran cantidad de pacientes. Uno de los motivos de que esto ocurra puede ser la proximidad que se necesita tener con respecto al paciente para explorar el fondo de ojo, lo cual resulta peligroso debido a lo fácil que se contagia el coronavirus 2019 y que hace que el examen ocular sea, por seguridad, más superficial.

Cuando la pandemia esté relativamente controlada y la sanidad en todo el mundo deje de estar saturada, la exploración rigurosa del fondo de ojo en pacientes con COVID-19 podría ser un punto importante de mejora en los estudios futuros. Esas dos condiciones son clave, puesto que se necesitaría más tiempo para realizar la exploración y, quizás, un mayor número de personal dedicado al estudio.

##### **a) Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica**

En Menfis (EE.UU.), un paciente de 43 años hospitalizado por COVID-19 comenzó a sentir dolor en el OD al despertarse y al mirar hacia abajo. Al explorar, se halló un defecto pupilar en dicho ojo y un defecto visual en el hemicampo inferior al realizar confrontación de campos. Al examinar el fondo de ojo con la pupila dilatada, se detectó un pequeño microaneurisma con exudados en la arcada superotemporal del OD, así como palidez de la papila. Por los motivos expuestos, se diagnosticó una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. (59)

Se sabe de forma documentada que el coronavirus 2019 provoca una inflamación importante que desemboca en hipercoagulabilidad, lo que da lugar a embolias pulmonares, trombosis venosas profundas, accidentes cerebrovasculares isquémicos e infartos de miocardio (68), así como hipoxemia (69). Probablemente, la causa sea una insuficiencia circulatoria de las arterias ciliares posteriores que abastecen al nervio óptico. Por otra parte, el paciente era diabético y

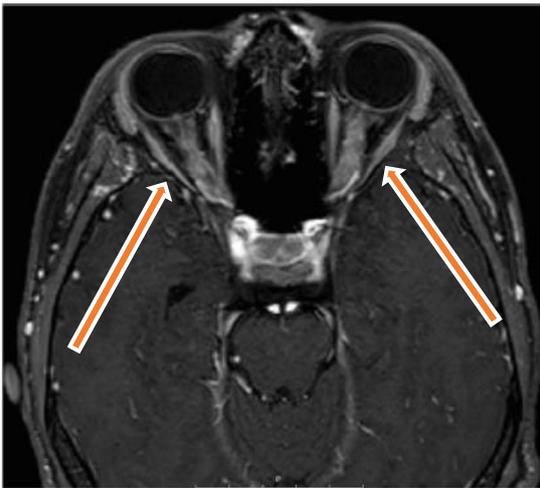
con principios de hiperlipidemia, lo que hace pensar que tal vez estuviera ya a punto de sufrir este cuadro y que la COVID-19 haya sido el detonante. (59)

Aunque hay diversas causas atribuibles en las que la COVID-19 está implicada, la patogénesis no está realmente clara.

### **b) Neuromielitis**

De Ruijter et al. (61) reportaron en septiembre de 2020 el caso de un chico de quince años, paciente de COVID-19 previamente sano, que experimentó una ceguera temporal durante el curso de la enfermedad.

En la exploración se observó un edema papilar y una lesión edematosa del nervio óptico (Imagen 5), lo que llevó a diagnosticar una neuritis óptica bilateral (61). Se trata de una condición inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central, cuyos mecanismos patogénicos son desconocidos, aunque se sabe que los virus juegan un importante papel (70).



La relación entre el SARS-CoV-2 y la neuromielitis reside en la barrera hematoencefálica (BHE), puesto que cuando se produce una infección viral la permeabilidad de la BHE aumenta y los patógenos la atraviesan más fácilmente (61).

**Imagen 5. Lesión edematosa del nervio óptico bilateral axial.** (61)

### **c) Escotoma temporal**

En Albacete (España), enero de 2021, se realizó una tomografía de coherencia óptica (OCT) de barrido a un paciente de 42 años con COVID-19 que había sufrido un escotoma temporal relativo en el OI de forma repentina. En la OCT se detectó una banda hiperreflectante a nivel de las células ganglionares y la capa plexiforme interna. Dicho paciente no presentaba antecedentes previos que comprometiesen la retina. (65)

La etiología es desconocida, pero lo más probable es que el origen sea vascular. Se ha propuesto una isquemia capilar retiniana localizada a nivel del plexo intermedio como mecanismo subyacente para el desarrollo de este tipo de lesiones. Es posible que las oclusiones vasculares

afecten a la circulación de la retina, dando lugar a áreas hiperreflectantes en las capas internas retinianas. Estas oclusiones vasculares pueden estar ocasionadas por la trombosis que genera en ocasiones el SARS-CoV-2. (65)

#### **d) Oclusión de vena central de la retina**

Se han reportado dos casos de oclusión venosa retiniana central (OVCR) en pacientes con COVID-19. Resulta curioso que ambos se hayan descrito casi al mismo tiempo (octubre de 2020).

Por una parte, Gaba et al. (63) notificaron el caso de una chica de diecisiete años con antecedentes de ovarios poliquísticos que presentaba edema papilar y hemorragias en forma de llama en todos los cuadrantes retinianos. Al realizar OCT se observó un desprendimiento neurosensorial y un edema macular cistoide. Todo ello llevó a diagnosticar una OVCR, posiblemente secundaria a la infección por SARS-CoV-2.

Por otra parte, Walinjkar et al. (64) describieron el caso de un hombre de cuarenta años con neumonía severa, trombosis venosa profunda, hipertensión y obesidad mórbida, que presentaba unos marcadores inflamatorios muy elevados. En la exploración del fondo de ojo se observó que las venas se encontraban dilatadas y tortuosas, había manchas algodinosas generalizadas, hemorragias intrarretinianas y edema papilar. Tras realizar una angiografía con fluoresceína se diagnosticó la OVCR.

La infección grave por COVID-19 del paciente de cuarenta años, evidenciada por la elevación de los marcadores inflamatorios, habría desencadenado una respuesta hiperinflamatoria y una cascada de citoquinas, lo que explicaría la aparición de OVCR bilateral. También tenía otros factores de riesgo predisponentes, como hipertensión, obesidad mórbida y dilatación del ventrículo derecho, pero sin evidencia de hipercoagulopatía. (64)

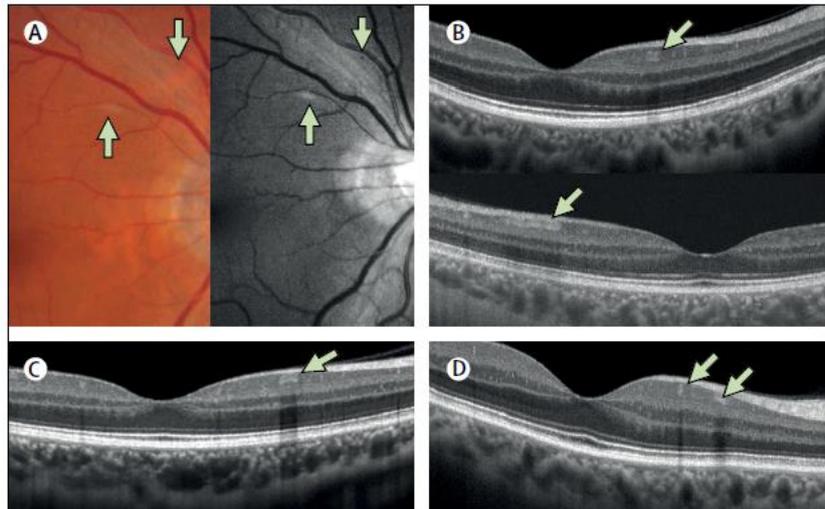
En el caso de Gaba et al. (63) no queda nada clara la etiología de la OVCR ni su relación con la COVID-19; en cambio, en el caso reportado por Walinjkar et al. (64), la COVID-19 resulta una causa más atribuible a la oclusión.

#### **e) Hallazgos retinianos varios**

En mayo de 2020, Marinho et al. (57) emplearon la OCT para explorar a doce pacientes con SARS-CoV-2 en Brasil.

Todos los pacientes mostraron lesiones hiperreflectantes a nivel de células ganglionares y capas plexiformes internas más prominentes en el haz papilomacular en ambos ojos (Imagen 6). Los resultados de la angiografía OCT y el análisis del complejo de células ganglionares parecían

normales. Además, cuatro pacientes presentaron manchas algodonosas sutiles y microhemorragias a lo largo de la arcada retiniana, observadas en el examen del fondo de ojo. Por lo demás, la agudeza visual y los reflejos pupilares fueron normales en todos los ojos y no se detectaron síntomas ni signos de inflamación intraocular. (57)



**Imagen 6. Hallazgos retinianos en cuatro pacientes con COVID-19.** (A) La fotografía en color del fondo de ojo y las imágenes sin rojo muestran una mancha algodonosa en la arcada retiniana superior con una sutil microhemorragia. (B – D) La OCT de exploración B transversal en tres pacientes muestra lesiones hiperreflectantes a nivel de las capas internas de células plexiformes y ganglionares, característica que se observa en todos los pacientes. (57)

#### **4.2.3. OTROS HALLAZGOS**

Se han reportado algunos casos interesantes no localizados en un polo en concreto del globo ocular, sino que afectan al ojo de forma general. Estos son la disminución de agudeza visual atribuida a una oclusión arterial, la oftalmoparesia y la panuveitis y neuritis óptica.

##### **a) Disminución de agudeza visual**

Una mujer estadounidense de cincuenta años, con hipertensión e hiperlipidemia previas, acudió al hospital tras una semana siendo positivo en SARS-CoV-2. Manifestaba dolor en el ojo derecho (OD) y visión borrosa, pero sin otras quejas oculares ni generales. (58)

Según Selvaraj et al. (58) describieron, la paciente presentaba disgeusia, disosmia, hipoacusia en el oído izquierdo y una hemiparesia subjetiva del lado derecho. No era capaz de contar dedos en el campo temporal y nasal inferior y no presentaba reflejo pupilar. El resto del examen oftalmológico fue correcto y al día siguiente presentó una mejora visual notable.

Se atribuyó la causa a una oclusión de rama de la arteria retiniana (ORAR) por los antecedentes que presentaba (hipertensión e hiperlipidemia) y la rápida recuperación. Dicha oclusión habría estado motivada por los problemas trombóticos relativos a la COVID-19. (58)

#### **b) Oftalmoparesia**

Pascual-Goñi et al. (60) reportaron en septiembre de 2020, en España, dos casos de mujeres con parálisis del nervio abducens del OD que condujo a una oftalmoparesia. Una de las pacientes, de 60 años, presentaba el hipotálamo hipertenso y la glándula pituitaria alargada. La otra, de 35 años, presentaba una encefalopatía progresiva, diplopía y paresias, parálisis bilateral y el tallo de la hipófisis superior hipertenso e hinchado.

La posible causa es el ingreso del coronavirus en el cerebro a través del bulbo olfatorio y de los nervios óptico y olfatorio, lo cual ocurre tras las inoculaciones intranasales del SARS-CoV-2 (60). Al producirse esta entrada en el cerebro, tiene lugar una diseminación trans-sináptica que ha podido acabar afectando al nervio abducens (71).

Aún debe comprobarse si esta afección está relacionada con el tropismo viral directo, con la cascada antiinflamatoria o con el aumento de las demandas metabólicas y vitamínicas vitales.

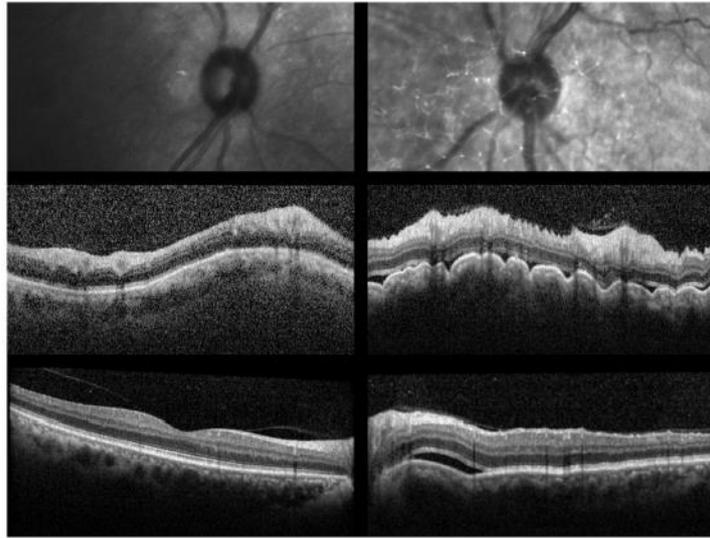
#### **c) Panuveitis y neuritis óptica**

Otro caso interesante en España fue reportado por Benito-Pascual et al. (62) también en septiembre de 2020. En él, una mujer de 60 años positiva en SARS-CoV-2, que había padecido sinusitis hacía dos semanas, comenzó a manifestar dolor ocular y visión borrosa con el ojo izquierdo (OI).

Al explorar con lámpara de hendidura se identificó una panuveitis, con presencia de células inflamatorias en la cámara anterior y una sinequia posterior. Al examinar el fondo de ojo se observó vitritis, inflamación del nervio óptico, presencia de líquido subretiniano peripapilar y pliegues coroideos peripapilares. La OCT confirmó el edema del nervio óptico (Imagen 7). (62)

Todo ello se detectó antes de que aparecieran síntomas pulmonares, por lo que se podría afirmar que en este caso la panuveitis y la neuritis óptica fueron los primeros signos de presentación de la COVID-19. (62)

La conjuntivitis previa a la uveítis podría haber sido una manifestación temprana, pasada por alto por no ser grave. Esta patología podría haber estado causada por la entrada del SARS-CoV-2 en el ojo a través de los receptores ACE2. (62)



**Imagen 7. Examen con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Edema papilar, líquido subretiniano peripapilar y pliegues coroideos peripapilares en el ojo izquierdo en el momento del examen. (62)**

El hecho de que en muchos de estos hallazgos no se haya podido encontrar una clara relación con la COVID-19 como causante anima a seguir investigando en estas áreas para, en un futuro, poder llegar a conocer bien el SARS-CoV-2 y todas las manifestaciones clínicas que puede llegar a ocasionar en los pacientes que padecen COVID-19.

Como dijo Benito-Pascual (62), se necesitan más estudios para describir adecuadamente todas las manifestaciones sistémicas del SARS-CoV-2 y ayudar a los oftalmólogos y otros médicos en la detección de casos tempranos, ya que el aislamiento precoz parece ser la mejor opción para controlar la infección por SARS-CoV-2.

## **5. CONCLUSIONES**

La manifestación ocular más frecuente en la infección por SARS-CoV-2 es la hiperemia conjuntival, con una prevalencia del 3'19%. En la mayoría de casos es debida a la conjuntivitis y aparece junto a secreciones y lagrimeo.

La sintomatología, aunque aparece, ha sido poco notificada. El síntoma más común es la sensación de sequedad ocular, con una prevalencia del 1'65%, seguida de sensación de cuerpo extraño y visión borrosa. Suelen aparecer junto a la conjuntivitis.

Las oclusiones retinianas derivadas de los episodios trombóticos ocasionados por la infección por SARS-CoV-2 parecen ser, hasta el momento, las únicas manifestaciones oculares a nivel de polo posterior realmente atribuibles a la enfermedad por coronavirus 2019.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Pediatría (AEP). Emergencia de un nuevo coronavirus (2019-nCoV) | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/emergencia-de-un-nuevo-coronavirus-2019-ncov>
2. Columbus C, Brust KB, Arroliga AC. The peer-reviewed journal of Baylor Scott & White Health 2019 novel coronavirus: an emerging global threat. 2020 [cited 2021 Jun 12]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ubmc20>
3. SARS | Basics Factsheet | CDC [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html>
4. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1)
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 12];395:507. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
6. Organización Mundial de la Salud. Nuevo coronavirus 2019 [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19 [Internet]. Vol. 12, Viruses. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>
8. Wong G, Bi YH, Wang QH, Chen XW, Zhang ZG, Yao YG. Zoonotic origins of human coronavirus 2019 (HCoV-19 / SARS-CoV-2): Why is this work important? *Zool Res* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2021 Jun 12];41(3):213–9. Available from: <http://www.zoores.ac.cn/en/article/doi/10.24272/j.issn.2095-8137.2020.031>
9. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Erratum: Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin (*Nature* (1988) 81 11 (18-19)) [Internet]. Vol. 588, *Nature*. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Jun

- 12]. p. E6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199918/>
10. Volpato G, Fontefrancesco MF, Gruppuso P, Zocchi DM, Pieroni A. Baby pangolins on my plate: Possible lessons to learn from the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 16, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. BioMed Central Ltd.; 2020 [cited 2021 Jun 12]. p. 1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13002-020-00366-4>
  11. Coronavirus Linked Data The RDF Knowledge-based Database for Coronavirus Researches [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://nmdc.cn/coronavirus/>
  12. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Jun 12];579(7798):265–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/>
  13. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins [Internet]. Vol. 3, *Annual Review of Virology*. Annual Reviews Inc.; 2016 [cited 2021 Jun 12]. p. 237–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578435/>
  14. Guideline C. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087–95.
  15. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Jun 12];579(7798):270–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>
  16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.gisaid>.
  17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
  18. Grajewski RS, Rokohl AC, Becker M, Dewald F, Lehmann C, Fätkenheuer G, et al. A missing link between SARS-CoV-2 and the eye?: ACE2 expression on the ocular surface [Internet]. Vol. 93, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc; 2021 [cited 2021 Jun 12]. p. 78–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497334/>
  19. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Network HLB. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *ArXiv*

- [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2021 Jun 12]; Available from:  
<http://arxiv.org/abs/2003.06122>
20. Rokohl AC, Loreck N, Wawer Matos PA, Mor JM, Zwingelberg S, Grajewski RS, et al. The role of ophthalmology in the COVID-19 pandemic [Internet]. Vol. 117, *Ophthalmologie*. Springer Medizin; 2020 [cited 2021 Jun 12]. p. 642–7. Available from:  
<https://doi.org/10.1007/s00347-020-01148-9>
  21. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 1;138(5):575–8.
  22. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 [Internet]. Vol. 25, *Eurosurveillance*. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183930/>
  23. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Jun 12];93(3):1449–58. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/epidemiology-of-covid-19-a-systematic-review-and-meta-analysis-of>
  24. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
  25. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review [Internet]. Vol. 288, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 12]. p. 192–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348588/>
  26. National Health Commission of the People’s Republic of China. The guideline on diagnosis and treatment of the novel coronavirus pneumonia (NCP): revised version of the 5th edition [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from:  
<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/d4b895337e19445f8d728fcf1e3e13a.shtml>

27. Wu Y, Tian Z, Wei H. Developmental and functional control of natural killer cells by cytokines [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2017 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824650/>
28. Zhang DM, Chen SL. Cytokine storms caused by novel coronavirus 2019 and treatment for cardiac injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 12];24(23):12527–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33336773/>
29. Shinya K, Gao Y, Cilloniz C, Suzuki Y, Fujie M, Deng G, et al. Integrated Clinical, Pathologic, Virologic, and Transcriptomic Analysis of H5N1 Influenza Virus-Induced Viral Pneumonia in the Rhesus Macaque. *J Virol* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2021 Jun 12];86(11):6055–66. Available from: <http://jvi.asm.org/>.
30. Adhikari G. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jun 12];4(5):955–67. Available from: [www.nrmj.journals.ekb.eg](http://www.nrmj.journals.ekb.eg)
31. Guo D, Xia J, Shen Y, Tong J. SARS-CoV-2 may be related to conjunctivitis but not necessarily spread through the conjunctiva SARS-CoV-2 and conjunctiva [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Jun 13]. p. 1757–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/>
32. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(5):e649–55.
33. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>
34. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jun 12];80(6):656–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283155/>
35. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis [Internet]. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2021 Jun 12]. p. 418–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967327/>

36. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jun 12];35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
37. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs [Internet]. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2021 Jun 12]. p. 1167–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007240/>
38. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* [Internet]. 2004 Mar [cited 2021 Jun 12];59(3):252–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14985565/>
39. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$  for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jun 12];21(5):455–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492219/>
40. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2004 Jun 4 [cited 2021 Jun 12];318(3):719–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15144898/>
41. Stokkermans TJ, Goyal A, Bansal P, Trichonas G. Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity [Internet]. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725771>
42. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2021 Jun 13];43(0):E002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32023685>
43. Duan J, Yan X, Guo X, Cao W, Han W, Qi C, et al. A human SARS-CoV neutralizing antibody against epitope on S2 protein. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2005 Jul 22 [cited 2021 Jun 13];333(1):186–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939399/>
44. Zen M, Fuzzi E, Astorri D, Saccon F, Padoan R, et al. SARS-CoV-2 infection in patients

- with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 18];112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527675/>
45. Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, Visioli G, d’Ettore G, Mastroianni CM, et al. Retinal involvement and ocular findings in COVID-19 pneumonia patients. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
  46. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec 1;98(8):e951–9.
  47. Abrishami M, Tohidinezhad F, Daneshvar R, Omidtabrizi A, Amini M, Sedaghat A, et al. Ocular Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Northeast of Iran. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2020;28(5):739–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1773868>
  48. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Sep 1;258(9):1959–63.
  49. Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. *J AAPOS* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];24(4):212–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531341/>
  50. Sindhuja K, Lomi N, Asif M, Tandon R. Clinical profile and prevalence of conjunctivitis in mild COVID-19 patients in a tertiary care COVID-19 hospital: A retrospective cross-sectional study. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Aug 1;68(8):1546–50.
  51. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijó J, Sáenz-Francés F, Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Nov 1;258(11):2501–7.
  52. Öncül H, Öncül FY, Alakus MF, Çağlayan M, Dag U. Ocular findings in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in an outbreak hospital. *J Med Virol*. 2021 Feb 1;93(2):1126–32.
  53. Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, Giuffrida A, Guarneri C, Venanzi Rullo E, et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];10(1). Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214658/>
54. Kumar KK, Sampritha UC, Prakash AA, Adappa K, Chandraprabha S, Neeraja TG, et al. Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Apr 18];69(3):691–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595502/>
  55. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2021 Jun 14];395(10229):1054–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
  56. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, Tonon M, Zen M, Bassi N, et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2021 Jun 15];87(3):385–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015961/>
  57. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10237):1610.
  58. Selvaraj V, Sacchetti D, Finn A, Dapaah-Afriyie K. Acute vision loss in a patient with COVID-19. *medRxiv*. medRxiv; 2020.
  59. Rho J, Dryden SC, McGuffey CD, Fowler BT, Fleming J. A Case of Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy with COVID-19. *Cureus* [Internet]. 2020 Dec 7 [cited 2021 Mar 24];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33425529/>
  60. Pascual-Goñi E, Fortea J, Martínez-Domeño A, Rabella N, Tecame M, Gómez-Oliva C, et al. COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020 Sep 1;7(5).
  61. de Ruijter NS, Kramer G, Gons RAR, Hengstman GJD. Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov 1;46.
  62. Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Carreño E, Culebras E, et al. Panuveitis and Optic Neuritis as a Possible Initial Presentation of the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2020;28(6):922–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1792512>
  63. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Al Dhahani AA, Eatmadi H. Bilateral central retinal

- vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am J Case Rep.* 2020;21:e927691-1-e927691-5.
64. Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar S, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Nov 1;68(11):2572–4.
65. Ortiz-Egea JM, Ruiz-Medrano J, Ruiz-Moreno JM. Retinal imaging study diagnoses in COVID-19: a case report. *J Med Case Rep.* 2021 Dec 1;15(1).
66. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2020;104:748–51. Available from: <http://bjo.bmj.com/>
67. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;55(4):e125–9.
68. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jun 15];191:145–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>
69. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 15];202(3):356–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539537/>
70. Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2021 Jun 15];300(1–2):19–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056429/>
71. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J Virol* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2021 Jun 15];82(15):7264–75. Available from: <https://journals.asm.org/journal/jvi>