



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**COVID 19: Manifestaciones oculares
y sus complicaciones**

**COVID 19: Ocular Manifestations
and its complications**

Autor

Raquel García González

Director

Jaime Whyte Orozco

Facultad de Medicina

2021/2022

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Justificación y objetivos	6
5. Material y métodos	7
6. Resultados	8
Implicaciones oftálmicas secundarias al COVID-19	
6.1. Manifestaciones de superficie ocular y segmento anterior	8
6.2. Manifestaciones del segmento posterior	12
6.3. Manifestaciones orbitarias	19
6.4. Afectación neuro-oftalmológica	20
7. Complicaciones asociadas al COVID 19	28
7.1. Síndrome de ojo seco	28
7.2. Retraso en las inyecciones intravítreas de Anti-VEFG	28
7.3. Complicaciones oculares en cuidado intensivos	29
7.4. Efectos adversos de la vacunación	30
8. Conclusiones	35
9. Bibliografía	36

1. RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha convertido en una amenaza para la salud mundial. La mayor parte de los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos se centran en sus consecuencias respiratorias, sin embargo, no se deben ignorar las manifestaciones en otros órganos, como los ojos, que además, se han vinculado con vías alternativas de transmisión.

La transmisión de este virus es un tema de especial interés, ya que es importante comprender las medidas de protección y prevención más efectivas. Se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en las lágrimas de los pacientes infectados, además, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), una proteína receptora utilizada por el virus para ingresar a la célula, se ha hallado en la superficie de varias estructuras oculares, lo que sugiere que los ojos podrían servir como puerta de entrada y reservorio para la transmisión viral.

Desde el inicio de la pandemia han surgido numerosos informes de anomalías oculares. Los posibles mecanismos patogénicos incluyen la actividad directa del agente viral, así como la respuesta inflamatoria sistémica con complicaciones tromboembólicas concomitantes. La patología reportada con mayor frecuencia es la conjuntivitis, que puede ser la primera o única manifestación clínica de la enfermedad. También se ha informado la participación del COVID 19 en el desarrollo de patología en otras estructuras oculares, como la cornea, la retina y los vasos sanguíneos. Además, se ha asociado con manifestaciones neurológicas que afectan a la visión y enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus y la enfermedad de Kawasaki, que son particularmente relevantes para los oftalmólogos debido a sus manifestaciones oculares potencialmente graves.

Las medidas adoptadas para el control de la pandemia han afectado a los servicios de oftalmología y a la salud ocular de la población. El uso de mascarillas, el retraso en las consultas y el miedo a contraer la infección han tenido consecuencias, además del aumento de los pacientes ingresados en cuidados intensivos. Para luchar contra ella se han desarrollado y aprobado vacunas contra la COVID-19, siendo importante conocer los eventos oculares adversos posteriores a la vacunación.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID 19, transmisión ocular, manifestaciones oculares, conjuntivitis, retinopatía, manifestaciones neurológicas.

2. ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has become a global health threat. Most of the diagnostic and therapeutic efforts focus on its respiratory consequences. However, the manifestations in other organs such as the eye should not be ignored, as it has also been linked to alternative routes of transmission.

The transmission of this virus is a topic of special interest since it is important to understand the most effective protection and prevention measures. SARS-CoV-2 RNA has been detected in the tears of infected patients. In addition, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a receptor protein used by the virus to enter the cells, has been found on the surface of various ocular structures, suggesting that the eye could serve as a gateway and reservoir for viral transmission.

Since the start of the pandemic, numerous reports of ocular abnormalities have emerged. Possible pathogenic mechanisms include the direct activity of the viral agent, as well as the systemic inflammatory response with concomitant thromboembolic complications. The most frequently reported pathology is conjunctivitis, which may be the first or only clinical manifestation of the disease. The participation of COVID 19 in the development of pathology in other ocular structures, such as the cornea, retina, and blood vessels, has also been reported. Furthermore, it has been associated with neurological manifestations that affect vision and systemic diseases such as diabetes mellitus and Kawasaki disease, which are particularly relevant to ophthalmologists due to their potentially serious ocular manifestations.

The measures adopted to control the pandemic have affected ophthalmology services and the eye health of the population. The use of masks, the delay in consultations and the fear of contracting the infection have had relevant consequences, in addition to the increase in patients admitted to intensive care units. Vaccines to fight against COVID-19 have been developed and approved, and it is important to know the adverse ocular events after vaccination.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID 19, ocular transmission, ocular manifestations, conjunctivitis, retinopathy, neurological manifestations.

3. INTRODUCCIÓN

El COVID-19, causado por el SARS-CoV-2, surgió en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y se ha convertido en una amenaza para la salud mundial, siendo declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020¹.

El oftalmólogo Dr. Li Wenliang fue la primera persona en advertir sobre la enfermedad, el 30 de diciembre de 2019, anunciando “una extraña neumonía de origen desconocido”. En enero de 2020 fue acusado por difusión de rumores falsos, viéndose obligado a firmar un documento en el que admitía haber alterado el orden social. El oftalmólogo murió trágicamente por COVID-19 en febrero de 2020, a los 34 años, después de tratar a un paciente con glaucoma agudo de ángulo cerrado, portador del mismo. La muerte de Li provocó dolor y enfado en las redes sociales convirtiéndose en una demanda de libertad de expresión².

Los oftalmólogos se encuentran entre las especialidades médicas con mayor riesgo de infección, probablemente debido al contacto cercano con el paciente durante las exploraciones oculares, ya que éstas requieren una estrecha proximidad entre el médico y el paciente e incluyen el posible contacto con las superficies mucosas conjuntivales del mismo³.

Los síntomas más comunes en estos pacientes suelen incluir la fiebre y síntomas del tracto respiratorio, siendo los más frecuentes la dificultad para respirar, la tos y la fatiga. Sin embargo, no es una enfermedad puramente respiratoria. Se ha demostrado que el COVID-19 puede afectar a otros sistemas orgánicos, manifestándose en forma cardiovascular, neurológica, gustativa, gastrointestinal, hepática, renal, olfativa, hematológica, cutánea y ocular. Un estudio realizado por Lai et al. proporcionó una revisión exhaustiva de todas ellas, concluyendo una prevalencia de hasta un 15,9% de manifestaciones oculares (Figura 1)⁴.

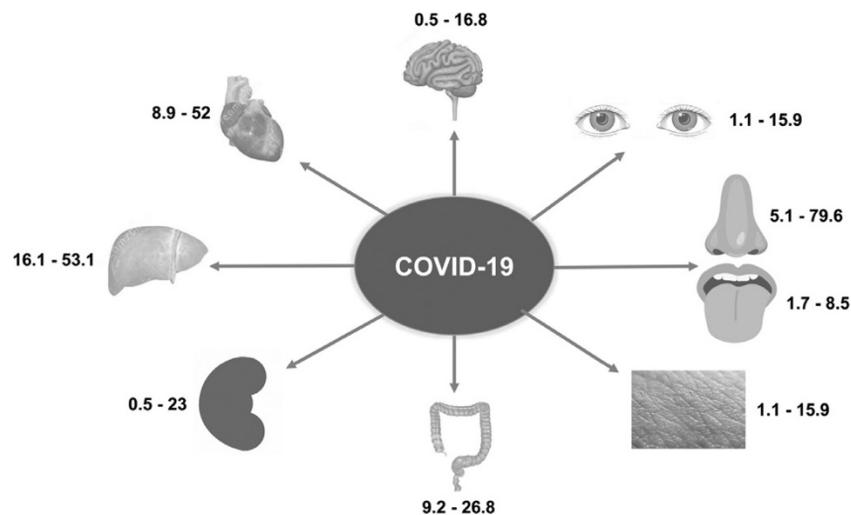


Figura 1: Rangos de prevalencia (%) de manifestaciones extrarrespiratorias en pacientes con COVID-19. “Lai et al”. *International Journal of Antimicrobial Agents* 56 (2020) 106024

La presencia de síntomas oculares se encuentra asociada con alteraciones analíticas más graves, como un mayor recuento de glóbulos blancos y neutrófilos, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa y procalcitonina (PCT). Este hecho sugiere que la patología ocular está relacionada con enfermedad de peor pronóstico, apareciendo en pacientes con una peor evolución de los síntomas⁵.

Así mismo, Ceran et al. realizaron un estudio transversal en el que se incluyeron 93 pacientes hospitalizados con infección por COVID 19 confirmada. Registraron sus síntomas oculares y sistémicos y concluyeron que la edad avanzada, la fiebre alta, el aumento de la proporción de neutrófilos/linfocitos y los niveles altos de reactantes de fase aguda (PCR, PCT y velocidad de sedimentación globular (VSG)) fueron factores de riesgo para el desarrollo de manifestaciones oculares, apoyando lo antes mencionado⁶.

Se han postulado dos teorías que tratan de explicar los efectos que produce la infección por COVID 19 en las diferentes estructuras del ojo humano, afectando así a la visión; basándose en la lesión directa o indirecta del mismo.

La primera teoría describe la lesión directa de las estructuras oculares debida a la inflamación que se produce como consecuencia de la entrada del COVID 19 en la célula huésped. Esto sucede a través de los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y gracias a la proteína transmembrana proteasa sérica 2 (TMPRSS2), que prepara a la proteína spike (S) de la membrana viral para permitir así su fusión con dicho receptor (Figura 2)⁷.

Este mecanismo es de especial importancia a nivel ocular, ya que el análisis inmunohistoquímico ha demostrado que la retina, el epitelio corioideo y conjuntival, el cuerpo ciliar, humor acuoso y el epitelio pigmentario expresan niveles significativos de ECA2 y de TMPRSS2, lo que explica que la inflamación producida tras la entrada viral sea visible a nivel del ojo humano. Es por esto también que los pulmones son los órganos mas afectados en personas infectadas, pues los receptores ECA2 son mas abundantes en las células alveolares tipo II.

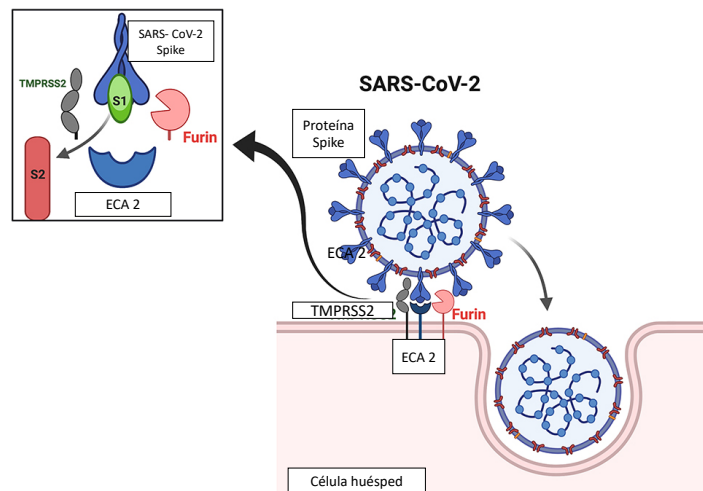


Figura 2: Estructura del coronavirus y el receptor ECA2 en la superficie de la célula huésped. Editado de "Lippi et al" Clin Chem Lab Med 2020; 58(9): 1415–1422

La segunda teoría describe la lesión ocular indirecta producida por una reacción descontrolada del sistema inmunológico ante la entrada del virus, conocida como "tormenta de citoquinas". Las citoquinas se encargan de coordinar una respuesta inmune eficaz acorde a la infección y de regular la inflamación; por lo que cuando su producción se vuelve excesiva se produce como consecuencia una inflamación ocular que puede desencadenar en patología. Esto se demuestra en un estudio realizado por Huang et al en Wuhan, China, en el que se incluyeron 43 pacientes; se informó de que los niveles de factores inflamatorios, como G-CSF, TNF- α , IL-6 e IP-10, son significativamente más altos en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 que en pacientes menos graves, lo que indica que el aumento de citoquinas está involucrado en la patogénesis de la enfermedad⁷.

Por todo ello, el COVID 19 puede afectar a la visión de manera directa o indirecta, pero además, los ojos pueden participar en la transmisión del mismo a través de sus secreciones o su superficie, sirviendo como puerta de entrada al resto del organismo y también como reservorio del mismo.

La transmisión es factible a través de las secreciones oculares, pues se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en la película lagrimal y/o hisopos conjuntivales de pacientes infectados mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR), lo que habla a favor de esta vía⁸.

Por otra parte, es importante considerar la posible transmisión del COVID 19 a través de la superficie ocular, pues en promedio, el área total de la misma en un ser humano adulto oscila entre 1600 y 1869 mm² por ojo, representando un área máxima de absorción de 3738 mm² cuando se tienen en cuenta ambos; esta gran área entra en contacto con frecuencia con gotitas respiratorias, dedos contaminados y fómites. Existen dos hipótesis que tratan de explicar este suceso, centrándose en la conjuntiva y en el conducto nasolagrimal (Figura 3)⁷.

La primera considera a la conjuntiva como un sitio de inoculación directa de gotitas infectadas. Dada una carga viral lo suficientemente alta el virus puede evadir los agentes antimicrobianos de la película lagrimal y obtener acceso directo a las células conjuntivales y corneales a través del receptor ECA2 antes de finalmente ingresar a la circulación general⁷. La teoría de la entrada potencial del SARS-CoV-2 a través de la conjuntiva fue confirmada por Deng y Bao, quienes realizaron una inoculación conjuntival experimental del virus en macacos Rhesus, lo que sugiere la existencia de esta ruta de transmisión en humanos⁹.

La segunda se centra en el sistema nasolagrimal como conducto para la migración viral a los tractos gastrointestinal y respiratorio. El virus puede hacer esto extendiéndose a lo largo del conducto nasolagrimal a través de la reinfección repetida y la replicación de las células vecinas. Alternativamente, este puede viajar de manera independiente a la replicación a través del movimiento ciliar de las células que recubren el conducto nasolagrimal⁷.

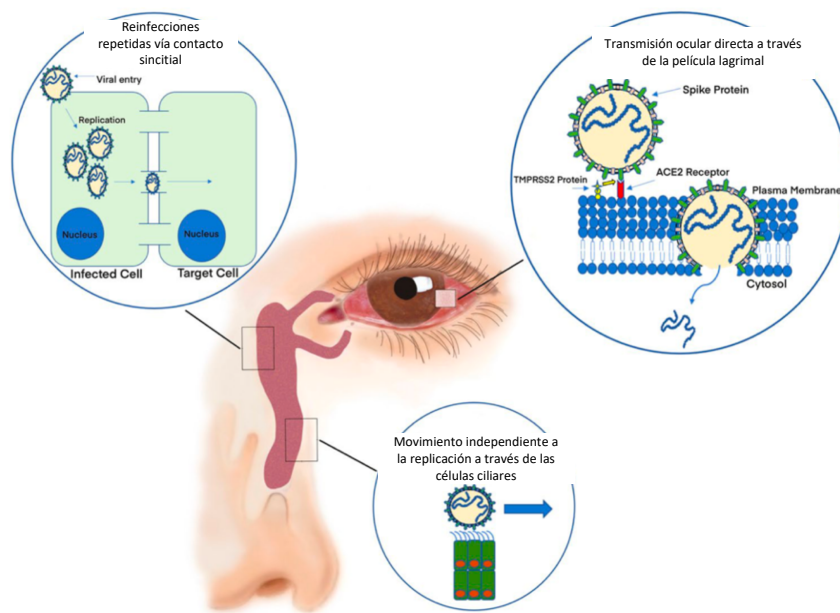


Figura 3. Mecanismos propuestos de transmisión ocular de COVID-19. Editado de "Davis et al".
Molecular and Cellular Biochemistry (2022) 477:849–864

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el COVID 19 y su implicación oftalmológica. Se ha elegido este tema debido a que los problemas respiratorios provocados por este patógeno son bien conocidos, pero sus complicaciones oftalmológicas aún no han sido bien descritas, a pesar de que existen numerosos reportes en la literatura que asocian al coronavirus con problemas y hallazgos oftálmicos.

Se pretende con esta revisión bibliográfica mostrar una visión lo más actualizada posible de la patogenia, puerta de entrada e implantación del virus en las superficies oculares, implicaciones oftálmicas y complicaciones visuales sucedidas tras la enfermedad por COVID 19, todo ello desde una perspectiva oftalmológica.

Tras mis seis años de carrera he cursado multitud de asignaturas, algunas con mas aprecio que otras. Personalmente la oftalmología siempre ha sido una de mis especialidades favoritas, pues mi madre padece de grave afectación ocular, lo que me ha llevado a investigar e informarme al respecto. Con el comienzo de la pandemia su miedo a sufrir más daño ocular me incentivó a buscar la posible relación entre el COVID 19 y sus posibles manifestaciones oculares. Por todo ello y gracias a la motivación de mi tutor decidimos realizar mi TFG sobre este tema, con el fin de aunar toda la información posible al respecto.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo de fin de grado se propone una revisión sistemática de la literatura actual sobre las posibles manifestaciones oculares secundarias a la infección por SARS-CoV-2, con el objetivo de recopilar la información existente.

Con este objetivo, la principal base de datos empleada ha sido *Pubmed* -usando tanto la búsqueda simple como avanzada con términos MESH-, además, se ha revisado alguna adicional como *Cochrane* y otras multidisciplinarias como *Web of Science* y *Google Academic*.

Los términos empleados para la búsqueda han sido los siguientes: "covid-19" , "sars-cov-2", "ocular manifestations covid 19", " eye pathology covid 19 ", "ocular complications covid-19". A ello se le añadió posteriormente el apartado concreto que interesaba, ya fuese "pathogeny", "transmission", "conjunctivitis", "neurological pathology", "retinal findings" o "vaccine adverse effects", con el fin de obtener una información más específica.

La búsqueda de información en las bases de datos se realizó desde diciembre de 2019 hasta abril de 2021. Se limitó la misma aplicando los filtros de que los artículos fueran revisiones, revisiones sistemáticas o metaanálisis; a lo que se incluyó la búsqueda de casos clínicos aislados o series de casos.

En cuanto a los criterios de inclusión, se estableció un máximo de dos años de antigüedad, que el texto fuera de acceso público y que estuviesen publicados en inglés o en castellano. Se excluyeron los artículos que hacían una revisión dirigida sobre patología a otro nivel que no fuera el oftalmológico, como el cardiovascular o el respiratorio.

El número total de artículos seleccionados ha sido de 105, los cuales han sido citados al final de la revisión de acuerdo con las normas Vancouver.

Por último, en cuanto a las limitaciones del estudio, remarcar el corto período de tiempo acaecido entre el inicio de la pandemia y el estudio, y con ello, la falta de datos y publicaciones de gran valor disponibles, así como la imposibilidad de seguimiento a largo plazo de los pacientes, ajustándose pues a los estudios realizados hasta el momento.

Una vez se hubo buscado y organizado toda la información, el trabajo consistió en la lectura comprensiva de los documentos escogidos, obteniendo de ellos el contenido que se consideró de interés para la revisión, así como el análisis de esa información y su redacción.

6. RESULTADOS

IMPLICACIONES OFTÁLMICAS SECUNDARIAS AL COVID 19

6.1 MANIFESTACIONES DE SUPERFICIE OCULAR Y SEGMENTO ANTERIOR

A. CONJUNTIVITIS

La principal manifestación oftalmológica causada por COVID- 19 es la conjuntivitis. El primer caso informado afectó a Guangfa Wang, un experto neumólogo chino que desarrollo conjuntivitis unilateral como primer síntoma, seguida de fiebre unas horas más tarde, siendo positivo en COVID 19. Además, el doctor realizó su trabajo en el hospital de Wuhan con todo tipo de protección, a excepción de la ocular¹⁰.

La conjuntivitis puede ser la primera manifestación de la enfermedad, seguida de síntomas sistémicos, pero también debe tenerse en cuenta la posibilidad de que sea su primera y única expresión. Ésta se caracteriza por ser una conjuntivitis folicular, que puede presentarse con hiperemia conjuntival bilateral y quemosis (signo de irritación del ojo) importantes. Los pacientes suelen referir escozor, lagrimeo, secreción acuosa y/o sensación de cuerpo extraño⁵.

Para demostrar la existencia de patología ocular secundaria al SARS-CoV-2 se han realizado diferentes metaanálisis, revisiones sistémicas, estudios transversales y retrospectivos y grandes series de casos. En todas ellas aparece la conjuntivitis como una de las manifestaciones más comunes en estos pacientes.

En un metaanálisis realizado en Italia por Loffredo et al se concluyó que la presencia de conjuntivitis suele asociarse con una forma más grave y con peor resultado de la enfermedad. Se incluyeron 1167 casos de pacientes con COVID 19 que padecían patología conjuntival; la edad de los mismos osciló entre una mediana de 47 a 68 años y el sexo masculino predominó en todos los estudios ⁽¹¹⁾.

Otro metaanálisis analizó 20 artículos con un total de 3383 participantes. Se estudiaron dieciocho artículos de pacientes adultos y dos de pacientes pediátricos. Al igual que en el estudio anterior, la mayoría de ellos eran del sexo masculino. Se concluyó que la conjuntivitis es la manifestación ocular más reportada en personas infectadas y, además, se documentaron patologías oculares como hiperemia, secreción conjuntival y frotamiento de ojos ⁽¹²⁾.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Nasiri et al, con un total de 8219 pacientes con COVID 19, se estimó la prevalencia de síntomas oculares en un 11,03%. La conjuntivitis tuvo la tasa más alta entre todas las enfermedades notificadas, con una prevalencia del 88,8% ⁽¹³⁾.

Por otra parte, un estudio transversal realizado por Chen et al en un hospital de China reclutó un total de 534 pacientes adultos (40 años de edad media). Reveló que 25 de ellos (4,68%) presentaron congestión conjuntival. El ojo seco (20,97 %), visión borrosa (12,73 %) y sensación de cuerpo extraño (11,80 %) se clasificaron como los tres principales síntomas oculares relacionados con la infección. La conjuntivitis se presentó como síntoma inicial en tres de los pacientes, lo que nos recuerda que las manifestaciones oculares pueden ocurrir en la fase temprana de la enfermedad ⁽¹⁴⁾.

En otro estudio transversal llevado a cabo en Wuhan, China, se incluyeron 216 pacientes pediátricos con infección confirmada. De todos ellos cuarenta y nueve (22,7%) presentaron diversas manifestaciones oculares, y en nueve de ellos estas fueron el síntoma inicial de la enfermedad. Además, se pudo comprobar que los niños con enfermedad sistémica tenían mas probabilidad de desarrollar síntomas conjuntivales. Las manifestaciones comunes fueron secreción conjuntival (55,1%), frotamiento de los ojos (38,8 %) y congestión conjuntival (10,2 %). Los síntomas fueron típicamente leves y los niños se recuperaron o mejoraron tras el tratamiento, siendo siete días la mediana de duración de los mismos ⁽¹⁵⁾.

En dos hospitales de Corea del Sur se realizó un estudio retrospectivo de series de casos que incluyó a 103 pacientes y analizó sus síntomas oculares. Concluyó que las manifestaciones más frecuentes durante la infección son la congestión conjuntival (8,5%), disturbios visuales (5,6%), disconfort ocular (2,8%), sensación de picazón (2,8%), epifora (lagrimeo excesivo) (1,4%) y dolor ocular ⁽¹⁶⁾.

Se revisaron las manifestaciones oculares en una serie de casos de 38 pacientes con COVID 19 en un hospital de Hubei, China. Un total de 12 pacientes (31,6 %) presentaron patología ocular como conjuntivitis, hiperemia conjuntival, quemosis, epífora o aumento de las secreciones ⁽¹⁷⁾.

En una gran serie de casos de 127 pacientes con una mediana de edad de 38 años se informó de la presencia de patología ocular en once de los pacientes a estudio (8,66%) y ocho de ellos (6,29%) presentaron congestión conjuntival; en cinco de ellos fue el único síntoma de la enfermedad y tres de ellos la desarrollaron antes de las manifestaciones sistémicas definitivas⁽¹⁸⁾.

El tratamiento en los casos de conjuntivitis causada por COVID 19 no varía del resto de conjuntivitis virales. Suele ser un proceso autolimitado, que cura de manera espontanea con observación. Se basa, sobre todo, en medidas de soporte como la aplicación de suero para combatir la sensación de cuerpo extraño y el picor, y colirios antihistamínicos si este es persistente. Otros tratamientos incluyen el uso de colirios antibacterianos o colirios antivirales.

Un ejemplo de la mejoría clínica de estos pacientes se puede ver en el caso presentado por Chen L et al. Describen a un varón de 30 años que presentó conjuntivitis bilateral trece días después de la aparición de síntomas sistémicos. Se prescribieron colirios de Ribavirina (colirio antiviral) cuatro veces al día, mejorando gradualmente sus síntomas. A su llegada se realizó un estudio con lámpara de hendidura en el que se objetivó inyección conjuntival bilateral, secreción acuosa y folículos conjuntivales palpebrales inferiores (Figura 4). Se repitió la exploración en días sucesivos tras el inicio del tratamiento para comprobar la mejoría ocular y la recuperación final del paciente tras el tratamiento, finalizando sin síntomas al alta ⁽¹⁹⁾.

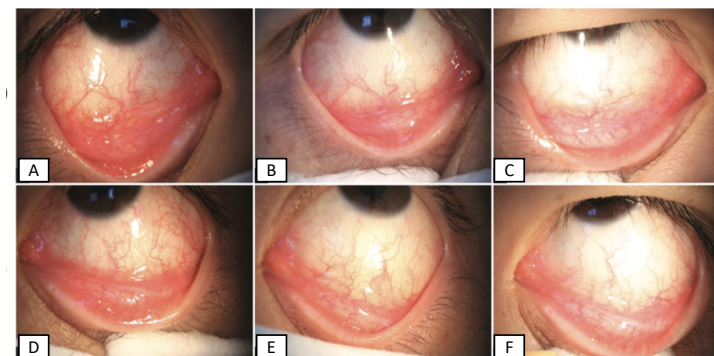


Figura 4. (A ,D): conjuntivitis bilateral a su llegada. (B,E,D,F) Evolución en diferentes tiempos de la enfermedad tras el tratamiento con Ribavirina. Editado de "Chen L, et al". Br J Ophthalmol 2020;104:748–751

B. QUERATITIS Y EPIESCLERITIS

La queratitis y la epiescleritis, que consisten en la inflamación de la córnea y la epiesclera, respectivamente, han sido descritos en la literatura.

Guo et al describieron el caso de un paciente varón de 53 años admitido en un hospital de China. Después del inicio de los síntomas sistémicos por COVID 19 padeció conjuntivitis unilateral que fue tratada con clorhidrato de levofloxacino en gotas (colirio antibacteriano). Dentro de los días posteriores su condición recurrió en forma de queratoconjuntivitis bilateral, con afectación de la cornea periférica (Figura 5); esta vez fue tratado con fluorometolona al 0,1 %, un corticoide oftálmico, obteniéndose así la mejoría de su clínica en cinco días ⁽²⁰⁾.

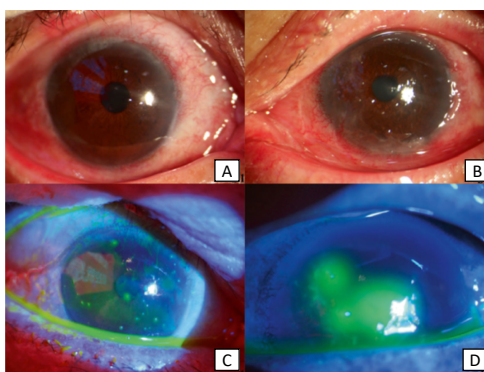


Figura 5. (A ,D): Imágenes con lampara de hendidura. (A,B) Queratitis bilateral. (C,D) Ojo teñido con fluoresceína sódica y visualizado bajo luz azul de cobalto. "Guo et al." *Virology Journal* (2020) 17:97

El paciente dio positivo por SARS-CoV-2 según un hisopo conjuntival tomado en el primer episodio, mientras que el tomado durante la recaída fue negativo, además, los niveles de factores inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6), aumentaron diez veces su rango normal. En base a eso, los autores concluyen que la queratitis fue causada por la respuesta inmune y el aumento de citoquinas inflamatorias y no por la acción directa del patógeno. Esta teoría puede ser apoyada por la buena respuesta al tratamiento con corticoides y a las manifestaciones conjuntivales unilaterales del primer episodio, a diferencia de la afectación corneal bilateral en la recaída ⁽²⁰⁾.

Cheema et al describen el caso de una paciente de 29 años cuya primera manifestación clínica de la infección fue queratoconjuntivitis derecha, visible en su examen ocular, mostrando áreas de captación en los cambios epiteliales después de la instilación con fluoresceína (Figura 6). Su patología ocular fue seguida de manifestaciones sistémicas, detectándose material genético del virus en su hisopo conjuntival, mientras que los hisopos conjuntivales para detectar clamidia, gonorrea y cultivo bacteriano fueron negativos ⁽²¹⁾.



Figura 6. "Cheema et al". *Canadian journal of ophthalmology* 2020; 55(4); 125–129.

Por otra parte, Mendez et al reportaron el caso de una paciente de 31 años que consultó al servicio de oftalmología por ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, epífora y fotofobia siete días después del inicio de los síntomas sistémicos. Fue diagnosticada de epiescleritis y su tratamiento se basó en lágrimas artificiales a demanda y fluorometolona, remitiendo sus síntomas al sexto día ⁽²²⁾.

Así como el caso presentado por Otaif et al, un hombre de 29 años positivo en COVID 19, sin afección médica previa, que consultó por enrojecimiento y sensación de cuerpo extraño en el ojo izquierdo, sin otros síntomas sistémicos. El examen ocular reveló inyección episcleral y conjuntival sectorial y una córnea clara (Figura 7), por lo que fue diagnosticado de epiescleritis. Se comenzó tratamiento con Fluorometolona tópica, recuperándose al quinto día ⁽²³⁾.



Figura 7. "Otaif et al". *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 20 (2020)

Por otra parte, han sido informados casos de queratitis por herpes simple en pacientes con COVID 19. El virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) es una de las principales causas de ceguera infecciosa en todo el mundo, siendo la queratitis epitelial aguda una de sus manifestaciones iniciales. La reactivación de los herpes virus es común en pacientes en estado crítico, entre los que se incluyen los infectados por coronavirus.

Majtanova et al diagnosticaron en un hospital de Eslovaquia a un total de 24 pacientes con queratitis por VHS-1 (entre 2020 y 2021), de los cuales dieciocho fueron positivos para SARS-CoV-2. Presentaron cinco casos aislados de pacientes que mostraron síntomas similares, que incluyeron fotofobia, lagrimeo, disminución de la visión, enrojecimiento de los ojos y dolor. Después de la evaluación inicial, se realizaron exámenes con lámpara de hendidura en los que se pudo ver hiperemia conjuntival y defectos epiteliales, que tras la tinción con fluoresceína mostraron la lesión dendrítica típica del VHS-1(Figura 8). En todos los casos se confirmó el diagnóstico de queratitis por VHS-1. La terapia se inició utilizando un enfoque antiviral con Aciclovir tópico y oral, junto con terapia antibiótica local y midriática. La reducción de los síntomas se logró en todos los pacientes en dos semanas. Se pudo concluir que la infección por SARS-CoV-2 puede ser un factor de riesgo para desarrollar queratitis por HSV-1, o puede actuar como un potencial activador de esta enfermedad ocular ⁽²⁴⁾.

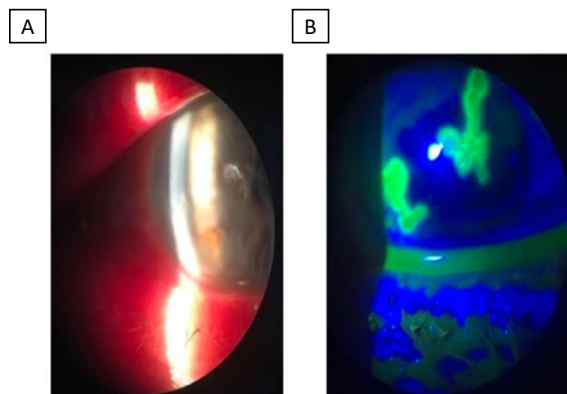


Figura 8: (a) Lámpara de hendidura (b) Tinte con fluoresceína y luz azul
Editado de "Majtanova et al" *Medicina* 2021, 57, 412

C. INFLAMACIÓN PALPEBRAL

Otra de las manifestaciones asociadas es la afección palpebral, incluyendo en ésta la tarsadenitis, que incluye la inflamación de los bordes tarsales de los párpados y de las glándulas de Meibomio; la blefaritis, que describe a la inflamación palpebral; y casos de chalazión, manifestación que ocurre por la inflamación y acumulación de secreción de grasa en las glándulas de Meibomio.

La aparición de manifestaciones palpebrales se debe principalmente a las condiciones laborales durante el manejo de pacientes con COVID-19, ya que, en primer lugar, el uso prolongado de gafas protectoras y el consiguiente parpadeo reducido pueden facilitar la evaporación de la película lagrimal y el endurecimiento de las secreciones de las glándulas de Meibomio; y en segundo lugar, el uso de algunos desinfectantes para limpiar los protectores oculares puede irritar los ojos. Además, puede deberse al estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID 19, pues el suministro de sangre necesario para la síntesis de grasas se verá afectado debido al flujo sanguíneo deficiente, cambiando así la composición de las secreciones de las glándulas de Meibomio. Por todo ello la infección predispone a la tarsadenitis o a la blefaritis.

En un estudio realizado por Meduri et al se evaluaron un total de 29 pacientes positivos en COVID 19. Se encontraron signos de blefaritis en once de ellos (38%). Las manifestaciones palpebrales se presentaron en forma de anomalías del orificio de Meibomio e hiperemia del margen palpebral. La blefaritis se correlaciona positivamente con la duración de la enfermedad y puede desarrollarse como una manifestación tardía de la misma ⁽²⁵⁾.

Man et al reportaron el caso de una mujer de 35 años que presentó inflamación del párpado inferior, dolor y sensibilidad en el canto lateral del ojo derecho, siendo diagnosticada de tarsadenitis aguda. Su tratamiento se basó en levofloxacino y trobamicina tópica, que remitieron el episodio. Pudo confirmarse la infección por COVID 19 mediante PCR, apareciendo mas tarde patología sistémica ⁽²⁶⁾.

En un artículo publicado por Megarbane et al realizado en un hospital de Paris se reportaron tres casos de chalazión en enfermeras de la UCI y diez casos adicionales que consultaron por chalazión durante el mes de marzo de 2020. El examen oftalmológico reveló similares nódulos inflamatorios únicos no dolorosos ubicados en el centro del párpado inferior, acompañados de enrojecimiento conjuntival sin alteración de la agudeza visual (Figura 9). Se prescribió una pomada oftálmica antibiótica y antiinflamatoria tópica combinada (dexametasona-oxitetraclina), además de recomendaciones como la realización de masajes palpebrales con aplicación de calor y una buena lubricación de la superficie ocular ⁽²⁷⁾.



Figura 9. "Megarbane et al" *Occup Environ Med* 2020;77:584–585.

6.2 MANIFESTACIONES DEL SEGMENTO POSTERIOR

La afectación del segmento ocular posterior muestra patologías variadas, manifestándose en forma de cambios vasculares, inflamatorios y neuronales desencadenados por la infección viral.

A. RETINOPATÍA

La retina es uno de los tejidos más metabólicamente activos del cuerpo humano y su circulación terminal es particularmente sensible a los eventos isquémicos, por lo que puede verse afectada por el daño tisular directo por el COVID 19 y su inmunogenicidad. Además, el examen de retina ofrece una oportunidad única para analizar los vasos in vivo, por lo que los diámetros de las arterias y venas de la retina se han estudiado ampliamente.

Los principales hallazgos encontrados son el resultado de un trastorno microvascular que conduce a hemorragias en forma de llama y manchas algodinosas. Se ha descrito la presencia de palidez sectorial retiniana sugestiva de isquemia retiniana aguda, hemorragias maculares y exudados duros, además de lesiones hiperreflectantes a nivel de células ganglionares y capas plexiformes internas visibles en la Tomografía de coherencia óptica (OCT) de estos pacientes.

Estas manifestaciones han sido descritas por Pereira et al en un estudio transversal que incluyó a 18 pacientes hospitalizados. Los principales hallazgos fueron hemorragias en llama (22,2%) y lesiones de patrón isquémico como manchas algodinosas y palidez sectorial retiniana (16,7%). En la figura 10 podemos ver fotografías de fondo de ojo que muestran los hallazgos retinianos de diferentes pacientes sin comorbilidades iniciales con COVID-19 grave. En la imagen A se revela una palidez sectorial bien delimitada en la arcada temporal inferior en una paciente de 60 años (flecha negra); La imagen B muestra una hemorragia peripapilar en forma de llama (flecha negra) en un paciente masculino de 40 años; y la imagen C muestra una mancha algodonsa (flecha negra) y una hemorragia adyacente en forma de llama (flecha blanca) en la arcada temporal inferior ⁽²⁸⁾.

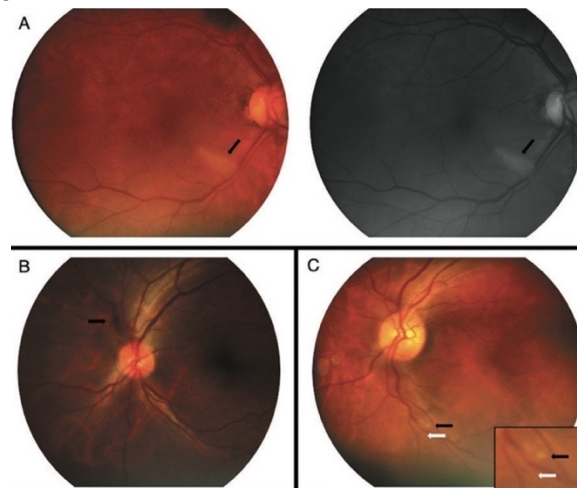


Figura 10. Principales hallazgos retinianos de pacientes con COVID-19. "Pereira et al" Br J Ophthalmol 2022;106:102–105

Invernizzi et al llevaron a cabo un estudio transversal en el que se incluyeron 54 pacientes positivos en COVID 19 y 133 pacientes no expuestos. Los hallazgos retiniales en los casos expuestos incluyeron hemorragias (9,25%), manchas algodinosas (7,4%), venas dilatadas (27,7%) y vasos tortuosos (12,9%). Descubrieron que, en las imágenes de la retina de pacientes infectados, el diámetro medio de la arteria y el diámetro medio de la vena observados eran significativamente mayores que en el grupo de control. Además, el diámetro de las venas fue mayor en los casos más graves y mostró una correlación inversa con el tiempo de aparición de los síntomas. Las venas de la retina se agrandan pasivamente debido a un drenaje deficiente, mientras que las arterias se dilatan activamente en respuesta a la disminución de O₂ o al aumento de CO₂. Además, los mediadores inflamatorios debidos a la infección pueden promover la dilatación de ambos tipos de vasos ⁽²⁹⁾.

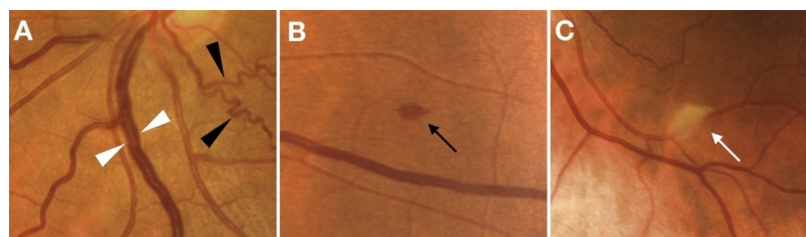


Figura 11.(A) Venas dilatadas (flechas blancas) y vasos tortuosos (flechas negras), (B) hemorragia retiniana y (C) mancha algodonsa . "Invernizzi et al" E Clinical Medicine 27 (2020) 100550

B. OCLUSIONES VASCULARES RETINIALES

Los pacientes positivos en COVID-19 se encuentran en un estado procoagulante que se hace evidente por la presencia de Dímero D elevado, tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) alterados, fibrinógeno y citoquinas; incluso en ausencia de afecciones sistémicas comunes como hipertensión, diabetes o dislipidemia. Por otro lado, la hipoxia intermitente en pacientes con neumonía puede inducir a las células endoteliales a liberar factor tisular y desencadenar la cascada de coagulación extrínseca. Por todo ello en el estudio de la retina se hacen evidentes manifestaciones vasculares como consecuencia de la infección viral.

Oclusión de la vena central retiniana (OVCR)

La OVCR es el segundo trastorno vascular retiniano más frecuente, tras la retinopatía diabética, y una de las causas más comunes de pérdida de visión unilateral repentina e indolora y discapacidad visual en el mundo. La enfermedad está causada por una obstrucción total o parcial de la vena retiniana. Su etiología aún no se conoce con claridad, pero se ha asociado a la hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, alteraciones en los mecanismos de la coagulación y a la hiperviscosidad sanguínea. Para llegar a su diagnóstico el aspecto del fondo de ojo es muy característico, mostrando dilatación y tortuosidad de las venas retinianas, tumefacción del disco óptico, hemorragias intrarretinianas y edema retiniano importante, que puede verse mediante OCT. Su tratamiento tiene como objetivo principal la resolución del edema macular, generalmente con una inyección intraocular de factor de crecimiento endotelial antivascular (anti-VEGF) o la inyección intravítrea de corticoides de liberación lenta.

Invernizzi et al describieron el caso de una mujer de 54 años con neumonía que aquejaba de escotomas y disminución de la visión en su ojo derecho. En el examen de fondo de ojo se visualizaron múltiples hemorragias retinianas, aumento de la tortuosidad venular y blanqueamiento retiniano difuso, todo ello compatible con el diagnóstico de OVCR (Fig 12.A, D). Su tratamiento se basó en esteroides sistémicos, que llevaron a la resolución completa de su estado inflamatorio y de la oclusión venosa. Los mismos exámenes repetidos tres días después (Fig 12. B, E) revelan una disminución parcial tanto en el tamaño como en el número de hemorragias y en la extensión de las áreas hipóxicas (puntas de flecha); y 10 días después las alteraciones retinianas casi han desaparecido (Fig 12. C, F). La paciente no tenía otros factores de riesgo aparte de un estado transitorio de hipercoagulabilidad asociado a la infección, lo que confirma que no es necesario padecer afecciones sistémicas para desarrollar esta patología⁽³⁰⁾.

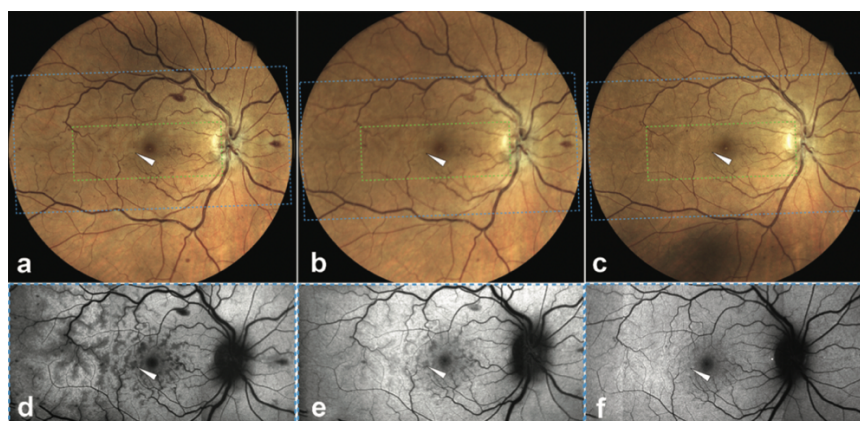


Figura 12. "Invernizzi et al." *Ocular immunology and inflammation* 2020; 28 (8); 1290–1292

Walinjkar et al reportaron el caso de una paciente de 17 años que padecía disminución de la visión unilateral. En el examen de fondo de ojo pudieron verse múltiples hemorragias en todos los cuadrantes de la retina (Fig 13. A, B) y la OCT mostró edema macular (Fig 13. C). Por todo ello fue diagnosticada de OVCR y tratada con tres inyecciones de anti- VEGF hasta la remisión del cuadro. La PCR para COVID 19 fue positiva y no se encontraron otros posibles factores etiológicos que pudieran desencadenar los síntomas ⁽³¹⁾.

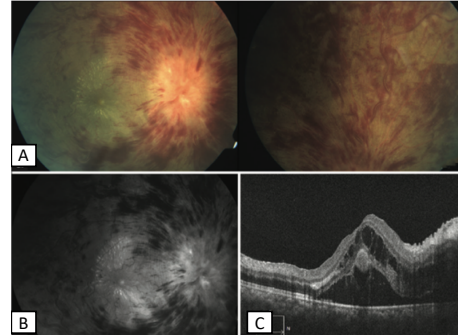


Figura 13. "Walinjkar et al." *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2572-4.

Otro caso similar fue el descrito por Gaba et al. Un paciente de 40 años con síntomas sistémicos por COVID 19 y visión borrosa en ambos ojos. Su historial médico incluía hipertensión y obesidad mórbida. El examen de fondo de ojo demostró venas dilatadas y tortuosas bilaterales, manchas algodonosas generalizadas, hemorragias intrarretinianas (Figura 14) y edema del disco óptico, por lo que fue diagnosticado de OVCR bilateral. La infección desencadenó una tormenta de citoquinas, que pudo evidenciarse por la elevación de los marcadores inflamatorios, lo que explicaría la aparición del cuadro, combinado con la hipertensión y la obesidad mórbida ⁽³²⁾.

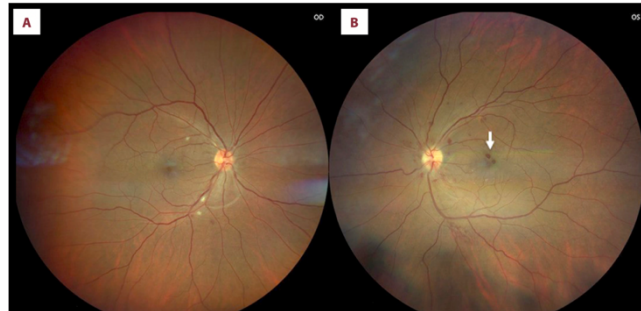


Figura 14. "Gaba et al." *Am J Case Rep*, 2020; 21: e927691

Sheth et al cuentan el caso de un paciente de 52 años que sufrió disminución de la visión en el ojo izquierdo y que fue diagnosticado diez días antes de infección por coronavirus. En el estudio de fondo de ojo se pudo objetivar la presencia de múltiples hemorragias, venas retinianas dilatadas y tortuosas y edema macular (Figura 15. A) que pudo demostrarse en la OCT realizada, además de múltiples quistes en diferentes capas de la retina (Figura 15. B). Los estudios sistémicos para causas vasculíticas y no vasculíticas de OVR no fueron destacables, por lo que el paciente fue diagnosticado con OVR secundaria a COVID-19 y tratado con metilprednisolona oral (40 mg/día) e inyección intravítrea de anti-VEGF, llegando a la resolución completa en un mes ⁽³³⁾.

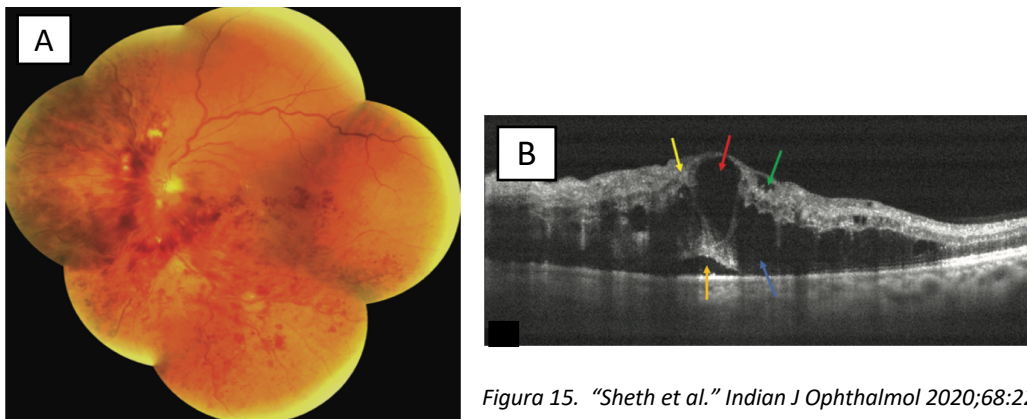


Figura 15. "Sheth et al." *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2291-3

Neurorretinopatía macular aguda (NMA) y maculopatía media aguda paracentral (MMAP)

La MMAP se describió por primera vez como una variante de la NMA, pero ahora se consideran condiciones distintas con características superpuestas.

La NMA cursa con la aparición de escotomas paracentrales y/o disminución de la agudeza visual en uno o ambos ojos. La etiología es desconocida, aunque se asocia a una infección viral previa. El fondo de ojo presenta unas manchas parafoveolares y en la OCT se visualiza hiperreflectividad en las capas más externas de la retina. No existe tratamiento específico y generalmente los defectos del campo visual son permanentes, aunque con el tiempo pueden atenuarse.

La MMAP es un hallazgo de OCT que se observa en pacientes con isquemia capilar retiniana, observando la presencia de una banda hiperreflectiva a nivel de la capa nuclear interna, afectando al plexo capilar profundo de la retina. Se manifiesta como pérdida de agudeza visual de aparición súbita, uni o bilateral.

Gascon et al publicaron el caso de un hombre de 53 años con escotoma negativo unilateral y disminución de la agudeza visual en su ojo izquierdo. La prueba de campo visual confirmó un escotoma paracentral; en el fondo de ojo aparecieron varias hemorragias retinianas profundas, y sutiles lesiones parafoveolares blanquecinas (Figura 16. A); la OCT mostró hiperreflectividad en diferentes capas de la retina compatible con NMA. Además, se objetivaron múltiples bandas hiperreflectantes a nivel de la capa nuclear interna, compatibles con MMAP (Figura 16. B) Se realizó un estudio exhaustivo y solo pudo hallarse positividad para COVID 19 ⁽³⁴⁾.

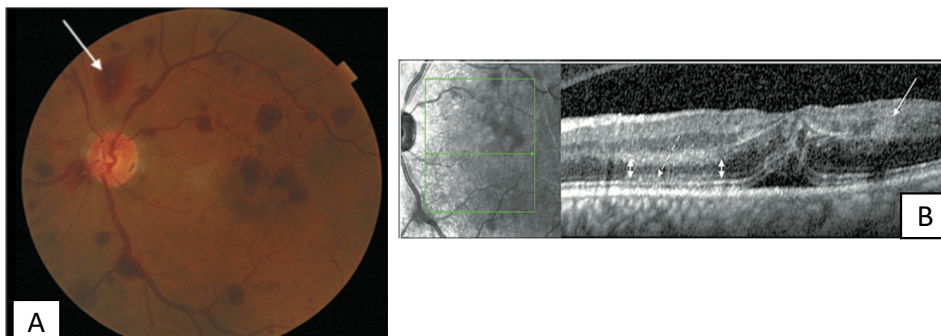


Figura 16. "Gascon et al." *Ocular immunology and inflammation* 2020; 28(8); 1293–1297

Zamani et al escribieron sobre una paciente de 35 años que se quejaba de un defecto súbito del campo visual paracentral en el ojo derecho. En su fondo de ojo se objetivaron hemorragias intrarretinianas (Figura 17. A); La OCT demostró una banda de hiperreflectividad, en la capa nuclear externa y la capa plexiforme externa, sugestivo de NMA (Figura 17. B). Nueve días después del diagnóstico el paciente comenzó con síntomas sistémicos y falleció a causa de una neumonía grave por COVID 19 ⁽³⁵⁾.

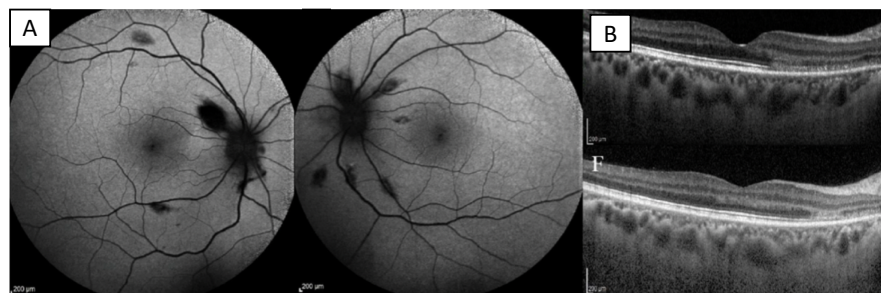


Figura 17. "Zamani et al.". *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* (2020) 10:39

Virgo et al notificaron dos casos de AMN y PAMM, ambos con escotoma paracentral de aparición abrupta, en el contexto de infección por COVID-19, diagnosticados finalmente de MMAP y NMA tras los hallazgos de la OCT realizada en su estudio, en la que se pudo demostrar cambio hiperreflectante en las capas plexiformes interna y externa compatible con el cuadro. El primero de ellos fue el de una mujer de 37 años (Figura 18. A) y el segundo fue el caso de un varón de 32 años (Figura 18. B) ⁽³⁶⁾.

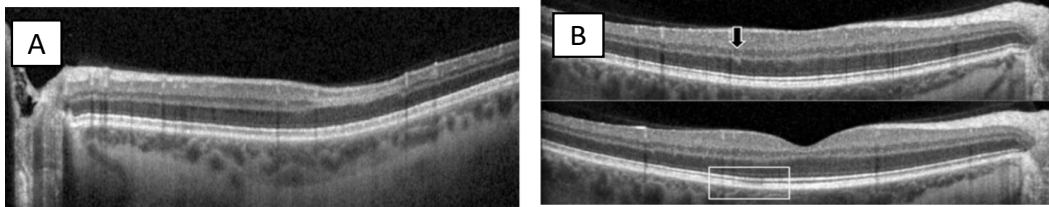


Figura 18. "Virgo et al.". Eye (2020) 34:2352–2353

C. UVEÍTIS Y OTRAS PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS

La infección por COVID 19 puede predisponer a desarrollar patología inflamatoria del ojo, como la uveítis. Se trata de la inflamación de la úvea (membrana que envuelve el interior del globo ocular), la cual es muy sensible a procesos infecciosos e inflamatorios, ya que es el tejido con más vasos sanguíneos del organismo. Existen diversos factores que pueden causarla, como enfermedades infecciosas o autoinmunes. Sus síntomas son diferentes según la zona de la úvea que se encuentre afectada: si se afecta la parte anterior aparecerá mayor sensibilidad a la luz (fotofobia), enrojecimiento de los ojos, visión borrosa o dolor ocular; si la zona afectada es la parte posterior, es probable que no aparezca dolor, pero sí pérdida de visión. Su diagnóstico es difícil, en el examen ocular puede verse la presencia de células inflamatorias que flotan en los fluidos intraoculares, conocido como fenómeno de Tyndall, inyección ciliar, sinequias posteriores, turbidez del acuoso y opacidad del cristalino.

Mazzotta et al presentaron un caso de uveítis anterior aguda, junto con conjuntivitis bilateral en una mujer de 30 años. Al momento de acudir a urgencias oftalmológicas, además de enrojecimiento ocular bilateral de dos semanas de evolución, presentaba fotofobia unilateral y visión borrosa en su ojo derecho. El examen ocular (Figura 19) reveló hiperemia conjuntival bilateral (A), conjuntivitis folicular aguda (B) asociada con uveítis anterior aguda del ojo derecho (C), que tras midriasis farmacológica (D) permite ver depósitos inflamatorios pigmentarios y blanquecinos difusos sobre la cápsula anterior del cristalino y opacidad del cristalino anterior que explicaba la visión borrosa ⁽³⁷⁾.

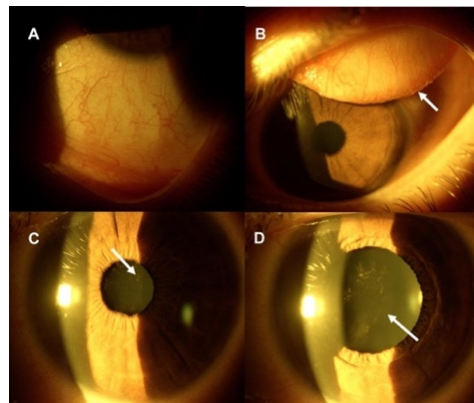


Figura 19. "Mazzotta et al" International Medical Case Reports Journal 2020:13



Figura 20. "Mazzotta et al" Open Forum Infect Dis. 2020;7(7)

Collange et al describieron a un paciente de 56 años con manifestaciones graves por COVID-19. El examen de fondo de ojo confirmó la presencia de uveítis posterior, mostrando turbidez vítrea periférica y condensaciones asociadas con la vaina vascular. No había manchas algodanosas ni hemorragias intrarretinianas (Figura 20) ⁽³⁸⁾.

Benito-Pascual et al documentaron el curioso caso de una paciente de 60 años con panuveítis (uveítis difusa) y neuritis óptica asociada, que desarrolló síntomas sistémicos diez días después de su consulta con oftalmología. El examen con lámpara de hendidura reveló panuveítis, con células inflamatorias en la cámara anterior y sinequias posteriores. El examen fundoscópico reveló vitritis, con neblina vítrea e inflamación del nervio óptico. La OCT confirmó estos hallazgos y mostró edema de la capa de fibras nerviosas de la retina (Figura 21) ⁽³⁹⁾.

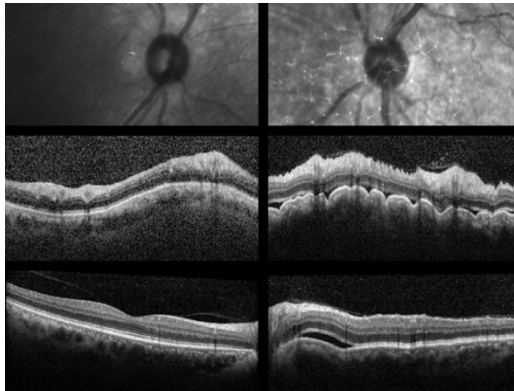


Figura 21. "Benito - Pascual et al.". *Ocular immunology and inflammation* 2020, vol. 28, no. 6, 922-925

Dentro de las anomalías inflamatorias producidas por el COVID-19 no debemos omitir el síndrome tipo Kawasaki, una vasculitis aguda que afecta principalmente a niños, siendo uno de sus criterios diagnósticos la presencia de conjuntivitis bilateral no supurativa. Se caracteriza por fiebre, alteraciones de la orofaringe y de las extremidades, exantema polimorfo y adenopatías cervicales unilaterales. Su causa sigue siendo desconocida, a pesar de varias décadas de investigación. Sin embargo, la evidencia anterior sugiere que un agente infeccioso puede desencadenar una cascada que causa dicha patología. La enfermedad de Kawasaki (EK) tiene especial relevancia para los oftalmólogos debido a su potencial afectación ocular, siendo las manifestaciones oculares más frecuentes la iridociclitis, queratitis puntiforme, opacidades vítreas, papiledema, hemorragia subconjuntival e inyección conjuntival bilateral.

En la provincia de Bérgamo, en Italia, se observó una fuerte asociación entre un brote de enfermedad similar a EK y COVID-19. Se realizó un estudio en un hospital en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de EK en los últimos 5 años y se dividieron según la presentación sintomática antes (grupo 1) o después (grupo 2) del inicio de la epidemia por SARS-CoV-2. El grupo 1 estuvo compuesto por 19 pacientes diagnosticados entre 2015 y 2020, antes del inicio de la pandemia; y el grupo 2 incluyó diez pacientes diagnosticados en un mes de 2020 y positivos en COVID. Los niños del grupo 2 mostraron evidencia de respuesta inmune al virus, con una tasa más alta de compromiso cardíaco y una forma más grave de la EK. Además, encontraron un aumento de 30 veces en la incidencia de enfermedad similar a Kawasaki en el periodo de estudio que en los últimos 5 años ⁽⁴⁰⁾.

El primer caso descrito se observó en una niña de 6 meses de edad, previamente sana, que presentó fiebre, taquicardia sinusal, taquipnea, labios secos y agrietados, conjuntivitis con preservación límbica, una erupción maculopapular polimorfa, hinchazón de las manos y las extremidades inferiores ⁽⁴¹⁾.

Se realizaron estudios como la prueba para influenza, un análisis de orina con cultivo y pruebas de patógenos respiratorios mediante PCR, todos los cuales dieron resultados negativos, a excepción de la serología para COVID 19, que fue positiva. Fue tratada con una dosis única de inmunoglobulina intravenosa de 2 g/kg y ácido acetilsalicílico en dosis altas y dada de alta para continuar con 14 días de cuarentena y posteriores revisiones.

Similares síntomas pudieron verse en un paciente de 45 años en un hospital de Estados Unidos. Lidder et al describieron el curso clínico de un paciente adulto con COVID-19 y síntomas y signos compatibles con un síndrome similar al de Kawasaki informado recientemente en pacientes pediátricos. A su ingreso presentaba linfopenia, marcadores inflamatorios elevados, dímero D, y troponina elevada. Un ecocardiograma demostró una fracción de eyección reducida y la tomografía computarizada (TC) mostró adenopatías cervicales. Además, refería fotofobia e hinchazón de párpados. Ocularmente presentó erupción periorbitaria que afectaba los párpados superior e inferior, hiperemia conjuntival difusa bilateral y trazas de quemosis compatibles con conjuntivitis ⁽⁴²⁾.

6.3 MANIFESTACIONES ORBITARIAS

Entre las manifestaciones orbitarias causadas por la infección por COVID 19 encontramos la dacrioadenitis y la celulitis orbitaria. Se espera que su incidencia aumente considerando la interacción de las comorbilidades y el tratamiento junto con la propia infección.

A. DACRIOADENITIS

La dacrioadenitis es la causa más común de masa dolorosa en la glándula lagrimal en un adulto joven sano, caracterizándose por un rápido agrandamiento inflamatorio de la glándula lagrimal. Su causa más común es la infección viral, siendo el virus de Epstein-Barr (VEB) es el patógeno más implicado; otros incluyen adenovirus, paperas, herpes simple y herpes zoster.

Díaz et al informaron el caso de un paciente de 22 años con historial de cuatro días de enrojecimiento ocular derecho, hinchazón del párpado y visión borrosa asociada con malestar y dolor en el área de la glándula lagrimal. El examen ocular mostró edema y ptosis del párpado superior derecho, quemosis e inyección conjuntival (Figura 22) y la TC mostró agrandamiento de la glándula lagrimal derecha ⁽⁴³⁾.



Figura 22. "Díaz et al.". Orbit 2021:1-4

El paciente tenía antecedentes de contacto con pacientes infectados y sus pruebas de anticuerpos para IgM, IgG frente a COVID 19 fueron positivas. Otras pruebas para enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas como tuberculosis, paperas o VEB fueron negativas. Se realizó un diagnóstico de dacrioadenitis aguda como una complicación tardía de la infección viral y se inició tratamiento esteroideo con prednisona oral, mostrando una marcada mejoría dos días después y recuperación total a la tercera semana ⁽⁴³⁾.

En las primeras etapas de la enfermedad, el virus puede viajar a la glándula lagrimal a través de los conductos lagrimales o por diseminación hematogena directa. Posteriormente, la respuesta inmunológica incitada por el mismo puede afectar a la glándula lagrimal produciendo inflamación y la consecuente dacrioadenitis.

B. CELULITIS ORBITARIA

La celulitis orbitaria es la infección de los tejidos orbitarios por detrás del tabique orbitario. Puede ser causada por un foco externo de infección, por infecciones que se extienden desde los senos nasales o por diseminación de infecciones en otras partes del cuerpo. Su diagnóstico es principalmente clínico, con síntomas que incluyen dolor con los movimientos oculares, eritema y edema palpebral que produce exoftalmos, hiperemia conjuntival y quemosis. En caso de dificultad diagnóstica debe realizarse una TC para descartarla.

Turbin et al. notificaron el cuadro de dos adolescentes varones de 12 y 15 años que desarrollaron una inflamación orbitaria dolorosa unilateral, progresiva y de inicio agudo. Ambos presentaron en el examen ocular un edema del párpado superior e inferior derecho unilateral grave con edema periorbitario que requería fuerza para abrir los párpados, quemosis conjuntival no hemorrágica y exoftalmos de 3-4 mms. El diagnóstico se confirmó mediante un TC. Los pacientes fueron ingresados y tratados con antibióticos (vancomicina, ceftriaxona, metronidazol, fluticasona y oximetazolina por vía parenteral) produciéndose una rápida mejoría. Ambos tenían manifestaciones locales muy inusuales, pero bastante similares, y ambos ocurrieron en el contexto de la infección por SARS CoV-2. El resto de pruebas y cultivos fueron negativos para otros patógenos, descartando otra posible etiología que explicara el cuadro ⁽⁴⁴⁾.

6.4. AFECTACIÓN NEURO - OFTALMOLÓGICA

Se han descrito diversos síntomas y signos neurooftálmicos asociados a la infección por COVID 19, que pueden abarcar desde el inicio hasta la resolución de la enfermedad.

Los hallazgos neurológicos pueden atribuirse a los efectos directos e indirectos del virus SARS-CoV-2 (Figura 23). El virus puede invadir el sistema nervioso central (SNC) directamente a través de la propagación hematológica o el efecto retrógrado a través de los receptores ECA2 en las células endoteliales vasculares o del sistema nervioso ; indirectamente también puede afectar la funcionalidad de la cascada de coagulación, dando lugar a la tormenta de citoquinas, generando un estado proinflamatorio con hipercoagulabilidad, precipitando indirectamente la formación de trombos, hemorragias o accidentes cerebrovasculares isquémicos entre otras patologías.

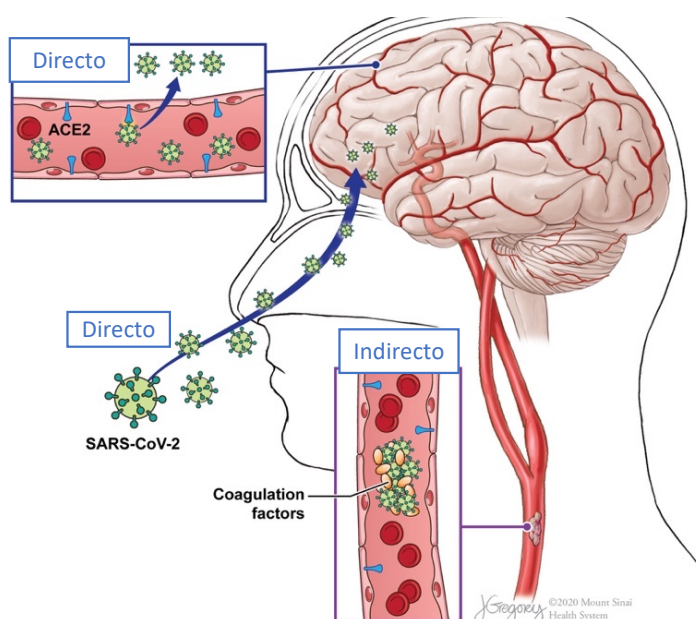


Figura 23. Vías potenciales de implicación del COVID 19 en el SNC. Editado de "F.X. Doo, et al." *Clinical Imaging* 69 (2021) 94–101

A. NEURITIS ÓPTICA

La neuritis óptica consiste en la inflamación del nervio óptico, que desarrolla una disminución rápida de la visión acompañada de dolor inducido por el movimiento ocular. La mayoría de los casos suelen estar relacionados con la esclerosis múltiple, aunque existen otras posibles causas como las infecciones, la neuromielitis óptica o enfermedades autoinmunes como el lupus. Su diagnóstico suele ser clínico, basado en la historia clínica de los pacientes, y los hallazgos en las imágenes cerebrales y orbitarias mediante RMN, en la se podrá observar realce y engrosamiento del nervio óptico.

Ruijter et al reportaron el caso de un paciente de 15 años previamente sano con pérdida visual subaguda en el transcurso de siete días, presentándose casi completamente ciego en el momento de la presentación. La RM del cerebro no mostró patología intracraneal, sin embargo, la RM de la órbita reveló una lesión del nervio óptico edematosa bilateral (Figura 24). Finalmente se hizo el diagnóstico de neuritis óptica bilateral asociado a la infección por COVID 19 que presentaba, ya que el resto de pruebas descartaron cualquiera otra patología posible, incluida la esclerosis múltiple ⁽⁴⁵⁾.

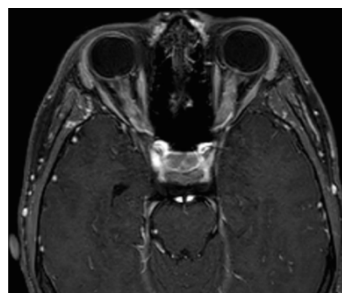


Figura 24. "Ruijter, et al." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 46 (2020) 102474

Zhou et al describieron el curso clínico de un adulto de 26 años que presentó dolor con los movimientos oculares que precedió a una pérdida de visión subaguda bilateral. El examen de fondo de ojo reveló edema del disco óptico bilateral y congestión venosa, con hemorragias retinianas en el ojo derecho (Fig. 25. A). La RM demostró un engrosamiento y realce de ambos nervios ópticos (Fig 25. B) Se descartaron todas las etiologías posibles, siendo diagnosticado finalmente de neuritis óptica bilateral grave debido a la infección por COVID 19. Se administró metilprednisolona intravenosa, consiguiendo la recuperación del cuadro ⁽⁴⁶⁾.

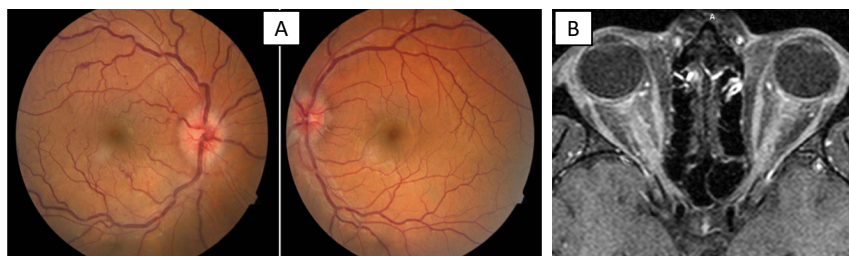


Figura 25. "Zhou et al." *J Neuro-Ophthalmol* 2020; 00: 1-5

Otro caso similar fue el descrito por Sawalha et al. Un paciente de 44 años sin antecedentes médicos que padeció dolor ocular bilateral y pérdida completa de la visión. Dos semanas antes de la aparición de los síntomas oculares había dado positivo en COVID 19 mediante PCR. La RM del cerebro mostró realce del nervio óptico derecho más que en el izquierdo (Figura 26), lo que junto con la clínica llevó al diagnóstico de neuritis óptica bilateral. Su tratamiento se basó en metilprednisolona durante un total de 5 días, mostrando una mejoría significativa dentro de las 48 horas. El resto de pruebas descartaron otras patologías como la esclerosis múltiple o infecciones ⁽⁴⁷⁾.



Figura 26. "Shawalha et al." *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;8: 1-3

Por otra parte, en el Hospital Perpetuo Socorro (Albacete) revisaron sistemáticamente a 841 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados durante el mes de marzo de 2020, con una edad media de 66 años. Documentaron el caso de una mujer con neuritis óptica y pérdida de visión en la fase de recuperación (día 11 desde el inicio), presentando anticuerpos positivos frente a COVID 19, descartando otras patologías ⁽⁴⁸⁾.

B. PARÁLISIS DE NERVIOS CRANEALES

La parálisis de los nervios craneales ha sido descrita en el contexto de una infección por COVID 19, pudiendo afectar a diferentes pares craneales, siendo el nervio abducens o sexto par el más frecuente de ellos, presentando tanto diplopía (visión doble) como ptosis (caída del párpado superior del ojo) como sintomatología inicial. Además, ha sido reportada la parálisis del tercer y séptimo par craneal, ambos mostrando síntomas oculares.

Distintos autores han descritos seis casos de pacientes con infección por COVID 19 confirmada que presentaron diplopía y ptosis a su llegada al servicio de oftalmología. Sus exámenes oculares revelaron pérdida de la abducción ocular (Figura 27), siendo diagnosticados de parálisis del nervio abducens o sexto par craneal. Se realizaron estudios serológicos inflamatorios e infecciosos adicionales con el fin de descartar otras etiologías posibles, siendo todos los hallazgos negativos. Las parálisis se resolvieron espontáneamente en la mayoría de los casos en dos a seis semanas ^(49,50,51,52).



Figura 27 " Greer et al" J Neuro-Ophthalmol 2020; 40: 520-

Por otra parte, la parálisis del nervio oculomotor (tercer par craneal) fue reportada por Belghmaidi et al. Una mujer de 24 años sin patología previa, con COVID-19 confirmado, que presentó diplopía del ojo izquierdo a los tres días del inicio de la sintomatología general. Su examen de motilidad ocular mostró restricción de la mirada hacia arriba, aducción y mirada hacia abajo. Fue tratada con cloroquina y azitromicina, con recuperación al sexto día de tratamiento ⁽⁵³⁾.

La parálisis del nervio facial o séptimo par ha sido notificada en pacientes adultos y pediátricos. En su sintomatología aparece dificultad para elevar la ceja, cerrar los ojos, sonreír o fruncir el ceño, entre otros. Dentro de sus etiologías se postula una infección viral, comúnmente atribuida al virus herpes simple. La afección suele ser autolimitada y los síntomas generalmente se resuelven en semanas o meses, sin embargo, generalmente se realiza tratamiento con antivirales y corticosteroides.

Mehta et al describieron el curso de un hombre de 36 años positivo para la infección que se presentó en el servicio de urgencias con entumecimiento, hormigueo y debilidad en la cara derecha. En el examen, tenía una caída facial evidente con un cierre incompleto del ojo derecho y movimiento disminuido de la frente. Se hizo diagnóstico de parálisis del nervio facial y se le recetó un ciclo de prednisona oral y lubricación ocular ⁽⁵⁴⁾.

Un caso parecido fue notificado por Wan et al en una paciente de 65 años con parálisis del séptimo par craneal izquierdo. Los resultados de la PCR dieron positivo para el ARN del SARS-CoV-2, mientras que los antígenos comunes del virus de la influenza (incluidos el virus de la influenza A, la influenza B virus, parainfluenza virus, adenovirus, virus Coxsackie, virus respiratorio sincitial y herpes virus dieron negativo. Los síntomas cedieron tras tratamiento antiviral con ribavirina ⁽⁵⁵⁾.

Theophanous et al describieron la misma sintomatología en un paciente pediátrico de 6 años. El examen físico mostró una parálisis facial del lado derecho con incapacidad para cerrar el ojo derecho y caída del labio con babeo. Fue positivo en COVID 19, descartando otras patologías como el virus herpes y fue tratado con Aciclovir y prednisolona demostrando mejoría ⁽⁵⁶⁾.

C. SÍNDROME DE MILLER FISHER

El síndrome de Miller Fisher se caracteriza por la tríada clásica de oftalmoplejía (trastorno que impide mover voluntariamente el globo ocular), ataxia (falta de control muscular o coordinación de los movimientos voluntarios) y arreflexia (pérdida de los reflejos tendinosos).

Gutiérrez-Ortiz et al presentaron dos pacientes infectados con SARS-CoV-2 que padecieron síndrome de Miller Fisher de forma aguda. El primero de ellos fue un hombre de 50 años de edad que se presentó en el servicio de urgencias del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid con diplopía vertical, parestesias periorales e inestabilidad de la marcha. En su examen ocular se pudo objetivar limitaciones severas en los movimientos de aducción y mirada baja del ojo derecho y nistagmo del ojo izquierdo. Todos estos hallazgos fueron compatibles con oftalmoparesia derecha y parálisis oculomotora. Además, presentó una marcha atáxica de base ancha y reflejos tendinosos profundos ausentes en las extremidades superiores e inferiores. El paciente fue tratado con inmunoglobulina IV, mejorando sustancialmente en los días siguientes; El segundo paciente se trata de un hombre de 39 años que acudió al servicio de urgencias del Hospital Universitario “Príncipe de Asturias” de Madrid, por diplopía de inicio agudo. En su examen ocular mostró graves déficits de abducción en ambos ojos y nistagmo de fijación, con la mirada superior más alterada, todo compatible con parálisis bilateral del abducens. Todos los reflejos tendinosos profundos estaban ausentes. Los análisis de sangre de rutina, así como los de función hepática, función renal, enzimas miocárdicas y electrolitos, fueron normales. Fue tratado sintomáticamente con paracetamol, alcanzando la recuperación completa a las dos semanas ⁽⁵⁰⁾.

Dinkin et al reportaron el curso clínico de un hombre de 36 años que presentó ptosis izquierda, diplopía y parestesias distales de las piernas bilaterales. Era positivo en COVID 19 y no padecía ninguna otra patología. El examen ocular mostró midriasis izquierda, ptosis leve y depresión y aducción limitadas, compatibles con una parálisis oculomotora izquierda. La abducción fue limitada bilateralmente consistente con parálisis bilateral del abducens (Figura 28). Además, se observaron hiporreflexia e hipoestesia de las extremidades inferiores y ataxia de la marcha. Fue tratado con inmunoglobulina IV para tratar el síndrome de Miller Fisher e hidroxyclorequina para COVID-19, mejorando sus síntomas ⁽⁴⁹⁾.

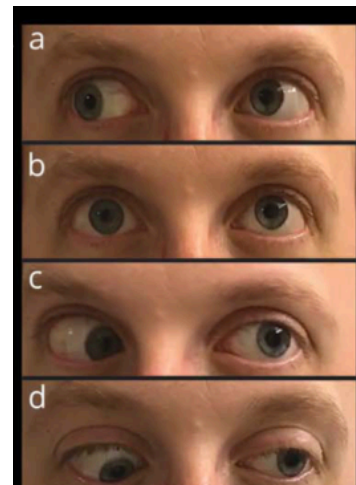


Figura 28. “Dinkin et al” *Neurology* 2020;95:221-223

Otro caso fue el descrito por Reyes-Bueno et al en un hospital de Málaga, donde ingresó una mujer de 51 años que presentó dolor en las cuatro extremidades, seguido de debilidad en las extremidades inferiores, pérdida de la capacidad para caminar y diplopía binocular. El examen neurológico mostró diplopía horizontal al mirar a la izquierda, discreta paresia facial bilateral de predominio inferior y pérdida de los reflejos tendinosos, además de una marcha atáxica. La PCR de COVID 19 fue negativa al ingreso, pero la inmunoglobulina G fue positiva. El resto de estudios de neuroimagen y análisis de patologías infecciosas y autoinmunes fueron negativos. Fue tratada con inmunoglobulina IV durante cinco días, observándose una mejoría progresiva ⁽⁵⁷⁾.

D. MIASTENIA GRAVIS (MG)

La MG es una enfermedad autoinmune en la que anticuerpos se unen y bloquean o destruyen a los receptores de los músculos de acetilcolina (AChR). Con menos receptores disponibles, los músculos reciben menos señales nerviosas, lo que provoca debilidad y fatiga rápida de los mismos. En más de la mitad de los casos los primeros signos y síntomas incluyen problemas oculares por afectación de los músculos oculares, con ptosis y diplopía.

Han sido documentados tres pacientes sin trastornos neurológicos ni autoinmunitarios previos que fueron diagnosticados de MG tras el inicio de la enfermedad por coronavirus 2019. Desarrollaron diplopía y fatigabilidad muscular, y uno de ellos presentó ptosis bilateral. Todos los pacientes fueron positivos para COVID 19 mediante PCR y presentaron niveles elevados de anticuerpos AChR, además, se excluyeron otras etiologías posibles como la presencia de timoma. Fueron tratados con inmunoglobulinas, obteniendo respuesta ^(58,59,60).

Se postula que los anticuerpos que se dirigen contra las proteínas del SARS-CoV-2 pueden reaccionar de forma cruzada con las subunidades de AChR, ya que el virus posee epítotos similares a los componentes de la unión neuromuscular.

E. PUPILAS DE ADIE

El síndrome de Adie es una enfermedad neurológica benigna en la que el mecanismo encargado de contraer la pupila cuando hay luz no realiza su función correctamente, manifestando anomalías pupilares. Para su diagnóstico se emplea la pilocarpina, ya que esfínter del iris es hipersensible a la misma. Con una dosis muy pequeña no se contrae una pupila normal, pero sí lo hace una pupila de Adie.

Ortiz Seller et al documentan la patología de una paciente de 51 años que desarrolló dolor retroorbitario y dificultad para leer dos días después de los síntomas sistémicos por COVID 19. El examen con lámpara de hendidura y el fondo de ojo revelaron una respuesta pupilar anormal, con pupilas poco reactivas ⁽⁶¹⁾.

Se instiló pilocarpina tópica diluida al 0,1 % en ambos ojos y se demostró una respuesta de hipersensibilidad mediante la constricción de ambas pupilas (Figura 29), lo que sugirió el diagnóstico de pupila tónica de Adie bilateral. Un estudio completo descartó otras enfermedades sistémicas, autoinmunes o infecciosas que pudieran presentarse con características clínicas similares a las descritas. Se inició tratamiento con prednisona oral, logrando la recuperación en las primeras semanas.



Figura 29. "Ortiz et al." Ocular immunology and inflammation 2020, vol. 28, no. 8, 1285–1289

F. ANOMALÍAS EN EL MOVIMIENTO DE LOS OJOS Y NISTAGMO

El nistagmo es un movimiento involuntario de uno o ambos ojos causado por anomalías de funcionamiento en las áreas del cerebro que controlan los movimientos de los ojos. Su diagnóstico es clínico, realizando un registro del movimiento de los ojos; su tratamiento es el de la causa. Puede manifestarse en personas que padecen romboencefalitis posinfecciosa o encefalopatía, patologías documentadas en pacientes con infección por COVID 19.

La romboencefalitis posinfecciosa inmunomediada se trata de una enfermedad inflamatoria que afecta al tronco cerebral y cerebelo, de etiología predominantemente viral. Ayuso et al reportan el curso de una mujer de 72 años que ingresó en el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid por un cuadro de mareo, oscilopsia e inestabilidad ocho días después de los síntomas sistémicos por coronavirus. Presentó nistagmo hacia abajo en todas las posiciones de la mirada y deterioro de los movimientos oculares. Se descartaron otras posibles causas y se realizó RM que mostró lesiones hiperintensas, llevando al diagnóstico. Se trató con metilprednisolona IV durante cinco días, seguido de prednisona VO. Existió una mejoría significativa en cuestión de días, con resolución del nistagmo ⁽⁶²⁾.

Otro caso de romboencefalitis posinfecciosa se presentó en un hombre de 40 años que desarrolló disfunción del tronco encefálico tres días después de padecer neumonía causada por el COVID 19. Durante su ingreso desarrolló diplopía, oscilopsia, ataxia y alteración de la sensibilidad en las extremidades. Presentó nistagmo hacia arriba en todas las direcciones de la mirada. Ninguna otra causa diferente a su infección por coronavirus explicaba los hallazgos neurológicos. Se manejó de forma conservadora con una mejoría espontánea en algunos de sus signos neurológicos ⁽⁶³⁾.

Por otra parte, la encefalopatía es un trastorno del encéfalo que puede ser causado por múltiples etiologías, entre las que también puede encontrarse una causa viral. Umapathi et al describieron las características clínicas de tres pacientes críticos con COVID-19 que desarrollaron encefalopatía severa. Uno de ellos, hombre de 59 años, padeció movimientos oculares errantes y aleteo ocular transitorio ⁽⁶⁴⁾.

Khoo et al documentaron el caso de una mujer de 65 años que padecía encefalitis posinfecciosa asociada al SARS-CoV-2. A su llegada presentó un empeoramiento de la visión con dificultad para leer, dificultad para enfocar y visión doble intermitente. Su cuadro empeoró, manifestando una gama completa de movimientos oculares que fueron interrumpidos por el aleteo ocular. Se trató con metilprednisolona, con una mejoría lenta y progresiva en sus síntomas neurológicos ⁽⁶⁵⁾.

Otro caso fue el de un hombre de 79 años de edad que desarrolló un cuadro de confusión con agitación y ataxia de la marcha durante su ingreso. El examen neurológico demostró aleteo ocular y opsoclonos, que se tratan de movimientos oculares conjugados, caóticos, multidireccionales y rápidos. Finalmente se diagnosticó encefalopatía por SARS-CoV-2 con opsoclonos parainfecciosos. El paciente fue manejado con conducta expectante con mejoría inicial de su función cognitiva y resolución de la anomalía del movimiento ⁽⁶⁶⁾.

Otro caso similar fue el presentado por un varón de 57 años que cinco días después de superar la infección por COVID 19 padeció un cuadro de temblores, mioclonías y ataxia. Su examen neurológico demostró la presencia de opsoclonos, con oscilaciones oculares horizontales y verticales espontáneas. Finalmente fue diagnosticado de síndrome de opsoclonos-mioclonos-ataxia en contexto de la infección y fue tratado con inmunoglobulina IV y metilprednisolona IV ⁽⁶⁷⁾.

G. DEFECTOS DEL CAMPO VISUAL

El accidente cerebrovascular, especialmente en la población más joven, ha sido una de las complicaciones neurológicas más notables y devastadoras del COVID-19, con afectación de la circulación posterior y de los lóbulos occipitales, documentándose defectos del campo visual en estos pacientes.

Bondira et al presentaron el caso de una mujer de 68 años que aquejaba de incapacidad para leer después de su ingreso en cuidados intensivos por COVID 19. Detectaron dificultad para leer el lado derecho de las palabras y defectos del campo visual, presentando hemianopsia homónima inferior derecha y una sutil cuadrantanopsia homónima superior izquierda (Figura 30. A) como resultado de infartos bilaterales del lóbulo occipital revelados en su RM (Figura 30. B), todo ello en el contexto de una infección por COVID-19⁽⁶⁸⁾.

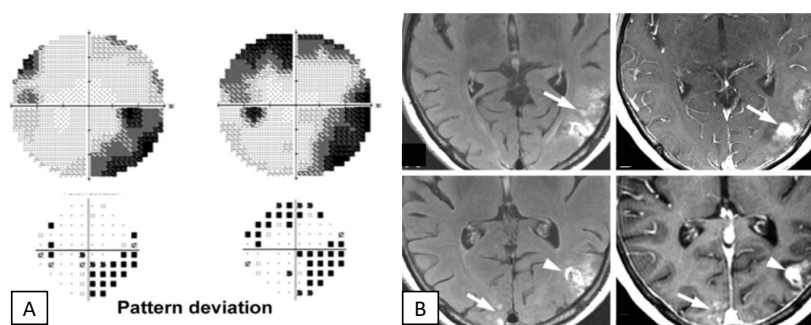


Figura 30. "Bondira et al." *J Neuro-Ophthalmol* 2021; 41: e277-e278

Cyr et al presentaron dos casos de consecuencias visuales secundarias a infarto cerebral isquémico asociado a COVID-19. El primero de ellos se trató de un hombre de 61 años cuya queja principal fue la pérdida de visión bilateral, súbita e indolora. Su agudeza visual mostró falta de percepción de luz en ambos ojos. El diagnóstico primario fue confirmado mediante PCR y la RM demostró un infarto isquémico occipital bilateral; el segundo caso se trató de una mujer de 34 años que en el día 10 de hospitalización por COVID 19 padeció pérdida de visión súbita, bilateral e indolora. Su RM reveló un infarto en el lóbulo frontal derecho, lóbulo temporal izquierdo y lóbulo occipital bilateral. La paciente presentó niveles elevados de Dímero D y fue tratada con tratamiento trombolítico, igual que el caso anterior⁽⁶⁹⁾.

Estos sucesos se explican debido al estado de hipercoagulabilidad desencadenado por la infección por COVID 19, demostrado por la presencia de dímero D marcadamente elevado en los pacientes. Esto puede derivar en eventos trombóticos que conllevan un resultado visual devastador secundario a la isquemia del lóbulo occipital.

H. PAPILEDEMA

El papiledema se trata de una patología en la que se produce inflamación alrededor del nervio óptico, en su entrada al globo ocular. Se produce como consecuencia a una presión aumentada en el encéfalo o sus alrededores. Sus síntomas característicos son las alteraciones visuales fugaces, como visión borrosa, visión doble o pérdida completa de la visión, que suelen durar unos segundos. Otros síntomas pueden estar causados por la elevada presión intracraneal, como cefalea, o vómitos. Para su diagnóstico es necesaria una buena evaluación médica, apoyándose en una RM y una OCT que muestre una elevación del disco óptico. El tratamiento será la resolución de la causa, ya sea hipertensión intracraneal o una infección. El COVID 19 puede inducir la aparición de hipertensión intracraneal debido a su patogenia, lo que genera el desarrollo de papiledema en los pacientes infectados.

Verkuil et al documentaron el caso de una niña de 14 años previamente sana, positiva en COVID 19, que fue diagnosticada de síndrome de pseudotumor cerebral (PCS) secundario a la infección viral. Durante su hospitalización se apreció un déficit de abducción del ojo derecho, consistente con una parálisis sexto par craneal. El examen de fondo de ojo dilatado reveló edema de papila bilateral con hemorragias en el disco izquierdo. La RM del cerebro mostró hallazgos compatibles con aumento de la presión intracraneal: aplanamiento del globo ocular y dilatación de las vainas del nervio óptico. Su tratamiento se basó en diuréticos y corticoides en su hospitalización. El seguimiento de dos meses reveló la resolución de los síntomas ⁽⁷⁰⁾.

Los mecanismos potenciales por los cuales el PCS podría desarrollarse en pacientes con COVID-19 incluyen la desregulación de la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) debido al tropismo del virus por el plexo coroideo; o modificaciones en el estilo de vida debido a la cuarentena impuesta, que promueven el aumento de peso en la población.

Un informe reciente de Mukharesh et al. describe siete pacientes con PCS. En esta serie de casos, la mayoría de los pacientes desarrollaron un nuevo PCS o un empeoramiento de la hipertensión intracraneal idiopática preexistente junto con o poco después de contraer COVID-19. Sin embargo, no hubo un aumento de peso significativo reciente, o incluso algunos pacientes habían perdido peso recientemente ⁽⁷¹⁾.

Otros dos artículos también informan casos de desarrollo de PCS secundarios a la infección por COVID-19. En el estudio de Silva et al., 13 pacientes fueron sometidos a punción lumbar por cefalea persistente asociada a la infección, de ellos 6 presentaron presiones elevadas (mayores a 25 cmH₂O) y en dos de ellos pudo objetivarse papiledema. Uno de ellos fue el caso de una mujer de 26 años que presentó papiledema bilateral (Figura 31). Las exploraciones de OCT de la cabeza del nervio óptico muestran elevación del disco óptico en ambos ojos (Fig 31. A y B), aumento del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (Fig 31. C y D). En la retinografía realizada (Fig 31. E y F) se pudo objetivar el papiledema, además de la presencia de hemorragia (flecha) ⁽⁷²⁾.

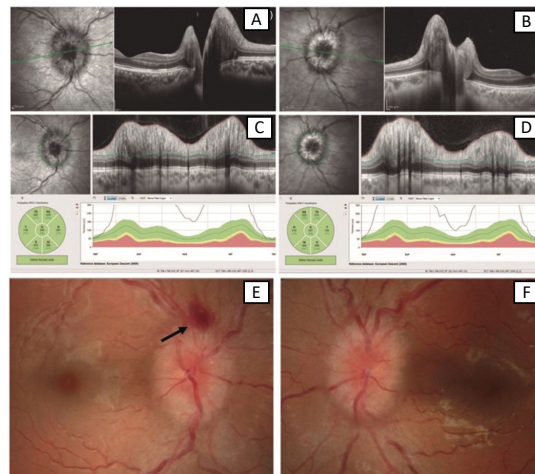


Figura 31. Editado de "Silva et al." *Cephalalgia* 2020, Vol. 40(13) 1452–1458

El otro estudio realizado por Thaller et al realizó una evaluación prospectiva de 10 semanas (entre mayo y julio de 2020), incluyendo a ciento treinta pacientes adultos con papiledema de nueva aparición o con una exacerbación del mismo. De ellos dos presentaron infección pasada por COVID 19 como causa secundaria de presión intracraneal elevada, y uno de ellos padecía la infección en el momento del diagnóstico. El 58 % aumentó de peso durante el confinamiento, lo que se asoció con un aumento significativo del papiledema, a diferencia de aquellos pacientes que perdieron peso, en lo que pudo apreciarse una mejoría ⁽⁷³⁾.

7. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR COVID 19

7.1 SINDROME DE OJO SECO

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Nasiri et al, con un total de 8219 pacientes con COVID 19, se estimó la prevalencia de síntomas oculares en un 11,03%; entre las múltiples manifestaciones documentadas, la sensación de ojo seco o cuerpo extraño fue un síntoma ocular altamente notificado (16,0%), seguido de enrojecimiento (13,3%) y lagrimeo (12,8%)⁽¹³⁾.

La aparición de ojo seco durante la epidemia podría deberse al uso de mascarillas y a la dirección de la corriente de aire espiratorio hacia los ojos, pues la corriente de aire contra la superficie ocular provoca una evaporación acelerada de la lagrime y puede crear síntomas de ojo seco. En personas que lo padecían anteriormente o con película lagrimal de mala calidad, los síntomas pueden ser más comunes y prominentes. Además, la limitación del acceso a agentes oculares lubricantes por temor a la contaminación deteriora las manifestaciones de dicha patología⁽⁷⁴⁾.

A todo ello se añade el hecho de que, desde el comienzo de la pandemia, las personas pasan más tiempo mirando pantallas, lo que puede exacerbar la sensación de ojo seco, pues mientras se observa la pantalla, la velocidad y la intensidad de los parpadeos disminuyen significativamente.

La pérdida de visitas de seguimiento y la reducción de la búsqueda de atención en pacientes con enfermedad previa podrían ser otros factores que pueden haber contribuido al aumento de los síntomas del ojo seco durante la pandemia.

7.2 RETRASO EN LAS INYECCIONES INTRAVÍTREAS DE ANTI-VEFG

Durante el período de confinamiento pudo apreciarse una disminución estadísticamente significativa de las visitas a consulta de pacientes con retinopatía diabética (RD) y Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en comparación con el mismo período del año anterior.^(75,76)

Las inyecciones intravítreas de anti-VEGF son el tratamiento estándar de la retinopatía diabética proliferativa (PDR), el edema macular diabético y la DMAE, necesarios para prevenir la progresión de la enfermedad y proporcionar una mejora anatómica y funcional, siendo posible la pérdida permanente de la visión ante su ausencia, por lo que es crucial aplicar las inyecciones a intervalos adecuados para el éxito del tratamiento.

La DMAE es la principal causa de pérdida severa de la visión en personas mayores de 50 años. Con respecto a los pacientes con DMAE diagnosticada previamente, hubo un empeoramiento estadísticamente significativo de su agudeza visual y del grosor central de la retina después del confinamiento en comparación con la última visita antes del mismo⁽⁷⁶⁾.

La RD es una de las principales causas de pérdida de visión en todo el mundo. Aunque las pautas de detección y tratamiento temprano han reducido la carga de la enfermedad, las restricciones relacionadas con la pandemia han cambiado los patrones en su manejo⁽⁷⁵⁾.

En la figura 32 podemos ver el ejemplo de un paciente con edema macular diabético. Se realizó una OCT en su última visita antes del confinamiento en la que se hacía evidente el edema macular en el ojo derecho, ausente en el izquierdo (Figura 32. A); en su primera visita posterior al encierro se realizó otra OCT, en la que se vio un empeoramiento del edema macular en ambos ojos, con desprendimiento seroso de retina y espacios cistoides en ambos ojos (Figura 32. B) ⁽⁷⁷⁾.

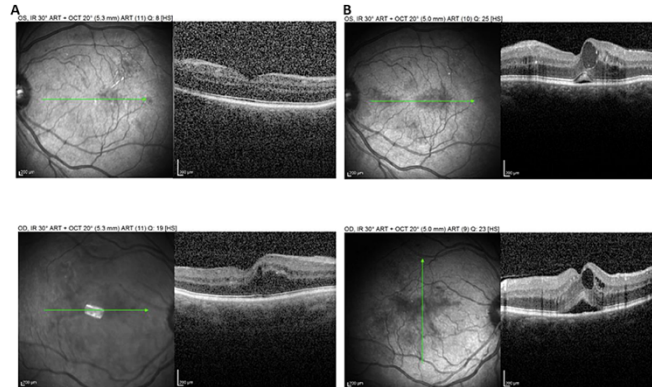


Figura 32. "Chatziralli et al." *Cureus* 13(5): e14831.

Además, debido al brote mundial de coronavirus, las políticas de aislamiento adoptadas por los diferentes países para asegurar el distanciamiento social han podido ser perjudiciales para los pacientes. La inactividad física y el comportamiento sedentario impuesto por las mismas ha llevado a la reducción diaria de pasos de 10,000 a 1,500 en adultos sanos, lo que puede conducir a una alteración de la sensibilidad a la insulina y un metabolismo de lípidos más lento, aumentando la grasa visceral y empeorando el rendimiento cardiovascular. Esto puede tener consecuencias imprevistas en la salud pública, como una nueva aparición o un empeoramiento de la diabetes mellitus, lo que lleva a un aumento de las complicaciones oculares relacionadas con la misma.

7.3 COMPLICACIONES OCULARES EN CUIDADOS INTENSIVOS

Los pacientes que necesitan soporte respiratorio en una unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen una alta propensión a desarrollar complicaciones oculares. Las más comunes en los pacientes en UCI son los trastornos de superficie, pues varios estudios han reportado que ocurren en hasta el 60% de los pacientes críticos y pueden variar desde irritación conjuntival leve hasta queratitis infecciosa grave. Los factores de riesgo para trastornos de superficie se relacionan con los tratamientos y otros con el propio ambiente de la UCI ⁽⁷⁸⁾.

En el estado fisiológico habitual, el cierre del párpado, el reflejo de parpadeo y las propiedades de la película lagrimal protegen la superficie corneal de lesiones. Estos mecanismos protectores se ven comprometidos durante la ventilación con presión positiva en pacientes críticos, que es un factor de riesgo establecido, junto con el lagofthalmos, para la queratopatía por exposición, una complicación que se encuentra con frecuencia en cuidados intensivos ⁽⁷⁹⁾.

Como consecuencia de la misma puede desarrollarse queratitis microbiana, agravada por la quemosis y la estasis venosa por la ventilación mecánica. El factor de riesgo más importante en su desarrollo es el lagofthalmos, con alteración de la superficie epitelial de la córnea. Mela et al. informaron en su estudio que el 77% de los pacientes ventilados estaban colonizados con al menos un patógeno anormal. Se debe además tener presente que la duración de la hospitalización confiere un mayor riesgo de enfermedad de la superficie ocular ⁽⁸⁰⁾.

Por otra parte, el uso iatrogénico de sedantes y bloqueadores neuromusculares produce una reducción del parpadeo y del reflejo de Bell, con deterioro del cierre de los párpados por inhibición de la contracción tónica del músculo orbicular de los párpados. Esto se ve exacerbado por desequilibrios en los líquidos oculares, que causan quemosis conjuntival y palpebral.

Además, se encuentra que aquellos pacientes con tubos endotraqueales tienen grados más altos de quemosis y lagofthalmos que aquellos con traqueotomía, lo que se asocia a una mayor profundidad de la sedación. El estancamiento prolongado de la película lagrimal precorneal con reducción del reflejo de parpadeo y cierre de los párpados conduce a un ambiente hipóxico y ácido, lo que retrasa la epitelización y permite la proliferación de microorganismos y citoquinas proinflamatorias ⁽⁷⁹⁾.

7.4 EFECTOS ADVERSOS DE LA VACUNACIÓN

La pandemia de COVID-19 ha impulsado hacia el desarrollo de nuevas vacunas con el fin de mitigar el impacto de la misma. Los esfuerzos de vacunación llevaron a la autorización del uso de emergencia para varias vacunas antes de la finalización de sus ensayos clínicos a finales del 2020. Actualmente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado cinco vacunas que protegen contra el SARS-CoV-2, que incluyen la vacuna de ARNm (BNT162b2, Pfizer-BioNTech; mRNA-1273, Moderna), vacuna de subunidad de proteína (NVX-CoV2373, Novavax), vacuna de vector (Ad26COVS1, Janssen Johnson & Johnson; AZD1222, Oxford-AstraZeneca).

Desde la implementación generalizada de las campañas de vacunación, han surgido informes de casos sobre los efectos secundarios sistémicos de las mismas, incluidas las manifestaciones oculares, que pueden ocurrir a través de una respuesta inmunitaria provocada por la vacunación, ya que las vacunas no pueden causar enfermedad en el receptor por sí mismas. Además, los eventos adversos oculares inducidos por la vacuna parecen superponerse con los hallazgos oculares visibles en pacientes con COVID 19, lo que sugiere una vía común entre el virus y la respuesta inmunitaria mediada por la vacuna en humanos.

Xin Le Ng et al ⁽⁸¹⁾ realizaron una revisión de la literatura disponible, proporcionando una descripción general de los efectos secundarios oculares potencialmente asociados con la vacunación contra el COVID-19, siendo los más comunes la parálisis del nervio facial, trombosis del seno venoso central y la uveítis anterior aguda.

En la siguiente tabla se presentan las complicaciones oculares informadas, en orden de frecuencia, donde 'n' es el número total combinado de sujetos en los estudios relevantes para cada categoría, con un total de 89 sujetos.

A continuación, describiré brevemente algunos de los efectos adversos informados.

Parálisis del nervio facial	N= 30
Trombosis del seno venoso central y trombosis	N= 15
Uveítis <ul style="list-style-type: none"> • Anterior aguda • Posterior • Intermedia • Panuveítis 	N=9 N=3 N=1 N=4
Neurorretinopatía macular aguda	N=8
Rechazo de injerto corneal	N=6
Escleritis anterior	N=5
Parálisis de nervio craneal (excluido el facial)	N=1
Coriorretinopatía serosa central	N=1
Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada	N=2
Oclusión de la vena central de la retina	N=1
Coroiditis multifocal bilateral	N=1
Epiescleritis	N=1
Maculopatía media aguda paracentral	N=1
Neuritis óptica bilateral	N=1

Parálisis del nervio facial/de Bell

Un estudio encontró una mayor incidencia de parálisis de Bell en sujetos que recibieron la vacuna BNT162b2 y mRNA-1273 (n = 7) que en los que recibieron placebo (n = 1) ⁽⁸¹⁾. Ish et al. reportaron un hombre de mediana edad que desarrolló parálisis del nervio facial tres semanas después de recibir la segunda dosis de COVAXIN. Fue tratado con una dosis decreciente de prednisolona oral durante 2 semanas con mejoría de la presentación en la revisión del día diez⁽⁸²⁾.

Trombosis de la vena oftálmica superior

Se ha publicado un informe de dos pacientes con trombosis bilateral de la vena oftálmica superior, además de tres artículos que presentan casos de trombosis del seno venoso cerebral y trombocitopenia inmunitaria inducida por la vacuna con los consiguientes síntomas orbitarios y signos de inflamación. De los 15 sujetos con trombosis notificados en estos tres estudios, 4 presentaban síntomas oculares que incluían congestión conjuntival, pupila fija y dilatada, desviación de la mirada, diplopía, dolor retroorbitario y cambios visuales tras la vacunación con AZD1222 o Ad26COVS1^(83,84,85).

Uveítis

Para aumentar la magnitud y la eficacia de las vacunas, se agregan adyuvantes, que están destinados a potenciar las respuestas inmunitarias mediadas por las vacunas. Si bien los adyuvantes son generalmente eficaces y seguros, su administración puede provocar un síndrome autoinmune/inflamatorio en una fracción de individuos predispuestos o genéticamente susceptibles. Debido a ello se han informado casos de uveítis asociada a la vacuna, además, se han sugerido como otras posibles razones el mimetismo molecular entre los fragmentos peptídicos de la vacuna y los autopéptidos uveales y la hipersensibilidad retardada, que conduce al depósito de inmunocomplejos.

Sheikh et al. informaron el caso de una mujer que presentó uveítis anterior aguda después de la vacunación con la vacuna BBIBP-CorV, con un inicio agudo de visión borrosa bilateral y fotofobia que respondió al tratamiento con corticosteroides tópicos ⁽⁸⁶⁾.

Se identificaron varios informes de casos que padecieron panuveítis. El primer caso fue de un paciente masculino con una infección previa por SARS-COV-2 que desarrolló una pérdida transitoria del campo visual 3 días después de una primera dosis de BNT162b2⁽⁸⁷⁾. El segundo caso se refería a una mujer a la que en el examen se le detectó panuveítis, desarrollando síntomas 3 días después de la segunda dosis. Se realizó OCT que mostró detritus vítreo y engrosamiento retiniano y coroideo ⁽⁸⁸⁾. Ambos sujetos habían recibido la vacuna BNT162b2.

Por otra parte, dos mujeres se presentaron en una institución local en Singapur con uveítis posterior de 3 a 6 semanas después de recibir la segunda dosis de BNT162b2. La primera de ellas presentó escotoma y ftopsia en el ojo izquierdo mientras que en la siguiente se encontró disfunción retiniana y papilitis. Otro paciente, en este caso masculino, también presentó disminución de la agudeza visual 7 días después de recibir la primera dosis de ARNm-1273, que se diagnosticó como uveítis posterior. Los síntomas en todos ellos se resolvieron tras la administración de corticoides orales y tópicos ⁽⁸¹⁾.

Un caso de uveítis intermedia sucedió en una paciente de 50 años, nueve días después de recibir la primera dosis de BNT162b2. La paciente experimentó una exacerbación de su uveítis intermedia existente complicada con edema macular ⁽⁸¹⁾.

Neurorretinopatía macular aguda (NMA)

La NMA es una enfermedad retiniana rara, cuya fisiopatología aún se desconoce, aunque se plantea la hipótesis de una anomalía microvascular en el plexo capilar profundo de la retina. De los casos de NMA revisados, los cuatro sujetos tenían el factor de confusión del uso de anticonceptivos orales, cuyo uso se ha identificado como factor de riesgo de NMA. Esto probablemente se deba a la presencia de receptores de estrógeno y progesterona en los tejidos oculares de mujeres premenopáusicas, incluidas la coroides y la retina. Se ha postulado que el papel trombogénico potencial de la vacunación puede desempeñar un papel adicional en la patogénesis de la AMN en estos pacientes (Figura 33) ⁽⁸⁹⁾.

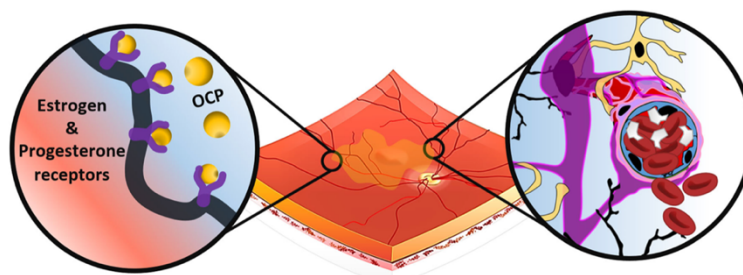


Figura 33. Posible mecanismo de inicio de NMA después de la vacunación. "X. L. Ng et al." *Ophthalmol Ther* (2022) 11:81–100

Se presentaron cuatro casos de NMA dos días después de la primera dosis de la vacuna AZD1222. Su examen ocular demostró la presencia de escotomas y la OCT reveló hiperreflectividad de las capas nuclear y plexiforme externas ^(90,91,92).

En otro reporte de caso, Valenzuela et al. informaron un caso de una mujer joven que presentó escotoma bilateral y ftopsia 48 h después de recibir la segunda dosis de la vacuna BNT162b2. La OCT demostró focos parafoveales de hiperreflectividad de la capa nuclear externa. Sus síntomas se resolvieron por completo una semana después ⁽⁹³⁾.

Rechazo de injerto de córnea

Se informaron dos casos de rechazo del aloinjerto después de la queratoplastia endotelial de la membrana de Descemet (DMEK); ambos eran mujeres y se les habían realizado injertos 21 días y 6 años antes de la administración de la vacuna. Una de ellas manifestó síntomas 7 días después de la primera dosis de la vacuna y la otra paciente 3 semanas después de la segunda dosis ⁽⁹⁴⁾. También se informaron rechazos de injerto corneal después de tres casos de queratoplastia penetrante (PKP); los tres eran hombres. Dos de los rechazos de PKP se manifestaron 13-14 días después de que los pacientes recibieron la primera dosis de la vacuna, mientras que el tercero se produjo después de 21 días ^(95,96,97). Los dos rechazos de DMEK y dos de los tres de PKP se trataron con éxito con corticosteroides orales y tópicos. Las vacunas recibidas por los sujetos incluyeron las vacunas BNT162b2 y AZD1222.

Escleritis anteriores

Se han notificado varios casos de escleritis anterior posvacunación. En el estudio se documentan tres casos de uveítis anterior difusa anterior de 1 a 4 días después de recibir la segunda dosis de BNT162b2. La disminución sintomática de la agudeza visual de los sujetos se resolvió después de recibir corticosteroides tópicos y AINE orales⁽⁸¹⁾. Pichi et al. informaron dos casos de escleritis anterior después de recibir la vacuna BBIBP-CorV; un paciente presentó dolor y enrojecimiento en ambos ojos 1 semana después de recibir la primera dosis de la vacuna, que se resolvió después de una dosis de esteroides tópicos decreciente⁽⁹⁸⁾.

Parálisis del nervio craneal (excluyendo la parálisis del nervio facial/de Bell)

Se notificó una mujer sana que recibió la vacuna BNT162b2 y presentó parálisis aislada del nervio motor ocular externo 2 días después de la vacunación⁽⁹⁹⁾.

Retinopatía serosa central

Sesenta y nueve horas después de recibir la primera dosis de la vacuna BNT162b2, un varón de 33 años presentó visión borrosa y metamorfopsia y posteriormente fue diagnosticado de retinopatía serosa central. El examen de fondo de ojo reveló pérdida del reflejo foveal y una mácula hinchada sin hemorragia. Después del tratamiento espirolactona, todos sus síntomas se resolvieron durante el seguimiento⁽¹⁰⁰⁾.

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Una paciente con una historia de 6 años de VKH bien controlada presentó una reactivación severa 6 semanas después de recibir la segunda dosis de la vacuna BNT162b2. El examen con lámpara de hendidura reveló inflamación de la cámara anterior con precipitados queráticos de grasa de carnero. Además, se observaron pliegues retinianos, líquido subretiniano y aumento del grosor coroideo en la OCT. Tras el inicio de la terapia con corticoides orales e infliximab, se controló la reactivación de la enfermedad⁽¹⁰¹⁾. En un informe separado, un paciente masculino de 54 años presentó visión borrosa bilateral aguda indolora una semana después de recibir la primera dosis de la vacuna BNT162b2. El examen clínico y las investigaciones por imágenes llevaron al diagnóstico de VKH. Después de un curso inicial de metilprednisolona IV y prednisolona oral posteriormente, los síntomas del paciente se resolvieron⁽¹⁰²⁾.

Oclusión de la vena central de la retina

Bialasiewicz et al. informó un caso de oclusión de la vena central de la retina después de la vacunación en un paciente masculino de 50 años previamente sano. Durante el período de vigilancia de 15 minutos después de recibir la segunda dosis de BNT162b2, el paciente desarrolló dolor retrobulbar, ojo rojo y disminución de la visión en el ojo izquierdo. Finalmente se descubrió que sus síntomas fueron causados por una oclusión de la vena central de la retina⁽¹⁰³⁾.

Coroiditis multifocal bilateral

Goyal et al. comunicaron un caso de coroiditis bilateral en un paciente varón de 34 años una semana después de la segunda dosis de AZD1222. Presentó pérdida severa de visión en su ojo derecho. El examen reveló un gran desprendimiento seroso de la mácula del ojo derecho. Después de completar un curso de 2 semanas de corticosteroides orales, el paciente logró una recuperación visual completa⁽¹⁰⁴⁾.

Maculopatía media aguda paracentral

Un caso de maculopatía media aguda paracentral fue reportado por Pichi et al. Veinte minutos después de recibir la vacuna BBIBP-CorV, el paciente había desarrollado taquicardia, presión arterial sistólica elevada y un escotoma inferior del ojo izquierdo. El examen del fondo de ojo reveló un punto de hemorragia superior a la fovea, y la angiografía por OCT reveló un agrandamiento superior de la zona avascular foveal ⁽⁹⁸⁾.

Neuritis óptica bilateral

Un caso de tiroiditis aguda y neuritis óptica bilateral después de la vacunación fue informado por Leber et al. Doce horas después de recibir la segunda dosis de PiCoVacc, una mujer de 32 años experimentó una disminución de la agudeza visual rápidamente progresiva, dolor al mover el ojo izquierdo y dolor de cabeza. Además, la paciente experimentó pérdida del campo visual temporal del ojo izquierdo. El examen de fondo de ojo reveló una inflamación del disco bilateral. El estudio subsiguiente para presión intracraneal elevada, enfermedad desmielinizante, infección intracraneal y enfermedad inflamatoria no fue destacable. Posteriormente, fue diagnosticada de neuritis óptica bilateral relacionada con la vacunación y tratada con corticoides intravenosos, con mejoría posterior de la agudeza visual ⁽¹⁰⁵⁾.

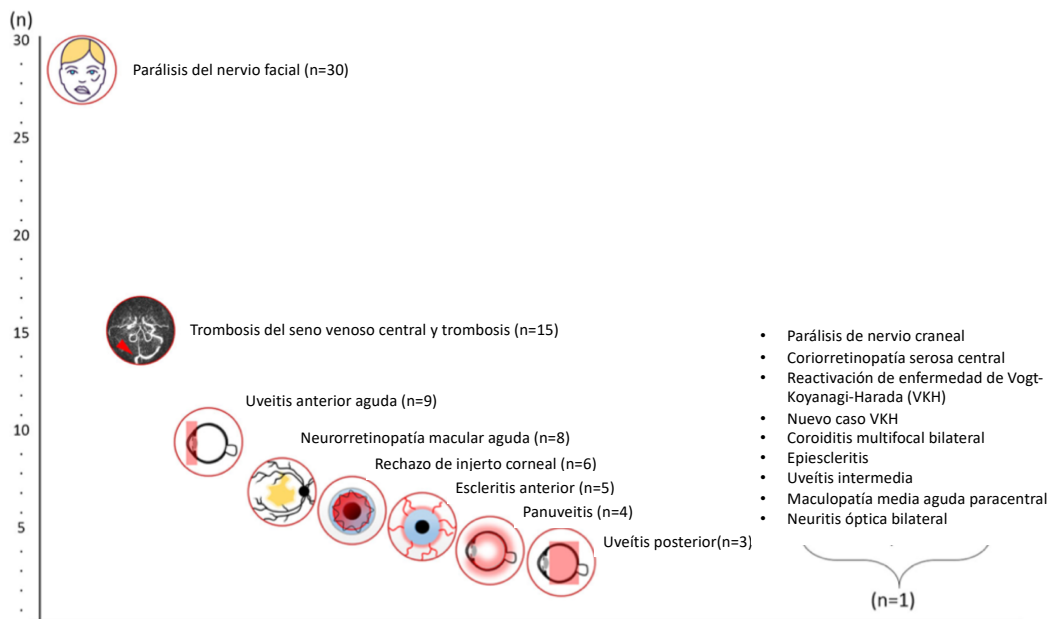


Figura 34. Representación esquemática del número total de sujetos y diferentes presentaciones clínicas de eventos adversos oculares posteriores a la vacunación COVID-19. Editado de "X. L. Ng et al." *Ophthalmol Ther* (2022) 11:81–100

8 CONCLUSIONES

1. La patología ocular más común secundaria al COVID 19 es la conjuntivitis, constituyendo en muchos casos el primer y único síntoma de la enfermedad. Entre otras manifestaciones destacan la retinopatía, oclusiones arteriales y complicaciones neurooftalmológicas, que incluyen un amplio abanico de patologías de gravedad variable, conllevando una peor evolución de los síntomas en los pacientes infectados.
2. La transmisión del COVID 19 es posible a través de las secreciones del ojo humano y de la superficie ocular, pues se ha detectado ARN del SARS-CoV-2 en la película lagrimal de pacientes infectados.
3. Los mecanismos fisiopatogénicos propuestos incluyen la lesión ocular directa debida a la inflamación producida tras la entrada viral a través los receptores ECA2 expresados en las estructuras oculares; y la lesión indirecta debida a la liberación masiva de citoquinas, produciendo una respuesta inflamatoria sistémica y ocular.
4. El periodo de confinamiento por COVID 19 ha generado una disminución de las visitas a consulta, lo que ha supuesto un empeoramiento de enfermedades oculares como la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad, debido a un retraso en las inyecciones intravitreas de anti-VEGF.
5. El ingreso de pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a la enfermedad grave por COVID 19 predispone a la aparición de patología ocular debido a los tratamientos y medidas de soporte a los que son sometidos.
6. La vacunación contra el COVID 19 no está exenta de manifestaciones oculares, pues se han descrito informes de casos sobre sus efectos secundarios, entre los que destacan la trombosis del seno venoso o la uveítis.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160
2. Petersen E, Hui D, Hamer DH, Blumberg L, Madoff LC, Pollack M et al. Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020; 93:205-207.
3. Yong Y, Ruixue T, Xu S, et al. A comprehensive Chinese experience against SARS-CoV-2 in ophthalmology. *Eye Vis.* 2020; 7:19
4. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(2):106024.
5. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(5):575-578
6. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(9):1959-1963
7. Davis G, Li K, Thankam FG, Wilson DR, Agrawal DK. Ocular transmissibility of COVID-19: possibilities and perspectives. *Mol Cell Biochem.* 2022; 477(3):849-864
8. Xie, HT., Jiang, SY., Xu, KK. et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. *Eye and Vis* 2020; 7: 23
9. W Deng W, Bao L, Gao H, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun.* 2020; 11:4400.
10. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):297-298
11. L. Loffredo, F. Pacella, E. Pacella, G. Tiscione, A. Oliva, and F. Violi, "Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis". *Journal of Medical Virology.* 2020;1–2.
12. Al-Namaeh M. COVID-19 and conjunctivitis: a meta-analysis. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021; 13: 1–10
13. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, Noori A, Karamouzian M, Sharifi A. Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021; 16:103-112.
14. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Qin Y, Xiao K, Zhang H, Sun X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(8):951-959.
15. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, Li S, Jiang F. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children with Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(10):1079-1086.
16. Lee YH, Kim YC, Shin JP. Characteristics of Ocular Manifestations of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Daegu Province, Korea. *J Korean Med Sci.* 2020 ;35(35):322.
17. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-578
18. Sindhuja K, Lomi N, Asif MI, 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; 68:1546-50.
19. 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* 2020; 104:748-51.
20. Guo D, Xia J, Wang Y, Zhang X, Shen Y, Tong JP. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virology.* 2020;17(1):97.
21. Cheema, M., Aghazadeh, H., Nazarali, S., Ting, A., Hodges, J., McFarlane, A., Kanji, J. N., Zelyas, N., Damji, K. F., & Solarte, C. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Canadian journal of ophthalmology.* 2020; 55:125–129.
22. Méndez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(8):1056-57

23. Otaif W, Al Somali AI, Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 20:100917
24. Majtanova N, Kriskova P, Keri P, Fellner Z, Majtan J, Kolar P. Herpes Simplex Keratitis in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Series of Five Cases. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):412
25. Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, Giuffrida A, Guarneri C, Rullo EV, et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):20178.
26. Xu M, Zhang H, Niu X. COVID-19 patient firstly visiting eye doctor due to tarsadenitis and subconjunctival hemorrhage: a case report. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology* 2020; 38:374–376.
27. Megarbane B, Tadayoni R. Cluster of chalazia in nurses using eye protection while caring for critically ill patients with COVID-19 in intensive care. *Occup Environ Med* 2020; 77:584–585.
28. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, Veiga GLD, Fonseca FLA, Lima VL, Abucham-Neto JZ. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(1):102-105.
29. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, Giacomelli A, Cigada M, Milazzo L, Ridolfo A, Faggion I, Cordier L, Oldani M, Marini S, Villa P, Rizzardini G, Galli M, Antinori S, Staurenghi G, Meroni L. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine.* 2020; 27:100550.
30. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, et al. Impending central retinal vein occlusion in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28:1290-2.
31. Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68:2572-4.
32. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Dhanhani AA, Eatamadi 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; 21:927691.
33. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol* 2020; 68:2291-3.
34. Gascon P, Briantais A, Bertrand E, Ramtohl P, Comet A, Beylerian M, et al. Covid-19-associated retinopathy: A case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28:1293-7.
35. Zamani G, Azimi SA, Aminizadeh A, Abadi ES, Kamandi M, Mortazi H, et al. Acute macular neuroretinopathy in a patient with acute myeloid leukemia and deceased by COVID-19: A case report. *J Ophthal Inflamm Infect* 2020; 10:1-5.
36. Virgo J, Mohamed M. Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye* 2020; 34:2352-3.
37. Mazzotta C, Giancipoli E. Anterior acute uveitis report in a SARS-CoV-2 patient managed with adjunctive topical antiseptic prophylaxis preventing 2019-nCoV spread through the ocular surface route. *Int Med Case Rep J.* 2020; 13:513-20
38. Collange O, Tacquard C, Delabranche X, Leonard-Lorant I, Ohana M, Onea M, Anheim M, Solis M, Sauer A, Baloglu S, Pessaux P, Ohlmann P, Kaeuffer C, Oulehri W, Kremer S, Mertens PM. Coronavirus Disease 2019: Associated Multiple Organ Damage. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):249
39. Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, et al. Panuveitis and optic neuritis as a possible initial presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(6):922-25
40. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-1778
41. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, Nguyen EL, Barsh GR, Maskatia S, Mathew R. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-540
42. Lidder AK, Pandit SA, Lazzaro DR. An adult with COVID-19 kawasaki-like syndrome and ocular manifestations. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 20:100875

43. Martínez Díaz M, Copete Piqueras S, Blanco Marchite C, Vahdani K. Acute dacryoadenitis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Orbit* 2021;1-4
44. Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, Traba CM, Wong KG, Mirani N, et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit* 2020; 39:305-10.
45. 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; 46:102474.
46. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol.* 2020;40(3):398-402
47. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020; 8:2324709620976018
48. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):1060-1070
49. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, Harpe J, Greer C, Mints G, Salama G, Tsiouris AJ, Leifer D. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020;95(5):221-223.
50. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020; 95:601-605.
51. Greer CE, Bhatt JM, Oliveira CA, Dinkin MJ. Isolated cranial nerve 6 palsy in 6 patients with COVID-19 infection. *J Neuro-ophthalmol.* 2020; 40:520-522
52. Falcone MM, Rong AJ, Salazar H, Redick DW, Falcone S, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19). *J AAPOS.* 2020;24(4):216-217.
53. Belghmaidi S, Nassih H, Boutgayout S, El Fakiri K, El Qadiri R, Hajji I, et al. Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24 year old woman with COVID-19. *Am J Case Rep* 2020; 21:925897.
54. Mehta S, Mackinnon D, Gupta S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 as an atypical cause of Bell's palsy in a patient experiencing homelessness. *CJEM.* 2020;1-3.
55. Wan Y, Cao S, Fang Q, Wang M, Huang Y. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell's palsy: a case report. *Neurology.* 2020.
56. Theophanous C, Santoro JD, Itani R. Bell's palsy in a pediatric patient with hyper IgM syndrome and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Brain Dev.* 2021; 43:357-359.
57. Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, Serrano-Castro PJ. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020; 27:1759-1761.
58. Huber M, Rogozinski S, Puppe W, Framme C, Höglinger G, Hufendiek K, et al. Postinfectious onset of myasthenia gravis in a COVID-19 patient. *Front Neurol* 2020; 11:576153.
59. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, et al. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: A novel case report and literature re- view. *J Neurol.* 2020
60. Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology.* 2020; 95:2109-2118
61. Ortiz-Seller A, Martínez Costa L, Hernández-Pons A, et al. Ophthalmic and neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28:1285-89
62. Llorente Ayuso L, Torres Rubio P, Beijinho do Rosário RF, Giganto Arroyo ML, Sierra-Hidalgo F. Bickerstaff encephalitis after COVID-19. *J Neurol.* 2020; 3:1-3
63. Wong PF, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E, Dev D, Moudgil H, Ahmad N. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond).* 2020; 20:293-4

64. Umapathi T, Quek WMJ, Yen JM, Khin HSW, Mah YY, Chan CYJ. Encephalopathy in COVID-19 patients; viral, parainfectious, or both? *eNeurologicalSci*. 2020; 21:100275.
65. Khoo A, McLoughlin B, Cheema S, Weil RS, Lambert C, Manji H. Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91:1013– 1014.
66. Wright D, Rowley R, Halks-Wellstead P, Anderson T, Wu TY. Abnormal saccadic oscillations associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 encephalopathy and ataxia. *Mov Disord Clin Pract*. 2020; 7:980–982.
67. Sanguinetti SY, Ramdhani RA. Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome Related to the Novel Coronavirus (COVID-19). *J Neuroophthalmol*. 2021; 4:288-289.
68. Bondira I, Lambert- Cheatham N, Sakuru R. Inability to read after prolonged COVID-19 hospitalization: MRI with clinical correlation. *J Neuro-Ophthalmology*. 2021; 41: 277-278
69. Cyr DG, Vicidomini CM, Siu NY, Elmann SE. Severe Bilateral Vision Loss in 2 Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Neuroophthalmol*. 2020;40(3):403-405
70. Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL, Avery RA. Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report. *Lancet*. 2020; 396:532.
71. Mukharesh L, Bouffard M, Fortin E, Brann D, Datta S, Prasad S. Pseudotumor Cerebri Syndrome with COVID-19. NANOS Poster Presentation. 2021.
72. Silva MTT, Lima MA, Torezani G, Soares CN, Dantas C, Brandao CO, Espíndola O, Siqueira MM, Araujo AQ. Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19. *Cephalalgia*. 2020; 40: 1452–1458.
73. Thaller M, Tsermoulas G, Sun R, Mollan SP, Sinclair AJ. Negative impact of COVID-19 lockdown on papilloedema and idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020
74. Koh S, Rhee MK. COVID-19 and Dry Eye. *Eye Contact Lens*. 2021;47(6):317-322
75. Ahmed I, Liu TYA. The Impact of COVID-19 on Diabetic Retinopathy Monitoring and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2021;21(10):40
76. Yeter DY, Dursun D, Bozali E, Ozec AV, Erdogan H. Effects of the COVID-19 pandemic on neovascular age-related macular degeneration and response to delayed Anti-VEGF treatment. *J Fr Ophthalmol*. 2021;44(3):299-306.
77. Chatziralli I, Dimitriou E, Kazantzis D, Machairoudia G, Theodossiadi G, Theodossiadi P. Effect of COVID-19-Associated Lockdown on Patients with Diabetic Retinopathy. *Cureus*. 2021;13(5):14831
78. Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassu N, Gambato T, et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *Journal of Ophthalmology*. 2020; 4827304: 1-9
79. Bhalla M, Jolly R, Jain S. COVID-19: The Role of the Ophthalmologist in ICU. *Seminars in ophthalmology*. 2020; 35: 313-315
80. E. K. Mela, E. G. Drimtzias, M. K. Christofidou, K. S. Filos, E. D. Anastassiou, and S. P. Gartaganis, "Ocular surface bacterial colonisation in sedated intensive care unit patients," *Anaesthesia and Intensive Care*, 2020; 38:190–193.
81. Ng XL, Betzler BK, Ng S, Chee SP, Rajamani L, Singhal A et al. The Eye of the Storm: COVID-19 Vaccination and the Eye. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(1):81-100.
82. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS- CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21:450–2.
83. Ish S, Ish P. Facial nerve palsy after COVID-19 vaccination: a rare association or a coincidence. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69:2550–2.
84. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune throm- bocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet*. 2021; 397: 11.
85. Papasavvas I, Herbort CP Jr. Reactivation of Vogt- Koyanagi-Harada disease under control for more than 6 years, following anti-SARS-CoV-2 vaccina- tion. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021; 11:21.
86. ElSheikh RH, Haseeb A, Eleiwa TK, Elhusseiny AM. Acute uveitis following COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(6):1207-1209

87. Santovito LS, Pinna G. Acute reduction of visual acuity and visual field after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine 2nd dose: a case report. *Inflamm Res.* 2021;70(9):931-933.
88. Mudie LI, Zick JD, Dacey MS, Palestine AG. Panuveitis following Vaccination for COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 29:4, 741-742.
89. Fuchsjaeger-Mayrl G, Nepp J, Schneeberger C, Sator M, Dietrich W, Wedrich A, et al. Identification of estrogen and progesterone receptor mRNA expression in the conjunctiva of premenopausal women. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:2841-4.
90. Michel T, Stolowy N, Gascon P, Dupessey F, Comet A, Attia R, et al. Acute macular neuroretinopathy after COVID-19 vaccine. *J Ophthalmic Inflamm Infection.* 2021.
91. Mambretti M, Huemer J, Torregrossa G, Ullrich M, Findl O, Casalino G. Acute macular neuroretinopathy following coronavirus disease 2019 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;2021: 1-4.
92. Bøhler AD, Strøm ME, Sandvig KU, Moe MC, Jørstad ØK. Acute macular neuroretinopathy following COVID-19 vaccination. *Eye.* 2022; 36:644-645.
93. Valenzuela DA, Groth S, Taubenslag KJ, Gangaputra S. Acute macular neuroretinopathy following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021; 24:101200.
94. Phylactou M, Li JO, Larkin DFP. Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *Br J Ophthalmol.* 2021;105: 893-6.
95. Wasser LM, Roditi E, Zadok D, Berkowitz L, Weill Y. Keratoplasty Rejection After the BNT162b2 messenger RNA Vaccine. *Cornea.* 2021; 40:1070-2.
96. Ravichandran S, Natarajan R. Corneal graft rejection after COVID-19 vaccination. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69:1953-4.
97. Rallis KI, Ting DSJ, Said DG, Dua HS. Corneal graft rejection following COVID-19 vaccine. *Eye (London).* 2021;1-2.
98. Pichi F, Aljneibi S, Neri P, Hay S, Dackiw C, Ghazi NG. Association of ocular adverse events with inactivated COVID-19 vaccination in patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(10):1131-1135.
99. Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2021;25(5):302-303
100. Fowler N, Mendez Martinez NR, Pallares BV, Maldonado RS. Acute-onset central serous retinopathy after immunization with COVID-19 mRNA vaccine. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021; 23:101136.
101. Papasavvas I, Herbort CP Jr. Reactivation of Vogt-Koyanagi-Harada disease under control for more than 6 years, following anti-SARS-CoV-2 vaccination. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11: 21.
102. Koong LR, Chee WK, Toh ZH, Ng XL, Agrawal R, Ho SL. Vogt-Koyanagi-harada disease associated with COVID-19 mRNA vaccine. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(6):1212-1215.
103. Bialasiewicz AA, Farah-Diab MS, Mebarki HT. Central retinal vein occlusion occurring immediately after 2nd dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Int Ophthalmol.* 2021;41(12):3889-3892.
104. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Bilateral multifocal choroiditis following COVID-19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(4):753-757.
105. Leber HM, Sant'Ana L, da Konichi SNR, Raio MC, Mazzeo T, Endo CM, et al. acute thyroiditis and bilateral optic neuritis following SARS-CoV-2 vaccination with CoronaVac: a case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(6):1200-1206.