

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

PRINCIPALES PATOLOGÍAS OCULARES ASOCIADAS AL COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Egilea /Autor:

Sara Zumieta Barbarías

Zuzendaria / Director/a:

Dra. Silvia López-Plandolit Antolín

© 2023, Sara Zumieta Barbarías

Leioa, 26 de abril de 2023

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi tutora, la Dra. Silvia López-Plandolit, por coordinarme este trabajo y por la ayuda que me ha ofrecido durante estos meses.

Quisiera agradecer a mi familia por apoyarme durante estos largos años, no solo desde que comencé la carrera, si no desde que supe que quería ser médico. Mis padres, como personas y como clínicos, son y siempre serán mi ejemplo a seguir.

Quisiera agradecer especialmente a mi padre, el Dr. Zumieta, por ayudarme a pulir el trabajo, su disposición a la hora de enseñarme y su paciencia todo este tiempo.

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. OBJETIVOS
4. MATERIAL Y MÉTODOS
5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
 - 5.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA CLÍNICA OCULAR
 - 5.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS OCULARES POR INFECCIÓN NATURAL
 - 5.2.1 Manifestaciones de la superficie ocular
 - 5.2.1.1 Hiperemia conjuntival
 - 5.2.1.2 Conjuntivitis
 - 5.2.1.3 Epiescleritis
 - 5.2.2 Manifestaciones palpebrales
 - 5.2.3 Manifestaciones del segmento posterior
 - 5.2.3.1 Oclusiones vasculares retinianas
 - 5.2.3.2 Neurorretinopatía macular aguda (NMA)
 - 5.2.3.3 Inflamación a otros niveles del segmento posterior
 - 5.2.4 Manifestaciones neuro-oftálmicas
 - 5.2.4.1 Neuritis óptica (NO)
 - 5.2.4.2 Otras manifestaciones del nervio óptico
 - 5.2.4.3 Pérdida de visión por ictus
 - 5.2.4.4 Parálisis oculomotoras
 - 5.2.4.5 Otras manifestaciones neuro-oftálmicas

5.2.5 Manifestaciones orbitarias y de anexos

5.3 MANIFESTACIONES SECUNDARIAS A LA VACUNACIÓN

5.4 MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PRINCIPALES
MANIFESTACIONES

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

El tropismo ocular del SARS-CoV-2 confiere al virus la capacidad de desencadenar manifestaciones a este nivel, siendo la conjuntivitis la manifestación más frecuente secundaria a la infección natural. Esto es de especial utilidad de cara al manejo terapéutico, ya que permite identificar pacientes infectados por COVID-19 sin más sintomatología asociada. Los eventos vasooclusivos son especialmente relevantes debido a su complicado tratamiento y su asociación a la vacunación anti-COVID-19. Las manifestaciones oculares secundarias tanto al virus como a la vacunación son muy infrecuentes, siendo la vacuna ARNm de Pfizer la más asociada a estos fenómenos. Sin embargo, se insiste en la importancia de vacunarse frente al SARS-CoV-2 ya que el beneficio que esta aporta supera al bajo riesgo de desarrollar alguno de los eventos adversos descritos.

2. INTRODUCCIÓN

Desde diciembre de 2019 la infección por el virus SARS-CoV-2 ha supuesto un antes y un después para toda la sociedad. Con posible origen en un mercado de mariscos de Wuhan, provincia china de Hubei, comenzó ocasionando neumonías de origen desconocido en grupos de pacientes relacionados con el lugar (1). Su alta transmisibilidad y letalidad, hizo que la Organización Mundial de la Salud declarara la enfermedad por COVID-19 en pandemia el 11 de marzo de 2020 (2). Actualmente el virus es el responsable de 759 millones de infecciones desde el inicio de la pandemia y acumula 6,87 millones de fallecidos hasta ahora (3).

El virus causante de la pandemia es un ARN virus de la familia *Coronaviridae*, altamente transmisible a través de gotas de Flüge, por contacto cercano con personas y en menor medida a través de superficies infectadas (4,5). Contiene un genoma que codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), proteína M (*membrane protein*), proteína E (*envelope protein*) y proteína N (nucleocapsid protein). La proteína S adquiere una relevancia clave en el tropismo del virus y consecuentemente en la invasividad de éste, ya que es la glicoproteína estructural encargada de la unión al receptor de las células que infectan. Además, esta unión y posterior fusión de membranas celulares permite transmitir el genoma viral del virus a la célula diana, permitiendo así su replicación (6).

Independientemente de las distintas variantes surgidas desde el inicio de la pandemia, la clínica habitual de esta infección consiste en fiebre, tos seca y fatiga (4, 5). Otras manifestaciones frecuentes son la diarrea, mialgias, conjuntivitis, congestión y secreción nasal (7). Un síntoma característico del COVID-19 es la hiposmia y anosmia, normalmente temporal (5, 7). Los pacientes más graves desarrollan una neumonía intersticial bilateral y frecuentemente estos pacientes asocian también síntomas neurológicos, tales como eventos cerebrovasculares, alteración de la conciencia y además clínica músculo esquelética (5). Cabe destacar la especial vulnerabilidad a esta infección de algunos colectivos, lo que condiciona una sintomatología más grave (**Tabla 1**) (8).

Tabla 1. Factores de riesgo en la infección por SARS-CoV-2.

Edad avanzada
Pluripatología
Institucionalización
Enfermedades pulmonares crónicas (asma, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), hipertensión pulmonar, fibrosis quística...)
Cardiopatías (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, miocardiopatía, enfermedades cardiacas congénitas, coronariopatía...)
Diabetes y obesidad
Demencia
Enfermedad oncológica
Inmunosupresión por tratamientos inmunosupresores o afecciones como el VIH/SIDA.

Mediante esta revisión se pretende recoger las principales manifestaciones oculares que pueden deberse al contacto con el SARS-CoV-2 y conocer la trascendencia de estas de cara al diagnóstico inicial de la infección.

3. OBJETIVOS

Este trabajo pretende exponer los diferentes cambios y patologías oculares secundarias a la infección por el SARS-CoV-2, estableciendo los siguientes objetivos:

- Recopilar las manifestaciones oculares asociadas a la infección del coronavirus, tanto las agudas como las aparecidas a largo plazo, así como su frecuencia/incidencia.
- Conocer el mecanismo etiopatogénico de los cambios originados a nivel ocular por el COVID-19.
- Aclarar la importancia que pueden llegar a tener estas condiciones patológicas como sospecha diagnóstica inicial de la infección por COVID-19 y dirigir una actitud terapéutica adecuada.

- Comparar las similitudes entre las manifestaciones postvacunales y las manifestaciones del propio virus.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se procedió a realizar una búsqueda general incluyendo “*ocular manifestations and COVID*”. Con ello se obtuvieron 341 resultados. Añadiendo el filtro de “*abstract*”, se redujo a 327. Limitando con el filtro de “*full text*”, se llegó a 318 y añadiendo filtro de idioma en inglés y español, finalmente se obtuvieron 312 artículos. No se incluyó el filtro de “últimos cinco años” ni de “free full text”, dado que no se quiso obviar artículos que era posible conseguir a través de la bibliografía disponible en el Hospital de Basurto y la Universidad del País Vasco.

De los 312 artículos obtenidos, ocho son metaanálisis, uno es un libro o documento, dos son ensayos clínicos, 97 son revisiones y 22 son revisiones sistemáticas, tal y como se recoge en la **Figura 1**.

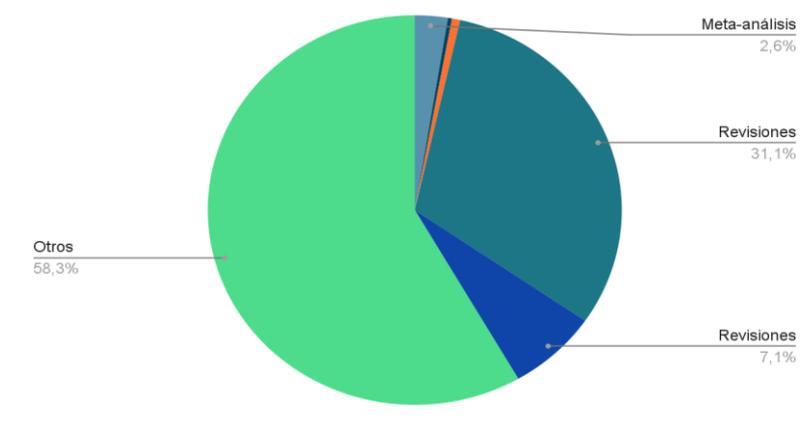


Figura 1. Tipos de estudio hallados en la búsqueda.

Tal y como se muestra en la **Figura 2**, ordenado por año, en 2020 se publicaron 92 artículos; en 2021, 116; en 2022, 115; y hasta marzo de 2023, 13.

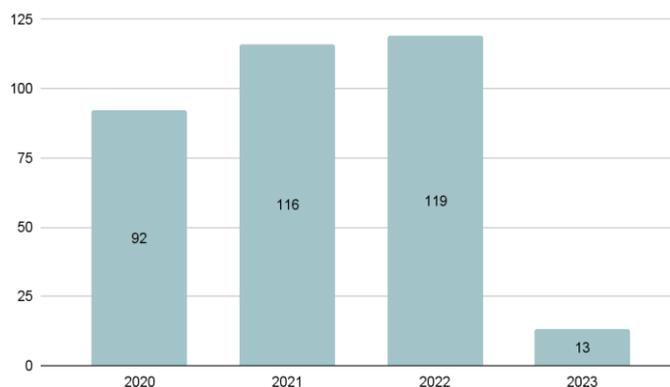


Figura 2. Artículos hallados por año en la búsqueda.

Tras la lectura de muchos de estos artículos, se identificaron las diferentes localizaciones de afectación ocular y se decidió que el trabajo se organizaría según esa distribución. Por lo tanto, para ahondar más en las manifestaciones asociadas al COVID, se decidió realizar una búsqueda independiente para cada uno de estos niveles, incluyendo los filtros previamente incluidos.

Para la patología de la superficie ocular se realizaron las siguientes búsquedas: **“Ocular manifestations” AND “COVID-19”**, obteniendo 315 resultados, de los cuales se incluyeron cinco; **“Ocular surface manifestations” AND “COVID-19”**, con un total de 51 resultados y tres artículos seleccionados; y finalmente, **“Conjunctivitis” AND “COVID-19”**, dando con 431 artículos y seleccionando cinco en total.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda de la patología de la superficie ocular.

<ul style="list-style-type: none"> • “Ocular manifestations” AND “COVID-19” → 5 artículos • “Ocular surface manifestations” AND “COVID-19” → 3 artículos • “Conjunctivitis” AND “COVID-19” → 5 artículos • Artículos relacionados → 16 <p>TOTAL: 29 artículos</p>
--

En cuanto a la patología retiniana la búsqueda llevada a cabo fue la siguiente, consiguiendo 45 resultados. **“Retina”[Mesh] AND “COVID-19”[Mesh] AND “Eye Diseases”[Mesh] AND “SARS-CoV-2” [Mesh] NOT “Vaccination” [Mesh]**. Se

seleccionaron en total cinco artículos y otros cinco artículos relacionados. Además, se vio oportuno incluir cuatro artículos más para los que se llevaron a cabo las siguientes búsquedas: “*Acute macular retinopathy*”, “*Acute macular retinopathy*” AND “*COVID-19*” y “*Acute retinal necrosis*” AND “*COVID-19*”.

Tabla 3. Resultados de la búsqueda de la patología retiniana.

<ul style="list-style-type: none"> ● Búsqueda avanzada → 5 artículos ● “<i>Acute macular retinopathy</i>” → 1 artículo ● “<i>Acute macular retinopathy</i>” AND “<i>COVID-19</i>” → 1 artículo ● “<i>Acute retinal necrosis</i>” AND “<i>COVID-19</i>” → 2 artículos ● Artículos relacionados → 5 artículos <p>TOTAL: 14 artículos</p>

Finalmente, para reunir la información sobre las manifestaciones neuro-oftálmicas se procedió a realizar las siguientes búsquedas generales: “*Neuro-ophthalmic manifestations*” AND “*COVID-19*” obteniéndose en total 62 resultados, de los cuales se incluyeron tres y otros seis relacionados; “*Eye nerve palsies*” AND “*COVID-19*”, obteniendo 44 artículos de los cuales se seleccionaron seis; “*Guillain-Barré syndrome*” AND “*COVID-19*”, logrando 711 artículos y seleccionando dos; “*Miller-Fisher syndrome*” AND “*COVID-19*” obteniendo 105 resultados, de los cuales se seleccionó un artículo y otro relacionado. y finalmente, “*Myasthenia gravis*” AND “*COVID-19*”, obteniéndose 165 resultados de los cuales se incluyó uno.

Tabla 4. Resultados de la búsqueda de la patología neuro-oftálmica.

<ul style="list-style-type: none"> ● “<i>Neuro-ophthalmic manifestations</i>” AND “<i>COVID-19</i>” → 3 artículos ● “<i>Eye nerve palsies</i>” AND “<i>COVID-19</i>” → 6 artículos ● “<i>Guillain-Barré syndrome</i>” AND “<i>COVID-19</i>” → 2 artículos ● “<i>Miller-Fisher syndrome</i>” AND “<i>COVID-19</i>” → 1 artículo
--

- **“Myasthenia gravis” AND “COVID-19”** → 1 artículo
- Relacionados → 7 artículos

TOTAL: 20 artículos

Para la bibliografía relativa al manejo terapéutico y las vacunas se utilizaron las referencias halladas con las búsquedas previas y artículos relacionados.

5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

5.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA CLÍNICA

La entrada del patógeno en las células huésped sucede a través de la proteína S del virus, la cual permite la unión con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) presente en múltiples tejidos del cuerpo humano, pero especialmente presente en la mucosa respiratoria. También la serina proteasa celular de membrana 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés) actúa como receptor del virus (9). Tras la fusión de las membranas celulares, diferentes enzimas se encargan de degradar las proteínas virales estructurales liberando el material genético del virus en el interior del citoplasma. Esto permite que el ARN viral utilice la maquinaria celular para replicarse y sintetizar las proteínas víricas; finalmente, mediante exocitosis las copias del ARN son liberadas al espacio extracelular, listas para infectar de nuevo otra célula hospedadora (6).

Tras la entrada del virus en las células humanas se producen importantes alteraciones en las funciones normales de estas. Uno de estos cambios se da a nivel de la ECA-2, proteína responsable de la regulación de la presión sanguínea. Al unirse la proteína S del virus a este receptor, los niveles de ECA-2 y Angiotensina 1-7 disminuyen y, por consiguiente, los niveles de Angiotensina II se elevan, aumentando sus efectos vasoconstrictores e inflamatorios (6,9).

Por otro lado, la infección altera el sistema inmunitario a distintos niveles, perpetuando los efectos inflamatorios del virus (6). Las vías de señalización de los receptores

responsables de desencadenar la inmunidad antiviral son inhibidas, además de que la síntesis y función de IFN-1 e IFN-3 es suprimida (4). También ocasiona un estrés celular sobre las células inmunocompetentes, dándose una activación policlonal y apoptosis de linfocitos T simultáneamente, además de una activación patológica de macrófagos e inmunosupresión (4, 10).

El virus, además de en exudados nasofaríngeos, puede hallarse en las secreciones oculares y, por tanto, es una fuente de infección que se recomienda prevenir (11). Algunas teorías que explican la presencia del virus en exudados conjuntivales son la inoculación directa por gotas procedentes de la vía respiratoria, la migración a través del conducto nasolacrimal desde la nasofaringe y la diseminación hematológica llegando a la superficie ocular a través de la glándula lacrimal (11). También se considera la posibilidad de inoculación directa a través de las manos o lentes de contacto (12). Otros estudios mencionan la presencia de ECA-2 en el humor acuoso (13), mientras que en un estudio más reciente Zhou et al. afirman que ECA-2 se encuentra en el epitelio más superficial de la conjuntiva y de la córnea siendo la presencia de TMPRSS2 más ubicua en todo el espesor de ambas estructuras (14). Sin embargo, Lange et al. niegan una presencia substancial de ECA-2 en la conjuntiva (15). La retina también expresa TMPRSS2 y ECA-2, aunque esta última en menor cantidad (16).

La presencia de receptores específicos del virus a nivel ocular es menor que en otros tejidos, sin embargo, el SARS-CoV-2 favorece la síntesis de moléculas proinflamatorias que incrementan la expresión de ECA-2 y TMPRSS2 en el epitelio conjuntival superficial (17).

Se ha descrito que la tasa de positividad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para hisopos conjuntivales en pacientes positivos para coronavirus es entre 0% y 57,1% (12). Incluso se ha observado positividad en muestras conjuntivales de pacientes sin manifestaciones oculares (18).

Un estudio realizado por Chen et al. y otro llevado a cabo por Azzolini et al. demuestran la persistencia del virus mediante PCR en muestras conjuntivales de pacientes COVID-19 positivos con síntomas oculares incluso días después de volverse la prueba negativa en muestras nasofaríngeas (19, 20). No obstante, se desconocen los

tiempos de su permanencia y por tanto el papel que tiene en la transmisión de la infección (20).

5.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS OCULARES POR INFECCIÓN NATURAL

Al inicio de la pandemia se notificaron numerosos casos de ojo rojo e irritación en pacientes SARS-CoV-2 positivos, concluyendo que el virus ocasiona conjuntivitis en algunos pacientes infectados (11). Sin embargo, el tiempo ha permitido que surjan más asociaciones entre el virus y otras manifestaciones oculares uveales, retinovasculares y neuro-oftálmicas (11).

Según la bibliografía existente en 2019, el porcentaje de pacientes COVID-19 positivos con manifestaciones oculares es bajo, entre 2% y 32%, y generalmente se asocian a infecciones por SARS-CoV-2 graves con implicaciones sistémicas y parámetros sanguíneos anormales (11, 12). Se ha informado de que pueden darse en cualquier etapa de la infección por COVID-19, incluso como síntoma inicial (12). En general, los síntomas del segmento anterior aparecen 8,5 días después del inicio del resto de la clínica; las manifestaciones en el segmento posterior y orbitarias tras 12 días desde el diagnóstico de infección; y las anomalías neurooftálmicas 5 días después de los síntomas sistémicos (21).

Cabe destacar la dificultad de establecer si el episodio ocular se debe al daño viral directo o si se trata de una manifestación secundaria al estado proinflamatorio y a coagulopatías (21).

5.2.1 Manifestaciones en la superficie ocular

En una revisión bibliográfica realizada a fecha de febrero de 2021, se informa un total de 120 pacientes con signos en la superficie ocular y córnea (21). La conjuntivitis es la manifestación ocular más frecuente y parece ser autolimitada (21, 22). La entrada del virus a través de la superficie ocular produce una alteración microambiental local con inestabilidad de la película lagrimal que origina la clínica asociada a este nivel (23).

5.2.1.1 Hiperemia conjuntival

En una revisión sistemática llevada a cabo por Aggarwal se afirma que el signo que más se observó fue la hiperemia conjuntival representando el 10,89% de los pacientes estudiados con COVID-19. A pesar de la variabilidad de tiempo en la aparición de la congestión conjuntival, esta puede aparecer como signo precoz de infección por SARS-CoV-2 (24). Independientemente de la predisposición previa que tengan los pacientes, Meduri et al. afirman que existe una correlación significativa entre la gravedad de la enfermedad por COVID-19 y el grado de hiperemia conjuntival (23).

5.2.1.2 Conjuntivitis

Como previamente se ha mencionado, la conjuntivitis es la manifestación oftálmica más común entre los pacientes COVID-19 positivos. La tasa de conjuntivitis puede llegar hasta el 31% en los casos más graves de infección por COVID-19 (25). De hecho, el primer caso por COVID-19 notificado fue por un oftalmólogo (26). En un metaanálisis llevado a cabo por Loffredo et al. sugieren que la tasa de conjuntivitis en pacientes graves es del 3% y en pacientes no graves del 0,7% mientras que en otro estudio Layikh et al. afirman que el 13,4% de los pacientes con infección por coronavirus 2019 presentaron conjuntivitis (27, 28). Ambos estudios coinciden en que los pacientes con infección grave por COVID-19 tienen mayor incidencia de conjuntivitis y esta no tiene correlación significativa con ningún sexo ni edad (27, 28). Además, se ha visto que los niveles de IL-6 aumentan significativamente en los pacientes con conjuntivitis (29). Parece que el curso natural de la conjuntivitis es autolimitado, y generalmente no produce pérdida de agudeza visual ni complicaciones en el futuro (28).

Las manifestaciones clínicas de la conjuntivitis consisten en hiperemia conjuntival, epífora, sensación de cuerpo extraño y presencia de folículos conjuntivales palpebrales inferiores (**Figura 3**) (30, 31).



Figura 3. Hiperemia conjuntival mayor en el ojo izquierdo en paciente con conjuntivitis asociado a COVID-19 (31).

También se describe afectación corneal ocasionando queratoconjuntivitis virales. Uno de estos casos es descrito por Cheema et al. en el cual la presentación inicial de un paciente consistió en enrojecimiento, secreción y fotofobia en el ojo derecho acompañado de síntomas respiratorios. En el examen del segmento anterior se visualizaron folículos, infiltrados subepiteliales y una pseudodendrita pequeña en la córnea temporal inferior, por lo que inicialmente, fue tratado como queratoconjuntivitis herpética. Tras el empeoramiento de la paciente fue tratado como queratoconjuntivitis epidémica hasta que se realizaron las pruebas de detección de SARS-CoV-2 de forma rutinaria por antecedente de viaje a Canadá (32). Guo et al describen un caso de recaída bilateral de una queratoconjuntivitis por COVID-19 padecida 10 días antes (**Figura 4**). En la primoinfección las muestras conjuntivales dieron positivo para el virus mientras que en la segunda infección fueron negativas tanto para SARS-CoV-2 como para Virus Herpes Simple. En la recaída el primer tratamiento empleado con levofloxacino y lubricantes orales no fue suficiente, no obstante, tras cuatro días de corticoterapia los síntomas oculares del paciente se aliviaron. Esta recaída se atribuyó al aumento de citoquinas dando lugar a la aparición de Queratoconjuntivitis inmunomediadas por el virus del SARS-CoV-2 (33).

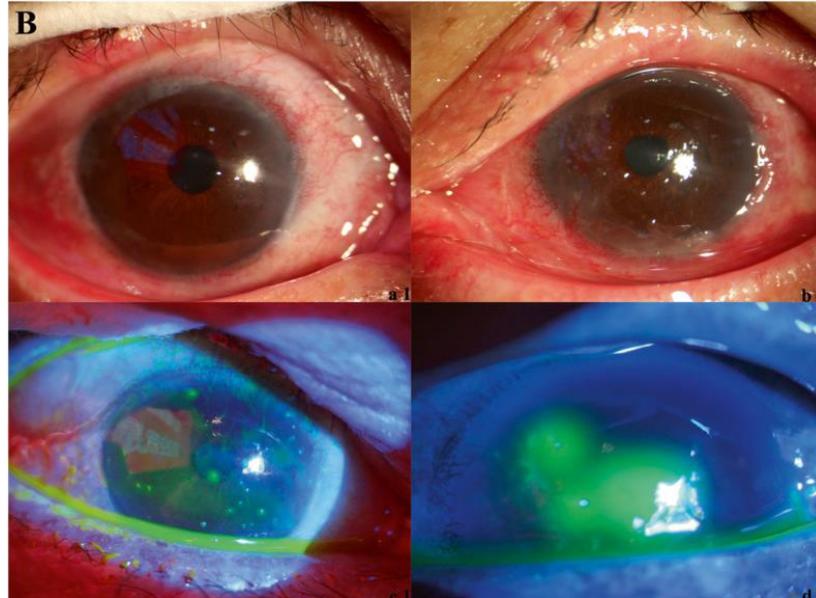


Figura 4. Queratoconjuntivitis inmunomediada por SARS-CoV-2 bilateral diez días después de la primoinfección. Imágenes superiores: Hiperemia y edema conjuntival con córnea clara. Imágenes inferiores: lesiones corneales visualizadas mediante fluoresceína (33).

Se describe también conjuntivitis hemorrágica y pseudomembranosa. Navel et al. informan uno de los casos describiéndolo en un paciente de 63 años con una infección por COVID-19 grave varios días después del inicio de los síntomas sistémicos. Comenzó con hiperemia conjuntival y secreciones claras, exacerbándose a los dos días con quemosis, folículos, petequias, secreciones pegajosas y hemorragias tarsales. Además, se objetivaron algunas membranas más finas de color claro que al desprenderlas no causaban hemorragia, identificándolas como pseudomembranas (**Figura 5**) (34).



Figura 5. Conjuntivitis hemorrágica asociada a pseudomembranas (34).

Existe una fuerte asociación entre la edad infantil y la infección por SARS-CoV-2, ocasionando una condición atípica similar a la enfermedad de Kawasaki conocida como Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (21, 25). Se trata de un tipo de vasculitis autolimitada con manifestaciones oftálmicas variadas, tales como papiledema, iridociclitis, opacidades vítreas, queratitis punteada y, más frecuentemente, conjuntivitis (35). Se ha observado que estas manifestaciones aparecen un mes después de la infección aguda y con pruebas serológicas positivas para SARS-CoV-2 (21).

5.2.1.3 Epiescleritis

En torno al 33% de las epiescleritis tienen una etiología infecciosa viral, como Ébola, VHS, hepatitis C y posiblemente, SARS-CoV-2 (36). Otaif et al. describe el caso de un paciente que manifestó una epiescleritis tres días antes de positivar una prueba de COVID-19. Presentó sensación de cuerpo extraño y congestión conjuntival en sector nasal con blanqueamiento a la instilación de fenilefrina, confirmándose el caso de epiescleritis (**Figura 6**) (37). Otro caso publicado por Mangana et al. informa de la posibilidad de aparición de epiescleritis días después del inicio de los síntomas por la infección respiratoria (36). Se sugiere que los trastornos de coagulación y los factores vasculíticos secundarios a la infección pueden ser los responsables de este cuadro (36).



Figura 6. Enrojecimiento sectorial de la esclera nasal (37).

5.2.2 Manifestaciones palpebrales

Las manifestaciones palpebrales pueden acompañar a las conjuntivitis (38). Según Meduri et al. 11 de los 29 pacientes con COVID con ingreso estudiados presentaron signos de blefaritis. Se afirma también que existe una correlación significativa entre hallazgos tipo blefaritis y la duración de la enfermedad (23).

5.2.3 Manifestaciones en el segmento posterior

Estas manifestaciones son variadas e infrecuentes (20, 39). Las lesiones se deben a la presencia de ECA-2 en las células de Müller de la retina y en las células endoteliales de los vasos retinianos con consecuente invasión directa o reacción inflamatoria indirecta por parte del virus (39).

5.2.3.1 Oclusiones vasculares retinianas

Entre los efectos inflamatorios indirectos más destacables se encuentra el estado de hipercoagulabilidad junto con la disfunción endotelial, la tendencia tromboembólica y el aumento de citoquinas (40, 45). Estos cambios vasculares están más presentes en pacientes críticos y todo ello favorece la aparición de eventos trombóticos de gran relevancia clínica a nivel retiniano (40, 41). En una revisión de cuatro casos de eventos vasooclusivos se describe que todos esos pacientes presentaban antecedentes de hospitalización por infección COVID-19 moderada grave y que ninguno fue vacunado previamente. Las manifestaciones se iniciaron un mes después desde la recuperación de la infección y ninguno de los pacientes parecía presentar factores de riesgo asociados a enfermedad en la retina. Todos ellos presentaban elevación de Dímero D, con una media de 1.17 mg/ml (40).

Marinho et al. en 2020 informaron por primera vez sobre los cambios retinianos secundarios a la infección grave observables a través de la tomografía de coherencia óptica (OCT), evidenciando inflamación en la capa de fibras ganglionares de la retina además de pequeños exudados algodonosos y hemorragias en llama (42). Según un estudio realizado sobre 117 pacientes con neumonía grave por COVID-19 e ingresados en UCI, los eventos vasculooclusivos fueron las manifestaciones más frecuentes observadas después de las papilitis (43). Los exudados algodonosos, hemorragias

retinianas en llama y edema en la capa retiniana de fibras nerviosas (RNFL, en inglés) son sugestivas de oclusión de la microvasculatura, mientras que las oclusiones vasculares masivas pueden manifestarse mediante hemorragias en llama extendidas (en el caso de las oclusiones venosas) o blanqueamiento del fondo de ojo con mancha rojo cereza (en las oclusiones arteriales). Las oclusiones microvasculares parecen ser más frecuentes que a nivel de los vasos principales, y dentro de estos, la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) (**Figura 7**) parece predominar sobre la oclusión de la arteria central de la retina (OACR) (**Figura 8**) (44). Otro estudio destaca las hemorragias en llama y los exudados algodonosos como principales manifestaciones en el fondo de ojo, en pacientes sin hipertensión arterial ni diabetes mellitus conocida ni con tratamiento vasoactivo, lo que orienta a que estos cambios se deban a la propia infección (**Figura 9**) (45).

Table 2. Posterior Segment Ophthalmological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19

Type of Ophthalmological Manifestation	No. of Events (%)
Papillitis	13 (11.1)
Cotton wool spots	12 (10.2)
RNFL edema (superior and inferior temporal papillary bundle)	8 (6.8)
Retinal hemorrhages	5 (4.2)
Macular whitening	5 (4.2)
Retinal vascular tortuosity	4 (3.4)
Papillophlebitis	3 (2.5)
CRVO	1 (0.8)
BRVO	1 (0.8)

A total of 52 ophthalmological manifestations were registered in 42 patients (10 patients had more than one).

BRVO, branch retinal vein occlusion; CRVO, central retinal vein occlusion; RNFL, retinal nerve fiber layer.

Tabla 5. Manifestaciones en el segmento posterior en el estudio realizado por Romero-Castro et al. realizado en 117 pacientes con infección por COVID-19 grave, de los cuales 42 presentaron clínica ocular (43).

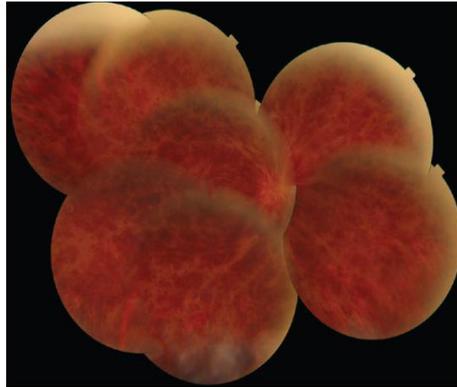


Figura 7. Hemorragias en llama en una OVCR (40).

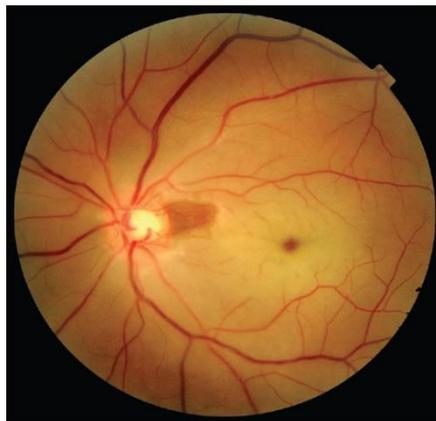


Figura 8. Blanqueamiento retiniano y mancha en rojo cereza en OACR (40).



Figura 9. Hemorragias en llama con edema macular en oclusión de rama venosa retiniana (40).

La hipoperfusión de la arteria ciliarretiniana puede presentarse como un blanqueamiento a nivel macular, objetivándose una maculopatía media aguda paracentral (PAMM, en inglés) en la OCT (**Figura 10**) (43). Este signo consiste en lesiones hiperreflectivas en el espesor de la parte interna de la capa plexiforme y de la capa nuclear de la macula (46). No se han informado muchos casos de PAMM secundarios a infección por SARS-CoV-2 en la literatura. Sin embargo, en la evaluación multimodal realizada por Saragoça et al. se concluye que en todos los casos descritos hasta la fecha se dieron durante el primer mes después de la recuperación de la infección, en personas previamente sanas y mayoritariamente en mujeres. El 75% de los pacientes presentaron escotoma junto con pérdida de agudeza visual en el ojo afecto junto con posterior mejoría espontánea (46).



Figura 10. Blanqueamiento de la zona macular en paciente con COVID-19 severo, compatible con PAMM (43).

5.2.3.2 Neurorretinopatía macular aguda (NMA)

Aunque se trate de una patología infrecuente, también se han descrito casos secundarios a COVID-19. La NMA afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por la aparición de escotomas paracentrales con conservación de agudeza visual. La lesión ocurre a nivel de los fotorreceptores y la etiología se desconoce, sin embargo, guarda estrecha relación con procesos infecciosos previos sugiriendo la respuesta autoinmune como posible causante del cuadro (47). En una serie de casos publicada en febrero de 2023, se estudió a 15 pacientes con NMA y COVID-19 sintomático concurrente (48). Todos ellos presentaron escotomas

paracentrales y en el 84% de los ojos estudiados la agudeza visual era perfecta. Se mostró en todos ellos hiporreflectividad en zonas perifoveales de forma petaloide mediante reflectividad por infrarrojo cercano, y una alteración de la arquitectura retiniana externa mediante OCT (**Figura 11**) (48).

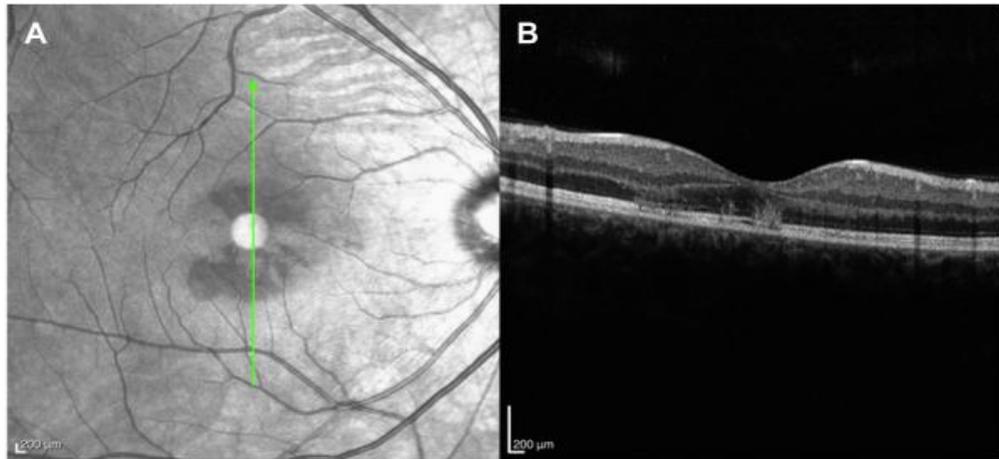


Figura 11. A) Hiporreflectividad perifoveal petaloide visto por infrarrojo cercano, compatible con las lesiones características de la NMA. B) Rotura de las capas externas de la retina, visto por OCT (48).

5.2.3.3 Inflamación a otros niveles del segmento posterior

Se han descrito diferentes tipos de uveítis, pero es de especial mención la coroiditis serpiginosa. Se trata de una condición rara que se asocia a infecciones previas que ocasionan una respuesta inflamatoria a nivel coroideo. Esta inflamación puede reactivarse tras las nuevas infecciones que padezca el paciente mediante un mecanismo autoinmune, tal y como se describe en el caso publicado por Providencia et al. (49). Se informa de una paciente de 41 años con visión borrosa y metamorfopsia en ojo izquierdo con antecedente de infección por COVID-19 un mes antes. En la exploración la agudeza visual era excelente y en el fondo de ojo se hallaron lesiones atróficas peripapilares y una mancha difusa pálido-amarillenta que se extendía hacia la fovea (**Figura 12**) (49).

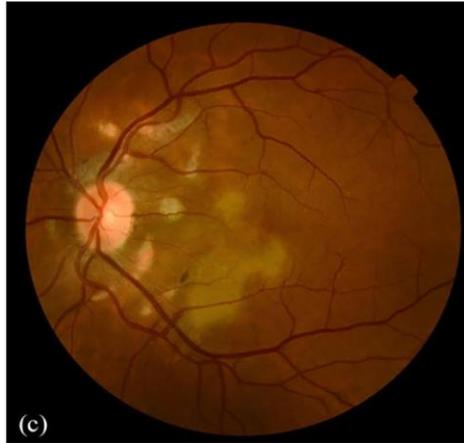


Figura 12. Lesiones atróficas peripapilares con placa amarillenta que se extiende hasta la fóvea (49).

También cabe destacar la necrosis retiniana aguda (NRA) como manifestación secundaria al SARS-CoV-2. Manoharan et al. reunieron nueve casos de NRA, cuatro de ellos post-infección y cinco de ellos presentaban antecedente de vacunación frente a COVID-19 (50). La desregulación inmunitaria que produce el coronavirus puede ocasionar la reactivación del virus herpes simple, el principal causante del desarrollo de NRA (51).

5.2.4 Manifestaciones neuro-oftálmicas

Las manifestaciones neurológicas se han descrito desde el inicio de la pandemia, siendo en su mayoría clínica inespecífica como dolor de cabeza y mareos. La anosmia y la pérdida del gusto son otras manifestaciones específicas que se han observado con frecuencia al inicio de la infección (52). Por lo tanto, conociendo el neurotropismo y tropismo ocular que tiene este virus, pueden explicarse los hallazgos neuro-oftálmicos que se han descrito hasta ahora.

Se han informado casos de dolor ocular y periocular asociado a dolor de cabeza, que puede deberse a un aumento de citocinas proinflamatorias con consecuente afectación del nervio trigémino (53).

Es fundamental la presencia de ECA2 en las células endoteliales y células nerviosas para la entrada del virus al sistema nervioso. El neurotropismo directo por parte del virus, la desregulación inmunológica, la vasodilatación y la permeabilidad vascular

aumentada junto con la disfunción endotelial y la coagulopatía secundarias a la infección por SARS-CoV-2 son algunos de los mecanismos causantes propuestos de las manifestaciones neuro-oftálmicas (54). El virus también tiene capacidad de estimular la producción de autoanticuerpos de tipo antigangliósido en el Síndrome de Miller Fisher, anticuerpos anti-mielina oligodendrocito oligoproteína (anti-MOG) en la Neuritis óptica asociada a MOG y anticuerpos anti-receptores de la acetilcolina (anti-AChR) en la Miastenia gravis (54).

5.2.4.1 Neuritis óptica (NO)

Romero-Castro et al. comunican que el hallazgo más frecuente observado en pacientes con infección por SARS-CoV-2 grave es la neuritis óptica (43). La mayoría de los pacientes estudiados en una revisión de finales de 2022, desarrollaron NO durante una infección leve de COVID-19 a partir de las dos semanas desde la positividad en la PCR. Cuatro de los pacientes presentaron NO retrobulbar, una de ellas asociada a anticuerpos anti-MOG positivos; dos pacientes manifestaron NO anterior; en cuatro pacientes se describió NO isquémica anterior, uno de causa arterítica y otros tres no arterítica; y en un paciente se vio una neurorretinitis (55).

Los anticuerpos anti-MOG pueden ser producto de la inflamación severa derivada del virus del COVID-19 y de mimetismo molecular que secundariamente estimula la producción de estos autoanticuerpos. Consecuentemente, se produce desmielinización progresiva del sistema nervioso e inflamación del nervio óptico con aparición de neuritis óptica (55).

En el caso de un hombre de 26 años con tos seca junto a pérdida de visión, dolor ocular y molestias al flexionar el cuello, en la exploración de fondo de ojo se evidenció edema de papila y congestión venosa (**Figura 13**). En la resonancia magnética (RM) sin y con contraste se visualizó un realce intenso y uniforme junto con engrosamiento de los nervios ópticos sin llegar al quiasma óptico (**Figura 14**). Se detectaron anticuerpos anti-MOG en líquido cefalorraquídeo (LCR) y se realizó una PCR para SARS-CoV-2, por sospecha de la implicación de este virus en el cuadro. La prueba para el virus fue positiva y se detectaron altos niveles de MOG-IgG con un título de 1:1000 (56).



Figura 13. Edema papilar bilateral y congestión venosa con hemorragias perivenosas retinianas en el ojo derecho (56).

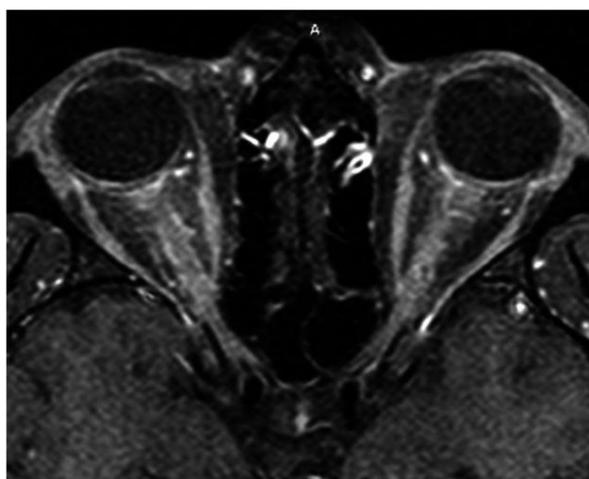


Figura 14. RM axial con supresión grasa en T1. Engrosamiento y realce intenso bilateral de nervios ópticos sin llegar a afectar al quiasma óptico (56).

También se ha descrito el desencadenamiento de Esclerosis múltiple (EM) por infección por SARS-CoV-2 mediante los mismos mecanismos previamente mencionados (57).

Una de las NO isquémicas no arteríticas fue asociada a la posición de pronación prolongada durante la estancia en la UCI. Esta posición favorece el aumento de la presión intraocular (PIO) y la hipoperfusión del nervio óptico. Esto acompañado de la compresión externa de la órbita y del aumento de la presión venosa central secundaria a la elevación de la PIO, favorece los eventos isquémicos a nivel del nervio óptico (55).

5.2.4.2 Otras manifestaciones en el nervio óptico

Un paciente con antecedente de infección reciente por COVID-19 y leve disminución de sensibilidad en el campo visual izquierdo, fue explorado evidenciándose buena agudeza visual (20/20), edema de papila y vasos retinianos dilatados y tortuosos con hemorragias en el fondo de ojo. En el estudio de campo visual mostró escotoma central, por lo que, fue diagnosticado de papiloflebitis secundaria a la infección. La rápida respuesta a dexametasona intravítrea sugiere una causa inflamatoria (58).

También se ha informado de papiledema secundario a hipertensión intracraneal por la infección por SARS-CoV-2 (54). Verkuil et al. describen una niña de 14 años con hipertensión intracraneal idiopática en el contexto de un síndrome inflamatorio multisistémico por COVID-19 (59). Los mecanismos por los que aumenta la presión intracraneal pueden ser por la alteración de la dinámica del líquido cefalorraquídeo como consecuencia de la infección de las meninges y plexos coroideos o por el aumento de peso secundario a las modificaciones en el estilo de vida durante el periodo de confinamiento (54).

5.2.4.3 Pérdida de visión por ictus

La pérdida de visión por oclusión arterial cerebral es otra de las complicaciones secundarias a la infección por COVID-19. Cyr et al. describe dos casos de pérdida de visión brusca e indolora. Uno de ellos en un varón diabético que tras cinco días de clínica general y tos presentó pérdida de visión repentina sin dolor, que con la realización de una tomografía computarizada (TC) se evidenció una pérdida de diferenciación de sustancia blanca y gris junto con un ictus isquémico occipital bilateral (60). El otro caso es el de una mujer joven con lupus eritematoso, hipertensión, enfermedad renal crónica y antecedente de ictus previo, que tras desarrollar una neumonía por COVID-19 presentó pérdida de visión de las mismas características. En la RM sin contraste realizada se observó infarto agudo del lóbulo frontal derecho por isquemia de la arteria cerebral media derecha, infarto agudo temporo-occipital posterior izquierdo por isquemia de la arteria cerebral posterior e infarto crónico en el lóbulo temporo parietal derecho y lóbulos occipitales bilaterales

(60). En ambos casos se demuestra la contribución por parte del virus en eventos trombóticos en pacientes con riesgo previo (60).

5.2.4.4 Parálisis oculomotoras

Se trata de una manifestación rara, pero se han informado de varios casos de pacientes con parálisis aislada del VI par craneal por infección del COVID-19 (**Figura 15**) (61, 62, 63). En tres de estos casos se presentó diplopía horizontal aislada sin ataxia ni hiporreflexia y en uno de ellos la parálisis fue la única manifestación de la infección (61). Se descartaron otras causas de origen tumoral, inflamatorias o aneurismática mediante técnicas de imagen y se hicieron pruebas de detección de otros patógenos resultando todas negativas (61, 62, 63). En dos de los casos se realizó una detección de anticuerpos antigangliósidos siendo en ambas negativas (61, 62). Las parálisis fueron mejorando paulatinamente de forma espontánea, obteniendo una recuperación completa al mes (61), a los dos meses y medio (62) y a los ocho meses (63) del inicio de los síntomas.

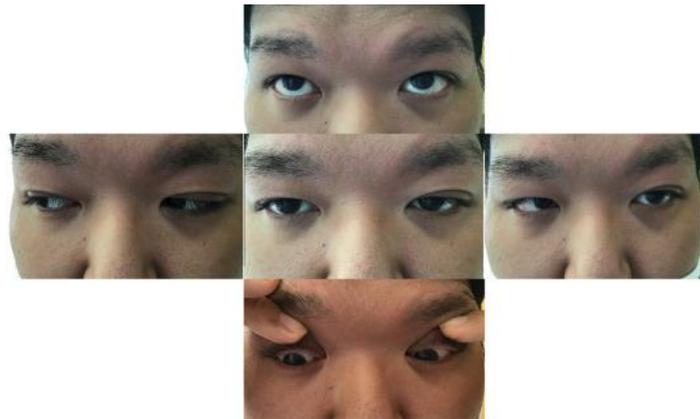


Figura 15. Parálisis del VI par del ojo izquierdo secundario a infección por COVID-19 (62).

También se han descrito casos de parálisis del III par craneal (64, 65, 66). Una niña de dos años sin ningún antecedente infeccioso ni médico de interés comenzó con ptosis y exotropía derecha más anisocoria con discreta midriasis en ojo derecho (**Figura 16**). No se identificaron alteraciones neurológicas, pero los análisis de sangre revelaron IgM positiva para SARS-CoV-2. Tras un mes de fisioterapia ocular el paciente mostró

mejoría importante (64). Otro niño de diez años con antecedente de contacto con un COVID-19 positivo cinco días antes, presentó limitación para la aducción, elevación y depresión de la mirada, acompañada de ptosis con anisocoria y midriasis derecha. Se trató con prednisona durante diez días obteniendo una recuperación completa al séptimo día de tratamiento (65). Belghmaidi et al. describen un caso de parálisis incompleta del III par craneal en una mujer joven con clínica respiratoria y anosmia de cuatro días de evolución. Presentó únicamente limitación para la elevación, la depresión y la aducción de la mirada, con preservación de las pupilas y ausencia de ptosis. Tras seis días de tratamiento con cloroquina y azitromicina el cuadro cesó (66). Ninguno de estos pacientes presentó alteraciones en la angio-RMN, descartando lesiones o compresiones aneurismáticas, siendo el único hallazgo una prueba positiva de infección por COVID-19 (64, 65, 66).



Figura 16. A) Niña de dos años que presenta ptosis del ojo derecho. B) Tras un mes desde el inicio de los síntomas, se observa una mejoría de la ptosis además de leve anisocoria con midriasis del ojo derecho y ligera exotropía del mismo ojo (64).

El daño que se produce en los nervios puede deberse al daño directo por parte del virus a través de los receptores ECA-2 presentes en las neuronas y las células gliales, o bien por el daño autoinmune o neuroinflamatorio indirecto (63, 64, 65). En los casos previos la causa inmunomediada fue descartada dado que la detección de anticuerpos fue negativa y la parálisis fue aislada (61, 62, 63, 64, 65, 66).

Por otro lado, hay evidencia de oftalmoplejias asociadas a afectación de nervios periféricos. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) ha sido asociado a la infección por COVID-19 por un mecanismo de mimetismo molecular que secundariamente estimularía la producción de anticuerpos antigangliósidos que dañan los cuerpos axonales de las neuronas, aunque no siempre existe presencia de estos (67). Según Pimentel et al. en este cuadro se asocia oftalmoplejia a debilidad de miembros inferiores junto con parestesias distales ascendentes (67). Ahmed et al demuestra que los estudios de conducción nerviosa en pacientes con SGB asociado a COVID-19 resultan compatibles con un patrón desmielinizante primario y presentan arreflexia generalizada con reflejo plantar descendido (68).

Otra variante del SGB asociado al COVID-19 es el síndrome de Miller-Fisher, el cual consiste en oftalmoplejia asociada a arreflexia y ataxia (69, 70). El primer caso corresponde a un hombre de 22 años que tras tres días de clínica general y rinorrea comienza con parestesias en palmas y manos, marcha balanceante y ptosis con restricción bilateral de la mirada lateral (69). Los reflejos tendinosos profundos estaban ausentes en todas las extremidades. Tras la comprobación de disociación albuminocitológica y de disminución de la amplitud en el potencial de acción motor compuesto (CMAP) de los nervios cubital, mediano y peroneo bilaterales, con la detección de SARS-CoV-2 mediante PCR se diagnosticó síndrome de Miller-Fisher concurrente con infección por COVID-19 (69). En otro caso de un hombre de 50 años, también se detectaron anticuerpos antigangliósido (anticuerpo anti-GD1b-inmunoglobulina G (IgG)) (70). Este paciente presentó diplopía vertical, parestesias periorales e inestabilidad de la marcha, además de clínica general con tos y fiebre desde cinco días atrás (70).

5.2.4.5 Otras manifestaciones neuro-oftálmicas

Se han observado anomalías pupilares en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Una mujer de 51 años durante el transcurso de una infección por COVID-19 comenzó con dolor retroorbital e incapacidad para la lectura (54). Ambas respuestas pupilares eran pobres, con disociación cercana a la luz y dilatación más pronunciada a la iluminación. Tras comparar con imágenes pupilares previas normales del paciente, se

procedió a aplicar pilocarpina diluida al 0.1% obteniendo una respuesta hipersensible con contracción pupilar, diagnosticándose pupilas de Adie (54).

También se ha visto el desarrollo de algunos casos de Miastenia Gravis en pacientes previamente sanos después de una infección por SARS-CoV-2, presentando diplopia y ptosis (71). Se cree que, por mimetismo molecular, la difusión de epítomos y la activación policlonal, las infecciones desencadenan respuestas indeseadas frente a los autoanticuerpos anti-AchR, siendo éste el posible mecanismo causante de este cuadro (71).

5.2.5 Manifestaciones orbitarias y de anexos

Si bien la clínica inflamatoria orbitaria asociada a la infección por SARS-CoV-2 es poco frecuente, existe cada vez mayor bibliografía que los relaciona (11). Entre estas manifestaciones se destacan sinusitis y celulitis orbitarias, las cuales pueden complicarse con sobreinfección bacteriana tal y como lo describen Shires et al. en el caso de una paciente con un absceso orbitario bacteriano (72, 73). Se ha postulado que esto puede deberse a la alteración inmunológica local y a la situación de avascularidad inducida por la trombosis en el contexto de la infección por COVID-19 (11).

Los pacientes con infección por SARS-Cov-2 grave o inmunocomprometidos son más propensos a sufrir micosis agresivas con pronóstico infausto, por lo que se ha visto un aumento de casos de mucormicosis asociados a infección por coronavirus concomitante (**Figura 17**) (74, 11, 21). La diabetes mellitus y el uso de corticoides como tratamiento de la infección respiratoria son los agravantes más asociados a esta condición, además de la acidosis metabólica, la cetoacidosis diabética, la hipoxia y la hospitalización prolongada (74). La infección por COVID-19 favorece un entorno ácido de hipoxia y alta glucemia con respuesta inmunológica disminuida por lo que permite la diseminación de esporas de Mucorales (75).



Figura 17. Mucormicosis rino-órbito-cerebral secundaria a infección por COVID-19: (a) Paciente diabético con edema periorbital del ojo izquierdo, ptosis y oftalmoplejia, (b) proptosis, congestión conjuntival y severa quemosis tras 17 días de tratamiento con esteroides (21).

Tabla 6. Resumen de las principales manifestaciones oculares asociadas a la infección por SARS-CoV-2.

Manifestaciones de la superficie ocular	Hiperemia conjuntival	
	Conjuntivitis	
	Queratoconjuntivitis	
	Epiescleritis	
Manifestaciones palpebrales	Blefaritis	
Manifestaciones del segmento posterior	Oclusiones vasculares retinianas	Oclusiones de la microvasculatura
		OVCR
		OACR
		PAMM
	NMA	
	Coroiditis serpiginosa	
	Necrosis retiniana aguda	
Manifestaciones neuro-oftálmicas	NO	Aisladas
		Inmunomediadas: NO por anti-MOG, Esclerosis múltiple
		Isquémicas arteríticas y no arteríticas
	Papiloflebitis	
	Papiledema por hipertensión intracraneal	
	Pérdida de visión por ictus	
	Parálisis oculomotoras	Aisladas
		En contexto de enfermedades autoinmunes: Síndrome de Guillain Barré, Síndrome de Miller- Fisher.
	Pupilas de Adie	

	Miastenia Gravis secundaria a la infección
Manifestaciones orbitarias y de anexos	Sinusitis
	Celulitis orbitaria
	Mucormicosis

5.3 MANIFESTACIONES SECUNDARIAS A LA VACUNACIÓN

Las manifestaciones oculares secundarias a la vacunación para SARS-CoV-2 son raras y la vacuna más frecuentemente asociada es la vacuna de ARNm de Pfizer-BNT (76). Los posibles mecanismos que justifican la clínica asociada a la vacunación se basan en el mimetismo molecular de las vacunas con los tejidos oculares del receptor, los propios antígenos presentes en las vacunas y las reacciones de hipersensibilidad mediadas por los antígenos y adyuvantes presentes en ellas (76).

Entre las manifestaciones más comunes se encuentran la trombosis de vasos retinianos y la reactivación de infecciones por herpes simple y varicela zóster (76, 77, 78). El estudio de series de casos llevado a cabo por Hashimoto et al apoya que la vacuna contra el COVID-19 puede aumentar el riesgo de oclusión de la vena central de la retina (79).

En relación con las vacunas, el rechazo del injerto de córnea en queratoplastias fue la manifestación del polo anterior más común, según Sen et al. (**Figura 18**) (76). También se ha visto que pueden desencadenar una respuesta inmunitaria desadaptativa que reactive enfermedades autoinmunes presentes en los pacientes, como uveítis, oftalmopatía tiroidea y trombosis trombocitopénica. Es por esto por lo que la presentación primaria de uveítis tras la vacunación requiere de un estudio de enfermedad subyacente en el paciente (76).

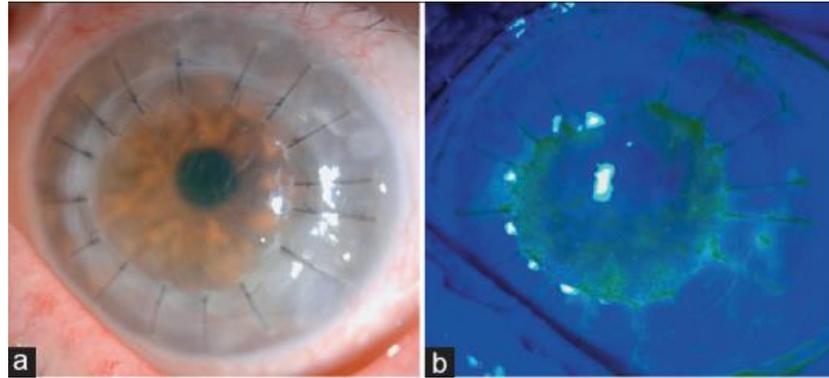


Figura 18. A y B muestran rechazo agudo de trasplante de córnea con edema corneal, pliegues de Descemet, precipitados queráticos dispersos y punteado grueso visto con fluoresceína (76).

Entre todas las manifestaciones neuro-oftálmicas secundarias a la vacunación frente al SARS-CoV-2 la NO es la manifestación más común (79, 80, 81). García-Estrada describe el caso de una mujer de 19 años que, tras tres semanas desde la primera dosis de la vacuna, comienza con dolor y pérdida de agudeza visual en el ojo izquierdo, con amaurosis, defecto pupilar aferente y papilitis del mismo ojo (**Figura 19**) (81).

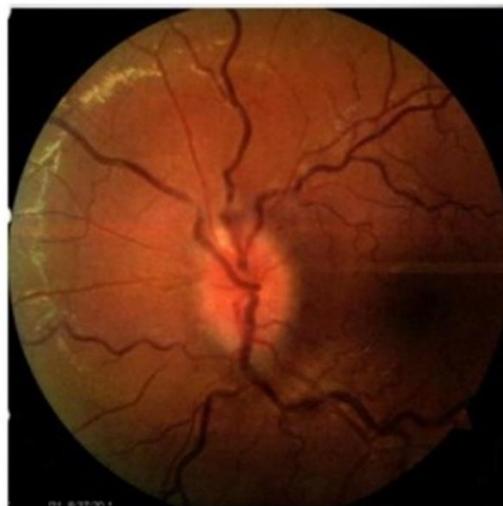


Figura 19. Papilitis en paciente con NO (81).

La neurorretinopatía macular aguda se ha visto como efecto adverso a la vacunación frente al SARS-CoV-2 (82). Concretamente se describen 21 casos de NMA, de los cuales se destacan 12 secundarios a vacunación con AstraZeneca y cuatro secundarios

a Pfizer. 19 de ellos presentaron escotomas paracentrales en los ocho días posteriores a la vacunación. El 81% de los pacientes son mujeres jóvenes y en su mayoría (14/21) informaron sobre el uso reciente o simultáneo de medicación contraceptiva (82).

Por otro lado, la mayoría de las parálisis oculomotoras notificadas tras la vacunación tienen un curso benigno y son leves. En el estudio realizado por Kyung-AH et al. se indica que el par craneal más afectado es el nervio abducens (VI par), seguido del troclear (IV par) y del oculomotor (III par) (83).

5.4 MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PRINCIPALES MANIFESTACIONES

En cuanto al manejo de la conjuntivitis secundaria a la infección por COVID-19, es importante la protección con guantes y gafas durante la exploración ya que el contacto del virus a la conjuntiva puede darse mediante gotas de Flügge (30). Al igual que otras conjuntivitis virales, la conjuntivitis secundaria al COVID-19 es autolimitada y puede tratarse de forma sintomática. En estos casos puede recomendarse el uso de lágrimas artificiales, compresas frías y ungüentos protectores. Sin embargo, en casos de evolución más tórpida pueden asociarse antibióticos (11).

El tratamiento de las queratoconjuntivitis secundarias a COVID-19 consiste en el uso de valaciclovir y, en otros casos, de levofloxacino asociado a lubricantes tópicos (32, 33). Sin embargo, en las queratoconjuntivitis inmunomediadas se recomienda el uso de glucocorticoides locales ya que así se controla la oleada de citoquinas secundaria a la infección y causante del daño queratoconjuntival. Incluso en casos de inflamación corneal severa podría plantearse el uso de inhibidores de IL-6 (33). En cuanto a las conjuntivitis pseudomembranosas y hemorrágicas el tratamiento se basa en el uso de antibiótico como la azitromicina asociada a corticoide a dosis bajas y el desbridamiento diario de las pseudomembranas para evitar la fibrosis y la retracción conjuntival (34).

En el síndrome inflamatorio multisistémico que se da en niños de forma retardada tras la infección por COVID-19, el tratamiento está dirigido a suprimir la inflamación sistémica mediante corticoides, inmunoglobulinas intravenosas y antiinflamatorios (21).

En el caso de epiescleritis descrito por Mangana et al. el cuadro se resolvió a los seis días del inicio de los síntomas tras administrar lágrimas artificiales y fluorometolona al tercer día (36). En el caso de Otaif et al. la pauta previa fue insuficiente por lo que se añadieron suplementos vitamínicos, azitromicina oral 500 mg una vez al día y paracetamol 1g tres veces al día (37).

La OVCR se trata mediante inyecciones intravítreas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial (anti-VEGF) cuando el trombo se ha establecido (21, 40). En los pacientes con infección grave de COVID-19 que asocien comorbilidad, debe considerarse la profilaxis anticoagulante temprana (21). La administración de corticoides en la etapa inicial puede ser útil para regular los niveles inflamatorios y para regular los parámetros de coagulación (21).

El manejo de la PAMM secundaria a la infección por COVID-19 consiste en la administración de corticoides y de ácido acetil salicílico pudiendo añadirse heparina de bajo peso molecular, como tratamiento profiláctico (46).

La NO isquémica de causa no arterítica puede prevenirse colocando al paciente en posición de antiTrendelenburg en 10 grados, lo que puede reducir la PIO en comparación con la posición neutra (55).

El manejo de las parálisis oculomotoras es conservador debido a la resolución espontánea que presentan la gran mayoría de estos cuadros (61, 62, 63, 65). En casos de persistencia de la diplopia puede considerarse el uso de parches y/o terapia ortóptica (63, 64). En los casos de oftalmoplejia asociada a SGB y Síndrome de Miller- Fisher el tratamiento consiste en la administración de IGIV a 0,4g/kg durante cinco días (68, 69, 70).

El diagnóstico de la mucormicosis resulta un desafío, al presentar clínica inespecífica muy grave con cultivos de sangre habitualmente negativos. Un retraso de 12 horas en el diagnóstico puede resultar letal para el paciente, por lo que es de vital importancia realizar un diagnóstico oportuno ante la mínima sospecha de mucormicosis en un paciente con COVID-19 (74). Para ello, inicialmente está indicado realizar microscopía directa sobre muestras de esputo, lavado broncoalveolar, suero y lesiones cutáneas, además de realizar un cultivo separado a 30 y 37 grados. Tras la identificación microbiológica al microscopio y la filiación de una colonia blanco-

algodonosa o negra grisácea, se procede a realizar PCR sobre esas muestras de cara a evitar falsos positivos (74). En cuanto al tratamiento es fundamental tratar los factores predisponentes modificables como la hiperglucemia, reducir el uso de corticoides al mínimo posible, realizar un correcto desbridamiento quirúrgico de las lesiones infectadas e indicar anfotericina B liposomal de forma precoz (74). El oxígeno hiperbárico, el interferón γ y/o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos como terapia adyuvante es útil para favorecer un entorno rico en citoquinas y hacer frente a la infección (74).

En el estudio de series de casos realizado por Murgovay et al. se afirma que es muy probable que los pacientes que presentan cuadros clínicos oculares asociados a la vacuna de Astra Zeneca respondan a dosis más bajas de corticoides, a diferencia de los pacientes que presentan manifestaciones tras la administración de vacuna de Pfizer, los cuales parecen no responder incluso a altas dosis de corticoides (77). Se recomienda que los pacientes con trasplante de córnea reciban corticoides desde una semana antes de la vacunación y si en estos ya se ha producido un rechazo del trasplante, tratarlo con altas dosis de corticoides tópicos, opcionalmente asociados a pauta oral y/o aciclovir o valaciclovir para evitar la infección viral concomitante (76). Es importante advertir a los pacientes con antecedentes de enfermedades oculares inflamatorias de la posibilidad de exacerbación de sus cuadros (76).

La NO secundaria a la vacunación es tratada mediante dosis altas de corticoides intravenosos para después continuar vía oral con disminución gradual (81).

9. DISCUSIÓN

Independientemente de la localización de la ECA-2 y la TMPRSS2 en las diferentes estructuras oculares, es evidente que existe una puerta de entrada directa a este nivel. Esto, junto con la promoción de la expresión de los receptores de los virus secundarios a la producción de sustancias proinflamatorias, convierte a la superficie ocular en una posible fuente de infección por SARS-CoV-2.

Dada la variabilidad en la detección del SARS-CoV-2 en exudados conjuntivales, esta muestra no parece ser superior a los exudados nasofaríngeos para diagnosticar la infección. A pesar de que el riesgo de transmisión viral a través de estas secreciones

haya mostrado ser bajo, el desconocimiento acerca de su permanencia y del papel que este ejerce hace que la protección por parte del equipo médico sea una medida de prevención que siempre debe considerarse. Se recomienda que especialmente los oftalmólogos hagan uso de gafas y/o pantallas de protección en las lámparas de hendidura y que aconsejen a los pacientes hablar lo menos posible para así disminuir el riesgo de transmisión del virus. Actualmente, el virus no genera tanto temor como hace un tiempo; no obstante, es recomendable aplicar estas medidas preventivas en pacientes con manifestaciones sugestivas de COVID-19 y/o si presentan algún factor de riesgo para la infección.

Resulta complicado definir la prevalencia de las manifestaciones, ya que los estudios realizados se han desarrollado en diferentes estadios de la enfermedad, en pacientes con distinta gravedad y teniendo en cuenta que las técnicas de examen empleadas y la recopilación de datos no está uniformizada. La prevalencia de las manifestaciones secundarias a la vacunación también es difícil de determinar debido a la dificultad de correlacionar la clínica con la administración de las vacunas.

La conjuntivitis es la manifestación ocular más frecuente, por lo que es de especial importancia considerarla como signo de alarma de la infección en pacientes con síntomas respiratorios o contacto con enfermos. La existencia de hiperemia conjuntival puede ser un signo de conjuntivitis, por lo que junto con la clínica respiratoria típica de COVID-19 también debe orientar hacia el diagnóstico de este virus.

La idea de que los niños afectados por el SARS-CoV-2 desarrollan manifestaciones menos graves no es del todo cierta, dado que se ha asociado a ellos manifestaciones propias como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños, además de clínica presente también en adultos.

Los pacientes con infección por COVID-19 grave deben considerarse especialmente de riesgo a la hora de desarrollar manifestaciones oculares, especialmente los cuadros vasculares oclusivos dado el estado protrombótico que confiere la infección. Es por esto por lo que resulta recomendable vigilar los niveles de Dímero D en los pacientes más graves ya que se puede anticipar la formación de un trombo incipiente y considerar asociar profilaxis anticoagulante temprana.

Se ha demostrado relación entre las neuropatías ópticas isquémicas no arteríticas y la posición de pronación de los pacientes graves ingresados en la UCI. Posiblemente la gravedad del paciente y el estado de hipercoagulabilidad también favorezca la isquemia del nervio óptico en posición de prono. En cuanto a la NO descrita en el contexto de una EM secundaria al SARS-CoV-2, parece que el virus actuó como un factor precipitante de la enfermedad y no como causante.

Es importante controlar la inflamación causante de los cuadros descritos mediante corticoides intravenosos en los casos graves de infección por COVID-19. Esto permite controlar la inflamación tanto directa como indirecta del virus. En algunos casos, los corticoides pueden ser los responsables de reactivaciones infecciosas en ciertos pacientes con antecedentes infecciosos, así como el desencadenante de una mucormicosis, especialmente en pacientes diabéticos.

Las parálisis oculomotoras secundarias al SARS-CoV-2 generalmente son de curso benigno con resolución espontánea, por lo que no suelen requerir de tratamiento específico. Debe considerarse descartar otras enfermedades que se acompañen de oftalmoplejia ante la aparición de una parálisis oculomotora.

En el estudio que recoge las NMA secundarias a la vacunación debe considerarse el porcentaje elevado de mujeres en edad fértil en tratamiento con anticonceptivos que participaban en el estudio, ya que la toma de estos medicamentos también se ha visto asociada a esta afección. Es por esto por lo que futuros estudios podrían aclarar la asociación entre la vacuna y la NMA.

10. CONCLUSIONES

Las manifestaciones oculares secundarias al COVID-19 son más frecuentes en pacientes críticos y en general son raras, pero algunas de ellas pueden aparecer como primer síntoma de la infección.

La conjuntivitis es la manifestación más frecuente y puede ser la primera y única manifestación de una infección por COVID-19, especialmente en pacientes con fenotipos de riesgo. Por lo tanto, debe considerarse la realización de una prueba de detección del SARS-CoV-2 en pacientes con conjuntivitis y que hayan estado en

contacto recientemente con una persona infectada y/o asocie factores de riesgo para la infección.

Además del daño directo producido por el virus, la alteración inmunológica secundaria al COVID-19 puede producir respuestas inmunomediadas del propio virus o reactivaciones de otras infecciones pasadas. Esta desregulación inmunológica puede estimular la producción de autoanticuerpos que dañan el ojo a diferentes niveles, desencadenando la aparición de enfermedades autoinmunes.

Los eventos vasooclusivos son fenómenos graves con difícil recuperación, por lo que la profilaxis anticoagulante temprana en pacientes críticos por infección natural es fundamental para su prevención. Además, hay que considerar que dichos eventos pueden ir asociados especialmente a la vacunación anti-COVID-19.

Cabe destacar la importancia de vacunarse frente al SARS-CoV-2 a pesar de los posibles efectos adversos, dado que los riesgos descritos son sustancialmente menores que los beneficios que la vacuna aporta.

Por otro lado, resulta interesante de cara a investigaciones futuras conocer con mayor detalle los tiempos de permanencia del virus en exudados conjuntivales para esclarecer el verdadero riesgo de contagio por esta vía. También sería muy útil extender los estudios acerca de las manifestaciones secundarias a la vacunación anti- COVID-19 y su mecanismo etiopatogénico, para así poder prevenir estos eventos.

11.BIBLIOGRAFÍA

1- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020 [consulta, 8/1/2023];382(8):727-733. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092803/>

2- Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2020. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS; [consulta, 8/1/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>

- 3- Our World in Data [Internet]. 2023. COVID-19 data explorer; [consulta, 20/3/2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
- 4-Gusev E, Sarapultsev A, Solomantina L, Chereshev. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2022 [consulta, 8/1/2023]; 23(3): 1716. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1716>
- 5- Zhang X, Yuan H, Yang Z, Hu X, Mahmmod YS, Zhu X, et al. SARS-CoV-2: An Updated Review Highlighting Its Evolution and Treatments. *Vaccines* [Internet]. 2022 [consulta, 8/1/2023]; 10(12): 2145. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/12/2145>
- 6- Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid [Internet]. Madrid: Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid. 2020- [consulta, 8/1/2023]. Disponible en: <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/>
- 7- López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2022 [consulta, 8/1/2023]; 222(4): 241–250. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8590955/#:~:text=Estas%20secuelas%20incluyen%20s%C3%ADntomas%20de,del%20estado%20de%20%C3%A1nimio14>
- 8- Mayo Clinic [Internet]. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2022 [consulta, 8/1/2023]. COVID-19: ¿quién está a un mayor riesgo para los síntomas de gravedad?. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-who-is-at-risk/art-20483301>
- 9- Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2020 [consulta, 9/1/2023]; 91(3): 330-338. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000300330&lng=es

- 10- Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the Immune System. *Physiol Res* [Internet]. 2020 [consulta, 9/1/2023]; 69(3): 379–388. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648321/>
- 11- Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BC. Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing [Internet]. 2022 [consulta 15/1/2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556093/>
- 12- Forouhari A, Mansouri V, Safi S, Ahmadi H, Jolfayi AG. A Systematic Literature Review and Bibliometric Analysis of Ophthalmology and COVID-19 Research. *J Ophthalmol* [Internet]. 2022 [consulta, 15/1/2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9133895/>
- 13- Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many Faces of Renin-angiotensin System - Focus on Eye. *Open Ophthalmol J* [Internet]. 2017 [consulta, 17/1/2023]; 11: 122–142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510558/>
- 14- Zhou L, Zhenhua X, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf* [Internet]. 2020 [consulta, 17/1/2023]; 18(4): 537–544. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293510/>
- 15- Lange C, Wolf J, Auw-Haedrich C, Schlecht A, Boneva S, Lapp T et al. Expression of the COVID-19 receptor ACE2 in the human conjunctiva. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [consulta, 17/1/2023]; 92(10): 2081–2086. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267303/>
- 16- Schnichels S, Rohrbach JM, Bayyoud T, Thaler S, Ziemssen F, Hurst J. Can SARS-CoV-2 infect the eye? An overview of the receptor status in ocular tissue. *Ophthalmologe* [Internet]. 2021 [consulta, 17/1/2023]; 118(Suppl 1): 81–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7722245/>
- 17- Collin J, Queen R, Zeri D, Dorgau B, Georgiou M, Djidrovski I et al. Co-expression of SARS-CoV-2 entry genes in the superficial adult human conjunctival, limbal and corneal epithelium suggests an additional route of entry via the ocular

surface. *Ocul Surf* [Internet]. 2021 [consulta, 18/1/2023]; 19: 190–200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267807/>

18- Zhong Y, Wang K, Zhu Y, Lyu D, Yu Y, Li Set al. Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2021 [consulta, 22/1/2023]; 44: 102191. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763068/>

19- Azzolini C, Donati S, Premi E, Baj A, Siracusa C, Genoni A et al. SARS-CoV-2 on Ocular Surfaces in a Cohort of Patients With COVID-19 From the Lombardy Region, Italy. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2021 [consulta, 22/1/2023]; 139(9): 1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7934077/>

20- Chen M, Chang K, Hsu C, Lin P, Liu CJ. Precaution and prevention of coronavirus disease 2019 infection in the eye. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2020 [consulta, 22/1/2023]; 4: 10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202097/>

21- Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 [consulta, 26/1/2023]; 69(3): 488–509. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7942063/>

22- 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* [Internet]. 2021 [consulta, 26/1/2023]; 16(1): 103–112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841281/>

23- Meduri A, Oliveiro GW, Mancuso G, Giuffrida A, Guarneri C, Rullo EV et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [consulta 26/1/2023]; 10: 20178. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677531/>

24- Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 [consulta, 26/1/2023]; 15(11): e0241661. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643964/>

- 25- Alnahdi MA, Alkharashi M. Ocular manifestations of COVID-19 in the pediatric age group. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2023 [consulta, 26/1/2023]; 33(1): 21-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339424/>
- 26- Sindhuja K, Lomi N, Asif MI, Tandon I. 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* [Internet]. 2020 [consulta, 26/1/2023]; 68(8): 1546–1550. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7640841/>
- 27- Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [consulta, 26/1/2023]; 92(9): 1413–1414. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264785/>
- 28- Layikh HA, Hashim ZA, Kadum AA. Conjunctivitis and other ocular findings in patients with COVID-19 infection. *Ann Saudi Med* [Internet]. 2021 [consulta, 27/1/2023]; 41(5): 280-284. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8497005/>
- 29- Ranzenigo M, Bruzzxesi E, Galli L, Castagna A, Ferrari G. Symptoms and signs of conjunctivitis as predictors of disease course in COVID-19 syndrome. *J Ophthalmic Inflamm Infect* [Internet]. 2021 [consulta, 27/1/2023]; 11: 35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8457539/>
- 30- Mocanu V, Bhagwani D, Sharma A, Borza C, Rosca CI, Stelian M et al. COVID-19 and the Human Eye: Conjunctivitis, a Lone COVID-19 Finding – A Case-Control Study. *Med Princ Pract* [Internet]. 2022 [conuslta, 27/1/2023]; 31(1): 66–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8995668/>
- 31- Jaiswal RK, Jhunjhunwala A. Clinical course, diagnosis, and management of bilateral COVID-19 associated conjunctivitis: A case study. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2022 [consulta, 27/1/2023]; 70(5): 1815-1816. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9332937/>
- 32- Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus

- disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2020 [consulta 30/1/2023]; 55(4): 125-129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7124283/>
- 33- Guo D, Xia J, Wang Y, Zhang X, Shen Y, Tong JP. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virology* [Internet]. 2020 [consulta, 30/1/2023] 8; 17(1): 97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7341713/>
- 34- Navel V, Chiambaretta F, Duthiel F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep* [Internet]. 2020 [consulta, 30/1/2023] 6; 19: 100735. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201238/>
- 35- Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassu N et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol* [Internet]. 2020 [consulta, 30/1/2023] 27; 2020: 4827304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491448/>
- 36- Mangana CM, Kargacin AB, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2020 [consulta, 30/1/2023]; 98(8): 1056-1057. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300696/>
- 37- 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* [Internet]. 2020 [consulta, 30/1/2023]; 20: 100917. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476899/>
- 38- Ying NY, Idris NS, Muhamad R, Ahmad I. Coronavirus Disease 2019 Presenting as Conjunctivitis. *Korean J Fam Med* [Internet]. 2021 [consulta, 27/1/2023]; 42(6): 487-490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648486/>
- 39- Zhang Y, Stewart JM. Retinal and choroidal manifestations of COVID-19. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2021 [consulta, 1/2/2023]; 32(6): 536-540. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34605447/>

- 40- Shroff D, Kumar S, Naidu A, Gupta C, Shroff CM. Retinal vasoocclusive spectrum following COVID-19. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2022 [consulta, 1/2/2023];70(4):1412-1415. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9240570/>
- 41- Chahbi M, Bennani M, Massamba N, Sandali O, Hassani RTJ. Mechanisms of retinal damage in patients with COVID-19. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2020 [consulta, 1/2/2023];43(10):355-356. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543704/>
- 42- Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020 [consulta, 1/2/2023];395(10237):1610. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31014-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31014-X/fulltext)
- 43- Romero-Castro RM, Ruiz-Cruz M, Alvarado-De La Barrera C, González-Cannata MG, Luna-Villalobos Yara A, García-Morales AK et al. POSTERIOR SEGMENT OCULAR FINDINGS IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19. *Retina* [Internet]. 2022 [consulta, 3/2/2023];42(4):628-633. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35350045/>
- 44- Modjtahedi BS, Do D, Luong TQ, Shaw J. Changes in the Incidence of Retinal Vascular Occlusions After COVID-19 Diagnosis. *JAMA ophthalmol* [Internet]. 2022 [Consulta, 3/2/2023];140(5):523-527. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420643/>
- 45- Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, Da Veiga G et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *BJO* [Internet]. 2022 [consulta, 3/2/2023];106:102-105. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/106/1/102.long>
- 46- Castro CS, Ferreira AS, Silva NP, Lume MR, Furtado MJ. Paracentral Acute Middle Maculopathy After COVID-19 Disease: Multimodal Evaluation. *Retin Cases Brief Rep* [Internet]. 2022 [consulta. 3/2/2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35858279/>

- 47- Salom D, Díaz-Llopis M, Cervera E, García-Delpech S, Hernández-Garfella M, García-Pous M. Neurorretinopatía macular aguda. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2007 [consulta, 3/2/2023];82(5):307-310. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000500011
- 48- Dinh R, Tsui E, Wieder MS, Barash A, Park MM, Rahimy E et al. Acute Macular Neuroretinopathy and Coronavirus Disease 2019. Ophthalmol. Retina [Internet]. 2023 [consulta, 3/2/2023]; 7(2): 198-200. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246865302200481X#mmc2>
- 49- Providência J, Fonseca C, Henriques F, Proença R. Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: A new immunological trigger?. Eur. J. Ophthalmol [Internet]. 2022 [consulta, 5/2/2023];32(1):NP97-NP101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33267645/>
- 50- Manoharan A, Agarwal A & Majumder PD. Acute Retinal Necrosis: A Covid-19 Perspective. Ocul. Immunol. Inflamm [Internet]. 2023 [consulta, 5/2/2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36637990/>
- 51- Soni A, Narayanan R, Tyagi M, Belenje A, Basu S. Acute Retinal Necrosis as a presenting ophthalmic manifestation in COVID 19 recovered patients, Ocul. Immunol. Inflamm [Internet]. 2021 [consulta, 5/2/2023]; 29(4): 722-725. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34228583/>
- 52- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. Neurology [Internet]. 2020 [consulta, 5/2/2023]; 95 (8): 1060-1070. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/95/8/e1060>
- 53- Luís ME, Hipólito-Fernandes D, Mota C, Maleita D, Xavier C, Maio Tet al. A Review of Neuro-Ophthalmological Manifestations of Human Coronavirus Infection. Eye Brain [Internet]. 2020 [consulta, 5/2/2023];12:129-137. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7608548/>
- 54- Tisdale AK, Dinkin M, Chwalisz BK. Afferent and Efferent Neuro-Ophthalmic Complications of Coronavirus Disease 19. J Neuroophthalmol [Internet]. 2021 [consulta, 5/2/2023];41(2):154-165. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33935220/#:~:text=Afferent%20neuro%20Dophthal mic%20complications%20associated,vision%20loss%20caused%20by%20stroke.>

55- Abdul-Salam SE, Sfredel V, Mocanu CL, Albu CV, Bălășoiu AT. Optic neuropathies post-Covid 19 - review. Rom J Ophthalmol [Internet]. 2022 [consulta, 7/2/2023];66(4):289-298. Disponibile en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9773110/>

56- 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 [Internet]. 2020 [consulta, 7/2/2023];40(3):398-402. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7382408/>

57- Sarwar S, Rogers S, Mohamed AS, Ogula E, Ayantayo RA, Ahmed A et al. Multiple Sclerosis Following SARS-CoV-2 Infection: A Case Report and Literature Review. Cureus [Internet]. 2021 [consulta, 7/2/2023];13(10):19036. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8612412/>

58- Insausti-García A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, Vázquez AL, Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. Eur J Ophthalmol [Internet]. 2022 [consulta, 7/2/2023];32(1):168-172. Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735134/>

59- Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL, Avery RA. Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report. Lancet [Internet]. 2020 [consulta, 7/2/2023];396(10250):532. Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795406/>

60- Cyr DG, Vicidomini CM, Siu NY, Elmann SE. Severe Bilateral Vision Loss in 2 Patients With Coronavirus Disease 2019. J Neuroophthalmol [Internet]. 2020 [consulta, 7/2/2023];40(3):403-405. Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32604248/>

61- Manolopoulos A, Katsoulas G, Kintos V, Koutsokera M, Lykou C, Lapaki KM et al. Isolated Abducens Nerve Palsy in a Patient With COVID-19: A Case Report and Literature Review. Neurologist [Internet]. 2022 [consulta, 11/2/2023];27(3):139-142. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9066501/>

- 62- Kubota T, Sugeno N, Sano H, Murakami K, Ikeda K, Misu T et al. The Immediate Onset of Isolated and Unilateral Abducens Nerve Palsy Associated with COVID-19 Infection: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* [Internet]. 2022 [consulta, 11/2/2023];61(11):1761-1765. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650115/>
- 63- Medeiros AL, Martins T, Kattah M, Soares AKA, Ventura LO, Ventura CV et al. Isolated abducens nerve palsy associated with coronavirus disease: an 8-month follow-up. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2022 [consulta, 11/2/2023];85(5):517-519. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/abo/a/XbBG8MrZct4SkYWrYVSYVnr/?lang=en>
- 64- de Oliveira MR, Lucena ARVP, Higino TMM, Ventura CV. Oculomotor nerve palsy in an asymptomatic child with COVID-19. *J AAPOS* [Internet]. 2021 [consulta, 11/2/2023];25(3):169-170. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7936124/>
- 65- Elenga N, Martin E, Gerard M, Osei L, Rasouly N. Unilateral diplopia and ptosis in a child with COVID-19 revealing third cranial nerve palsy. *J Infect Public Health* [Internet]. 2021 [consulta, 11/2/2023];14(9):1198-1200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8352849/>
- 66- Belghmaidi S, Nassih H, Boutgayout S, El Fakiri K, El Qadiry 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* [Internet]. 2020 [consulta, 11/2/2023];21:925897. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571280/>
- 67- Pimentel V, Luchsinger VW, Carvalho GL, Alcará AM, Esper NB, Marinowic D et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. *Brain Behav Immun Health* [Internet]. 2023 [consulta, 11/2/2023];28:100578. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9842533/>
- 68- Ahmed A, El-Amin R, Musa AM, Elsayed MA, Fahal LA, Ahmed ES et al. Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case series. *Clin Case Rep* [Internet]. 2023 [consulta, 11/2/2023];11(2):6988. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9957700/>

- 69- Yaqoob A, Dar W, Khuja Z, Bukhari I, Raina A, Ganie H et al. Miller Fisher syndrome associated with COVID 19. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2022 [consulta, 11/2/2023];11(7):4023-4025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9648327/>
- 70- 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* [Internet]. 2020 [consulta, 11/2/2023];95(5):601-605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303650/>
- 71- Tereshko Y, Gigli GL, Pez S, De Pellegrin A, Valente M. New-onset Myasthenia Gravis after SARS-CoV-2 infection: case report and literature review. *J Neurol* [Internet]. 2023 [consulta, 13/2/2023];270(2):601-609. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9645742/>
- 72- 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* [Internet]. 2020 [consulta, 13/2/2023]; 39 (4):305-310. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32419568>
- 73- Shires CB, Klug T, Dryden S, Ford J. Unusual cause of acute sinusitis and orbital abscess in COVID-19 positive patient: Case report. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2021 [consulta, 13/2/2023]; 79:164-168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7815979/>
- 74- Osman NA, Anwar MM, Singh B, Gupta GK, Rabie AM. A peek behind the curtain in the diagnosis and management of COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM). *J Egypt Public Health Assoc* [Internet]. 2023 [consulta, 13/2/2023];98(1):4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9977480/>
- 75- Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2021 [consulta, 13/2/2023];15(4):102146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137376/>

- 76- Sen M, Honavar SG. After the Storm: Ophthalmic Manifestations of COVID-19 Vaccines. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 [consulta, 16/2/2023]; 69(12):3398-3420. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC883328/>
- 77- Murgova S, Balchev G. Ophthalmic manifestation after SARS-CoV-2 vaccination: a case series. *J Ophthalmic Inflamm Infect* [Internet]. 2022 [consulta, 16/2/2023] 23; 12(1): 20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9219386/>
- 78- Ichhpujani P, Parmar UPS, Duggal S, Kumar S. COVID-19 Vaccine-Associated Ocular Adverse Effects: An Overview. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2022 [consulta, 16/2/2023] 7;10(11):1879. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9697513/>
- 79- Hashimoto Y, Yamana H, Iwagami M, Ono S, Takeuchi Y, Michihata N et al. Ocular Adverse Events after Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccination: Matched Cohort and Self-Controlled Case Series Studies Using a Large Database. *Ophthalmology* [Internet]. 2023 [consulta, 16/2/2023];130(3):256-264. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9597516/>
- 80- Liu CC, Lee WA. Bilateral Optic Neuritis after COVID-19 Vaccination: A Case Report. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2022 [consulta, 16/2/2023] 9; 10(11): 1889. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9694496/>
- 81- García-Estrada C, Gómez-Figueroa E, Alban L, Arias-Cárdenas A. Optic neuritis after COVID-19 vaccine application. *Clin Exp Neuroimmunol* [Internet]. 2022 [consulta, 16/2/2023];13(2):72-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8653244/>
- 82- Fekri S, Khorshidifar M, Dehghani MS, Nouri H, Abtahi SH. Acute macular neuroretinopathy and COVID-19 vaccination: Case report and literature review. *J Fr Ophthalmol* [Internet]. 2023 [consulta, 3/2/2023];46(1):72-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9684098/>
- 83- Kyung-Ah P, Jeon H, Choi DG, Jung JH, Shin HJ, Lee BJ et al. Ocular motility disorders following coronavirus disease-19 vaccination. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2022 [consulta, 16/2/2023]:1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9667443/>