



Universidad
Zaragoza

Facultad de Medicina
Departamento de
Cirugía



TRABAJO DE FINAL DE GRADO DE MEDICINA

REPERCUSIONES OFTALMOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN COVID-19:

Revisión sistemática

OPHTHALMOLOGICAL EFFECTS OF THE COVID-19 DISEASE:

A Systematic Review



CURSO 2021-2022

AUTOR:

Fernando Sainz Martínez

TUTOR:

Prof. Francisco Javier Ascaso Puyuelo

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. PANDEMIA DE LA COVID – 19.....	4
1.1.1. ORIGEN.....	4
1.1.2. TRANSMISIÓN.....	5
1.1.3. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DE LA COVID-19.....	7
1.1.4. MEDIDAS DE PROTECCIÓN.....	8
1.1.5. IMPACTO EN LOS DEPARTAMENTOS DE OFTALMOLOGÍA.....	9
1.1.5.1. TASA DE CANCELACIÓN DE CONSULTAS.....	9
1.1.5.2. CANCELACIÓN POR DEPARTAMENTO.....	11
1.1.5.3. FACTORES Y CAUSAS DE CANCELACIÓN.....	12
1.1.6. AFECTACIÓN OCULAR TRAS VACUNACIÓN.....	13
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
2.2. OBJETIVO DE BÚSQUEDA.....	15
2.3. PREGUNTA PICO.....	15
2.4. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	15
2.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
2.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
2.5. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.....	16
3. RESULTADOS.....	18
3.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	18
3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	20
3.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES.....	20
3.3.1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÓRFICAS.....	20
3.3.2. ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD OCULAR.....	21
3.3.3. GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN.....	22
3.4. MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS.....	23
3.4.1. PRINCIPALES MANIFESTACIONES OCULARES.....	23
3.4.2. SÍNTOMA OCULAR DE INICIO.....	24
3.4.3. CAUSALIDAD ENTRE INFECCIÓN Y MANIFESTACIONES OCULARES.....	25
3.4.3.1. ESTUDIOS QUE ESTABLECEN CAUSALIDAD.....	25
3.4.3.2. ESTUDIOS QUE DESCARTAN CAUSALIDAD.....	26
3.4.4. MANIFESTACIONES OCULARES EN NIÑOS.....	27
3.5. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.....	27
4. DISCUSIÓN.....	28
5. CONCLUSIONES.....	31
6. BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXOS.....	36

RESUMEN

Objetivos: El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión sistemática de la literatura médica publicada en los últimos cuatro años en relación a los efectos de la infección por SARS-CoV-2 en las estructuras oculares y si esta infección produce o no manifestaciones oftalmológicas.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos Pubmed de los artículos disponibles desde 2019 hasta marzo de 2022 mediante el uso de los booleanos: “COVID-19 or coronavirus or SARS-CoV-2”, “eye or ocul* or ophthal*” y “manifestations”. Se seleccionaron estudios con un diseño transversal, prospectivo y retrospectivo que analizaran la aparición de manifestaciones oculares en personas infectadas por COVID-19 y la causalidad de dichos trastornos con la infección.

Resultados: De un total de 438 estudios, la cifra se redujo a 40 artículos tras una selección adecuada de los artículos aplicando los filtros, booleanos y criterios de selección correspondientes. Sin embargo, en una valoración más exhaustiva de los criterios de selección expuestos, 24 fueron, finalmente, los estudios incluidos en el trabajo. En total, se analizaron 13.030 sujetos, de los cuales 1.021 presentaron manifestaciones oftalmológicas, suponiendo un 7,84% del total de sujetos. El síntoma ocular predominante fue la conjuntivitis. Además de las principales manifestaciones oftalmológicas producidas en pacientes con COVID-19, también se estudió si existía causalidad entre estas manifestaciones y la infección SARS-CoV-2, así como si la gravedad de la infección determinaba una mayor proporción de manifestaciones oftalmológicas o no. Por último, se diseñó una tabla comparativa que incluía las características de los estudios analizados (Tabla 4), valorando a su vez la calidad de los mismos mediante un score de calidad proporcionado en la metodología de *Kmet y cols.* (2004).

Conclusiones: La infección por COVID-19 provoca manifestaciones oftalmológicas en un rango del 0% al 30% de los pacientes que la sufren, siendo la hiperemia conjuntival el síntoma predominante. Las manifestaciones oculares pueden aparecer como síntoma inicial de la infección SARS-CoV-2, si bien no es frecuente. La proporción de manifestaciones oftalmológicas es mayor en aquellas personas que presentan una infección por COVID-19 más grave. La afectación ocular es más leve en recién nacidos y no existe disparidad entre sexos.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is a systematic review of the medical literature published in the last four years to determine the effects of SARS-CoV-2 infection on ocular structures and whether these effects can cause ophthalmological manifestations or not.

Methods: A systematic search was carried out in the Pubmed database of articles available from 2019 to March 2022 using the booleans: “COVID-19 or coronavirus or SARS-CoV-2”, “eye or ocul* or ophthal*” and “manifestations”. Studies with a cross-sectional, prospective and retrospective design were selected to analyze the appearance of ocular manifestations in people infected with COVID-19 and the causality of these manifestations with the infection.

Results: From a total of 438 studies, the number was reduced to 40 articles after an adequate selection of the studies after applying filters, booleans and the corresponding selection criteria. However, 24 studies were finally included in this review in a more exhaustive evaluation of the exposed selection criteria. In total, 13,030 subjects were analyzed, of which 1,021 presented ophthalmological manifestations, representing 7.84% of the total number of individuals. The predominant ocular symptom was conjunctivitis. In addition to the main ophthalmological manifestations produced in patients with COVID-19, it was also studied if there was causality between these manifestations and the SARS-CoV-2 infection, as well as whether the severity of the infection determined a greater proportion of ophthalmological manifestations or not. Lastly, a comparative table was designed and included the characteristics of the studies analyzed (Table 4), while assessing their quality using a quality score provided in the methodology of *Kmet et al.* (2004).

Conclusion: COVID-19 infection causes ophthalmological manifestations in a range of 0% to 30% of patients who suffer from it, with conjunctival hyperemia being the predominant symptom. Ocular disorders may appear as the initial symptom of SARS-CoV-2 infection, although it is unfrequent. The proportion of ophthalmological manifestations is higher in those people who present a more severe COVID-19 infection. Ocular involvement is milder in newborns and there is no disparity between the genders.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, manifestaciones oftalmológicas, causalidad

KEY WORDS: COVID-19, ophthalmological effects, causality

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PANDEMIA DE LA COVID – 19

1.1.1 ORIGEN

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se debe a un patógeno altamente infeccioso que causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Se informó por vez primera en diciembre de 2019 en Wuhan, capital de la región china de Hubei (1). Tres meses después, el brote de SARS-CoV-2 fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

El doctor Li Wenliang, oftalmólogo de 34 años, que trabajaba en el Hospital Central de Wuhan, fue la primera persona en avisar de la nueva variante de coronavirus. El 30 de diciembre de 2019, el servicio de salud municipal de Wuhan envió una alerta sobre los casos de neumonía por coronavirus que estaban apareciendo en la región y el Dr. Wenliang alertó de la gravedad del asunto a otros compañeros a través de la red social “WeChat”. Esto provocó que este médico fuera una de las ocho personas reprendidas por los agentes de seguridad chinos acusándole de “difundir rumores” alarmando a la población. Finalmente, el oftalmólogo se infectó de SARS-CoV-2 y tras pasar por la unidad de cuidados intensivos, falleció la mañana del viernes 7 de febrero. Se convirtió así en un rostro que ponía de manifiesto los riesgos que recaen sobre los trabajadores sanitarios en la aparición de brotes de enfermedades emergentes (3).

Los brotes de coronavirus (CoV) no son un fenómeno nuevo que haya surgido en nuestra sociedad en estos últimos tres años. Lo cierto es que existen informes de brotes previos al SARS-CoV-2 de 2019 (4).

Entre ellos, destaca el brote de SARS-CoV, generado en 2003 y que afectó a 8.400 personas, 916 de las cuales fallecieron (5); o más tarde, en 2012, el brote de MERS-CoV, surgido en Arabia Saudí y Jordania que provocó 2.499 infectados y 858 muertos (6). Sin embargo, ninguno de los dos alcanzó las cifras de contagios y muertos que ha motivado el SARS-CoV-2. En marzo de 2022, las cifras del SARS-CoV-2 ya sobrepasaban los 490 millones de infectados y había más de 6 millones de fallecimientos a nivel mundial (7).

1.1.2 TRANSMISIÓN

El SARS-CoV-2 se propaga de persona a persona mediante las vías comunes de transmisión por contacto directo y a través de los aerosoles presentes en el aire. Esta transmisión es facilitada por la inhalación de gotitas respiratorias (producidas al hablar, toser o estornudar) o por el contacto de las mismas con las mucosas presentes en la boca, membranas nasales u oculares (8).

En consecuencia, el ojo puede representar una fuente de transmisión a partir de lágrimas infectadas, así como una entrada de la infección a través de gotitas respiratorias o partículas en aerosol que entran en contacto con la conjuntiva (9).

La presencia en la superficie ocular de una enzima que el virus utiliza como receptor para infectar las células de nuestro organismo es clave para la transmisión por vía ocular del patógeno. En concreto, el virus se une a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) presente en las células y fibroblastos del epitelio corneal, así como en las células del epitelio conjuntival; permitiendo la entrada y replicación del virus en el organismo (10).

Dicha enzima también está presente en otras partes del cuerpo, tales como el pulmón (neumocitos tipo II), esófago, íleon, colon, también en el túbulo contorneado proximal del riñón, células uroteliales de la vejiga, miocardio y mucosa bucal (8).

El estudio de la proteína Spike del virus que reconoce al receptor celular (ACE2) es fundamental, ya que podría dar lugar a nuevas soluciones terapéuticas para bloquear o incluso prevenir la infección. Esta proteína Spike se divide, a su vez, en dos partes: S1, esencial para la unión con el receptor; y S2, encargada de la fusión de la membrana del virus con la de la célula, siendo básica para la penetración intracelular del virus (11).

Sin embargo, la presencia aislada del ACE2 no permite que el virus entre en ella, sino que también se requiere a una serina proteasa, denominada TMPRSS2 (*Transmembrane serine protease 2*), para que tanto S1 como S2 desempeñen sus respectivos roles (10). Existen estudios que demuestran que esta serina no estaría presente en la superficie ocular aunque se ha constatado que el 15% de las células de la superficie conjuntival presentan un expresión “mayor que cero” para el gen TMPRSS2 (12).

Sí se ha encontrado en las células dendríticas corneales la expresión de CD209, encargada de la transferencia viral de célula a célula. Se están estudiando los inhibidores de furina por su propiedad antiviral, ya que el virus tendría un sitio de clivaje compatible con la acción de la furina (11).

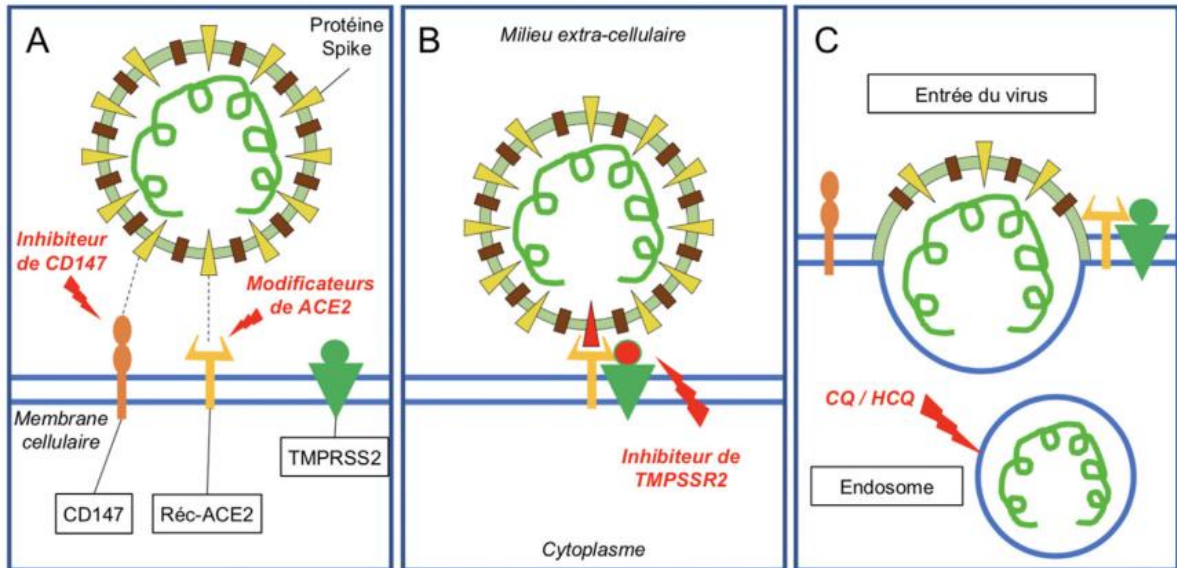


Figura 1. Mecanismo de entrada del virus a la célula. Imagen adaptada de (11).

En la imagen A observamos la proteína Spike del virus y los posibles receptores celulares del mismo: ACE2 y la proteína CD147. Ambos receptores constituyen dos dianas terapéuticas fundamentales.

Después, tal y como se indica en la imagen B, se produce el reconocimiento y unión del Spike al ACE2. Al mismo tiempo actúa TMPRSS2, que permite el cambio de forma de la Spike facilitando la entrada del virus en la célula. Esta serina proteasa también es objeto de estudio como una terapia potencial.

Por último (imagen C), la fusión de las membranas del virus y de la célula permite la entrada de material genético mediante un endosoma. Para la maduración del mismo y liberación de este material genético se necesita la acidificación de dicho endosoma. Se pensó que la cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ) podrían llegar a ser útiles pues impiden esta acidificación (11).

1.1.3 MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS DE LA COVID-19

Aunque la mayoría de los pacientes afectados de COVID-19, en caso de ser sintomáticos, suelen presentar fiebre y síntomas en relación con el aparato respiratorio, el SARS-CoV-2 también puede afectar a otros órganos y sistemas con manifestaciones extrapulmonares. Entre ellas, encontramos trastornos cardíacos, hepáticos, gastrointestinales, renales, neurológicos, hematológicos u oftalmológicos (13).

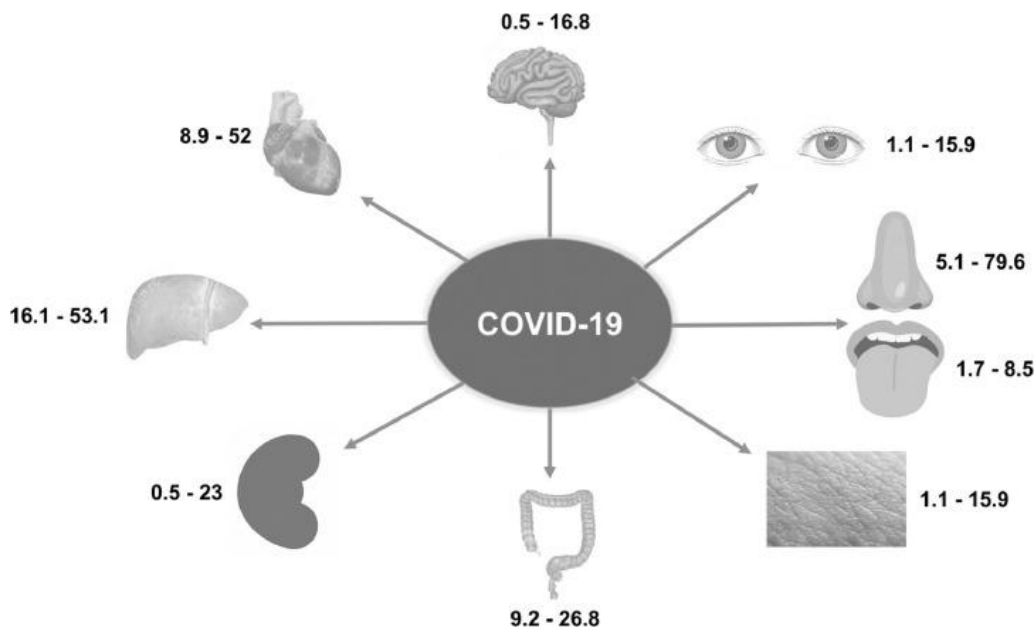


Figura 2. Rangos de prevalencia (%) de manifestaciones extrapulmonares presentadas en pacientes con COVID-19 por órgano/sistema. Imagen adaptada de (13).

Pese a la presencia del receptor ACE2 en las células de la retina, epitelio conjuntival y corneal (12), la afectación ocular en pacientes infectados de SARS-CoV-2 ha sido raramente informada (14). Sí es cierto que existen evidencias de que algunos coronavirus pueden desencadenar conjuntivitis en humanos (14).

Por otra parte, se ha observado que las manifestaciones oftalmológicas en pacientes infectados por SARS-CoV-2 se diagnostican con mayor frecuencia en pacientes que padecen enfermedad sistémica grave (15). Esto no excluye la aparición de conjuntivitis por SARS-CoV-2 en sujetos con sintomatología leve (16).

Wu Ping y cols. realizaron una investigación sobre los hallazgos oculares que se produjeron en 38 pacientes con infección COVID-19, concluyendo que un tercio de los mismos aquejaban manifestaciones oftalmológicas (17). El 31,6% (IC del 95%, 17,5-48,7)

de los pacientes estudiados (12 de 38 pacientes) presentaron manifestaciones oculares, tales como hiperemia conjuntival, epífora, quemosis o un aumento de secreción conjuntival; todas ellas compatibles con una clínica propia de conjuntivitis (17).

Otras de las manifestaciones oculares más importantes en pacientes con COVID-19 fueron el ojo seco o la sensación de cuerpo extraño (18). Ninguna de ellas presenta un mecanismo que se asocie claramente con el SARS-CoV-2, sospechándose que podrían deberse al uso de mascarillas faciales y al redireccionamiento de la corriente del aire que se espira hacia los ojos, creando así una evaporación de la lagrime y provocando la sensación de ojo seco (18).

Varios estudios han asociado un mayor riesgo de transmisión del virus si los ojos no están correctamente protegidos (16,17,19), a pesar de ser baja la prevalencia de nucleótidos de SARS-CoV-2 en muestras conjuntivales en pacientes con COVID-19 (5,2%; IC del 95%, 0,6-17,8) (17).

1.1.4 MEDIDAS DE PROTECCIÓN

Debido a la existencia de transmisión del SARS-CoV-2 por vía ocular (16), se han puesto en marcha diferentes medidas de protección oculares además del resto de acciones encaminadas a prevenir la infección del virus.

El metaanálisis de Chu y cols. confirmaba la efectividad de las medidas de protección frente al coronavirus, disminuyendo considerablemente el contagio cuando estas se llevaban a cabo (20). En el análisis de 29 estudios no ajustados y nueve ajustados, se demostró que existía una asociación entre la proximidad del individuo expuesto con el riesgo de infección, por lo que el mantenimiento de al menos un metro de distancia reducía el riesgo de contagio (20).

A su vez, en 29 estudios no ajustados y nueve ajustados, se encontró una reducción del riesgo de contagio con el uso de respiradores N95 o similares o máscaras faciales (como mascarillas quirúrgicas o mascarillas quirúrgicas de algodón pero con 12-16 capas reutilizables) (20).

Por último, la protección ocular se asoció con un menor riesgo de infección en 13 estudios no ajustados y dos ajustados (20). Este metaanálisis confirmaba una vez más que las medidas adoptadas durante la pandemia del COVID-19 reducían la incidencia de este, pero no proporcionaban una protección total frente a él (20).

Al inicio de la pandemia, la OMS recomendó para todo el personal sanitario una higiene meticulosa de las manos, el uso de protección facial y ocular (mascarilla y gafas), bata y guantes para minimizar la transmisión y exposición (15).

En Hong Kong se aconsejó a los oftalmólogos que todavía estaban atendiendo a pacientes el uso de un equipo de protección individual (EPI), independientemente del estado del paciente. Aparte de ello, los equipos utilizados en el departamento de oftalmología como las lentes de contacto para coagulación o las sondas B Scan debían ser estrictamente esterilizadas entre cada paciente. Y por supuesto, como al resto de la población, también se les recomendó evitar tocarse los ojos, nariz y boca, así como el lavado regular de manos con agua y jabón (4).

A causa del cierre temporal, tanto de las consultas oftalmológicas como de los gabinetes optométricos, se pusieron en conocimiento las precauciones para limitar la posible transmisión ocular del COVID-19 a todos los servicios de urgencias, hospitales y consultorios médicos. Los pacientes con molestias oculares graves acudirían a estos servicios ya que serían los únicos disponibles y por ello, las estrategias de mitigación para prevenir la transmisión ocular debían ser conocidas por todos los profesionales de estos ámbitos (9).

1.1.5 IMPACTO EN LOS DEPARTAMENTOS DE OFTALMOLOGÍA

Con el objetivo de reducir al máximo el número de contagios, al igual que en la mayoría de profesiones sanitarias, los oftalmólogos solo podían realizar los procedimientos oftalmológicos mínimos de rutina que no fueran urgentes, ya que el riesgo de transmisión viral podía ser mayor que los beneficios médicos proporcionados (4).

1.1.5.1 TASA DE CANCELACIÓN DE CONSULTAS

La oftalmología ha sido una de las áreas más afectadas por la pandemia COVID-19. Diversos estudios informan que el 72,5% de los departamentos oftálmicos detuvieron su actividad durante el periodo de confinamiento y que las tasas de pacientes que no acudieron a los servicios de oftalmología a nivel ambulatorio fueron del 33% al 40,7% durante el periodo duro de la pandemia (21).

Para conocer el impacto real de la pandemia de SARS-CoV-2 sobre los departamentos de oftalmología se llevó a cabo un estudio observacional de cohorte retrospectivo realizado

por el Departamento de Oftalmología del Hospital Sanggye Paik de la Universidad Inje en Seúl, Corea. Este análisis recoge datos de 121.042 pacientes que tenían programada una visita en este departamento, recopilados entre enero y diciembre de 2019 (datos pre-COVID-19), enero y diciembre de 2020 (inicio de COVID-19); y enero y diciembre de 2021 (finales de la COVID-19) (21).

De los 121.042 pacientes programados, 101.054 acudieron a su consulta mientras que 19.998 restantes no lo hicieron. La tasa de cancelación fue del 16,51% durante todo el periodo de tiempo estudiado. Con los datos analizados en cada periodo se determinó que la tasa de cancelación en el período pre-COVID-19 fue del 15,92% (35.580 pacientes acudieron a la consulta mientras que 6.700 no acudieron). En el periodo inicial de la pandemia COVID-19 aumentó hasta un 18,99% (31.298 pacientes fueron visitados frente a 7.335 que no). Finalmente, en la fase más tardía de la COVID-19 la tasa de cancelación se redujo hasta el 14,76% (5.953 pacientes no acudieron a consulta frente a los 34.376 que sí) (21).

Año	Visitas canceladas	Visitas realizadas	Tasa de cancelación	Valor p
2019	6.700	35.380	15,95%	<0,001* <0,001^
2020	7.335	31.298	18,99%	
2021	5.953	34.376	14,76%	

Tabla 1. Cambios de las tasas de cancelación en pacientes de oftalmología ambulatoria.

*Prueba Chi-cuadrado entre 2019 y 2020. ^Prueba Chi-cuadrado entre 2020 y 2021.

Adaptación de (21).

Al analizar la tasa de cancelación por meses, se observó una tendencia decreciente a medida que la pandemia del COVID-19 ya estaba instaurada y la sociedad se hacía más insensible a la misma. Así, en la siguiente gráfica observamos un pico de cancelación en marzo de 2020 y la posterior reducción gradual de las cancelaciones hasta un porcentaje de cancelación estable y similar al previo a la pandemia (21).

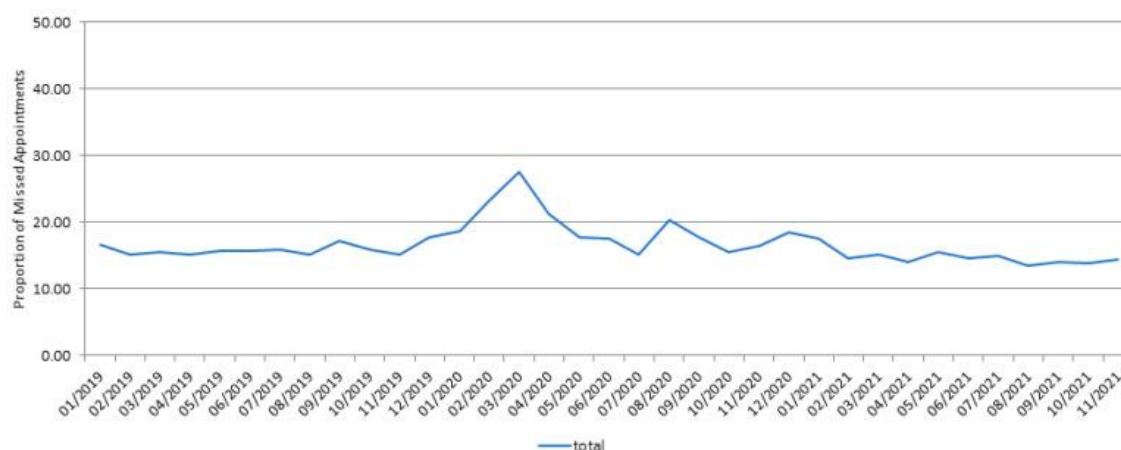


Figura 3. Evolución mensual de la tasa de cancelación de consultas oftalmológicas durante el periodo de 2019 hasta 2021. Imagen adaptada de (21).

1.1.5.2 CANCELACIÓN POR DEPARTAMENTOS

Los departamentos de oftalmología se clasificaron en Oftalmología General, Córnea, Glaucoma, Retina y Estrabismo/Oftalmología Pediátrica (21). La tendencia general consistía en un aumento del porcentaje de cancelación al inicio de la pandemia para después volver a un porcentaje más o menos estable y similar al existente antes de la irrupción del virus. No obstante, es llamativo como en el departamento de Córnea se produce un descenso de las cancelaciones, incluso en el periodo más álgido del SARS-CoV-2 (21).

También es llamativa la tendencia constante de cancelación de las consultas del departamento de Glaucoma durante el periodo estudiado. Por el contrario, la tasa de cancelación fue característicamente más alta en los departamentos de Oftalmología General y Estrabismo/Oftalmología Pediátrica (21).

Departamentos de oftalmología	Periodo pre-COVID-19 (2019)	Inicio COVID-19 (2020)	Periodo tardío del COVID-19 (2021)	TOTAL
Oftalmología General	19,13%	24,13%	17,34%	20,15%
Córnea	17,37%	15,66%	13,65%	15,4%
Glaucoma	10,11%	10,56%	11,15%	10,66%

Retina	14,08%	16,03%	13,65%	14,61%
Estrabismo/ Oftalmología Pediátrica	22,68%	29,82%	20,32%	24,21%

Tabla 2. Tasas de cancelación de los diferentes departamentos de oftalmología por periodo de tiempo estudiado. Adaptación de (21)

1.1.5.3 FACTORES Y CAUSAS DE CANCELACIÓN

Se analizaron los diferentes factores que podían determinar los motivos para la cancelación de la consulta oftalmológica por parte del paciente: características como edad, sexo y residencia de los pacientes. La residencia y el género no mostraron diferencias significativas, por lo que se excluyó que estos factores influyesen en la cancelación de la consulta (21).

Sí hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, ya que los pacientes entre 60 y 80 años representaron el mayor porcentaje de pacientes que no visitaron el hospital durante el periodo estudiado (40,6% de cancelaciones en el peor momento de la pandemia). En el lado opuesto encontramos que solo un 6,03% de los pacientes que tenían entre 20 y 40 años no acudieron a su cita en el momento inicial de la pandemia (21).

Si el paciente no acudió a su cita, el hospital le llamó para registrar el motivo de su incomparecencia. En un 49% de los casos era debido a factores intrínsecos al paciente, mientras que en un 42,9% de los casos era por factores de contacto, esto es, por la imposibilidad de contactar con el paciente. En un 6% de los casos era debido a factores hospitalarios y en 1,8% de los casos se debía a otras causas (21). En el 42,91% de los casos el paciente no recibió llamadas telefónicas (21).

Factores hospitalarios	Quejas sobre el médico (hostilidad, falta de explicación)
	Insatisfacción con los trámites administrativos
	Quejas sobre las instalaciones del hospital
	Retrasos en exploración y tratamiento
	Demandas de clínica oftalmológica experta
	Retraso en la interpretación de imágenes médicas
	Cambio de la cita en el mismo día

Factores del paciente	Motivos personales
	Medicamentos de repuesto
	Falta de tiempo
	Cancelación simple
	Mejoría de los síntomas
	Falta de pruebas
	Citas superpuestas
	Traslado a otras regiones
	Cargo de los costos
	Olvidar la cita
Factores de contacto	Error en el número de contacto
	No recibir llamada telefónica
Otros factores	Hospitalización en otros departamentos de salud
	Muerte

Tabla 3. Razones para no acudir a la consulta médica. Adaptada de (21)

1.1.6 AFECTACIÓN OCULAR TRAS VACUNACIÓN

Con la reciente aparición de las vacunas frente al SARS-CoV-2 se ha intentado averiguar si dichas vacunas provocan alguna afectación ocular grave o significativa. Entre los efectos adversos oculares que han presentado pacientes tras la vacunación contra la COVID-19 se incluyen la parálisis del nervio facial, parálisis del nervio motor ocular externo, neurorretinopatía macular aguda (AMN), coriorretinopatía serosa central, trombosis venosas profundas, uveítis, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (MEWDS), reactivación de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) o una nueva presentación de la enfermedad de Graves-Basedow (22).

Sin embargo, tras una revisión sistemática, se llegó a la conclusión de que los efectos oculares provocados por la vacunación contra la COVID-19 se superponen a los efectos adversos oculares producidos por la propia infección COVID-19 (22).

Es importante destacar que no se ha podido establecer una causalidad clara entre los eventos adversos descritos y la vacunación. Estos fenómenos oculares ya aparecen en una multitud de otras vacunas y no suponen una evidencia significativa para evitar la vacunación por motivos relacionados con la oftalmología (22).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la elaboración de este trabajo se realizó una búsqueda sistemática de la literatura disponible hasta marzo de 2022 en relación con la pandemia de COVID-19 y la oftalmología en la base bibliográfica Pubmed.

La estructura de la búsqueda consistió en la combinación de los dos temas mencionados por medio del uso de los siguientes operadores booleanos: “(COVID-19 or coronavirus or SARS-CoV-2) AND (eye or ocul* or ophthal*) AND (manifestations) NOT review”. Se añadió el operador booleano NOT seguido de review de acuerdo a los criterios de exclusión establecidos más adelante. Además, se aplicaron a la búsqueda los filtros de “Free full text”, “Abstract”, el filtro de idioma (“English”, “Italian” y “Spanish”) y una fecha de publicación que recogiera todos los estudios publicados desde el origen del SARS-CoV-2 (2019 hasta la actualidad).

Search: **(COVID-19 or coronavirus or SARS-CoV-2) AND (eye or ocul* or ophthal*) AND (manifestations) NOT review** Filters: **Abstract, Free full text, English, Italian, Spanish, from 2019 - 2022**
(((("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "coronaviruses"[All Fields]) OR ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields])) AND ("eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields] OR "ocul*"[All Fields] OR "ophthal*"[All Fields]) AND ("manifest"[All Fields] OR "manifestating"[All Fields] OR "manifestation"[All Fields] OR "manifestations"[All Fields] OR "manifested"[All Fields] OR "manifesting"[All Fields] OR "manifestion"[All Fields] OR "manifestions"[All Fields] OR "manifests"[All Fields])) NOT ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (english[Filter] OR italian[Filter] OR spanish[Filter]) AND (2019:2022[pdat]))

Figura 4. Cuadro de búsqueda completo en Pubmed

2.2 OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El principal objetivo de esta revisión consistió en determinar si la infección por SARS-CoV-2 afecta a las estructuras oculares produciendo manifestaciones oftálmicas. Para ello, se estableció una comparación entre los diferentes estudios que avalan o no esta relación causal. También se abordaron los problemas que se presentaron en los diferentes estudios para confirmar esta relación entre infección y manifestaciones oculares.

2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN (PICO)

La revisión se centra en la elaboración de una estrategia de búsqueda mediante la formulación de una pregunta clínica general de investigación de la que pueden derivar otras preguntas más específicas, tal y como indica la metodología PICO.

Esta pregunta de investigación PICO estaría formada por cuatro elementos: P (paciente o problema), I (intervención), C (comparación), O (*outcomes*, en castellano “resultados”). Teniendo en cuenta los conceptos explicados, la pregunta de la investigación fue la siguiente:

“¿Afecta la infección por SARS-CoV-2 a las estructuras oculares?”

Los términos específicos empleados son los siguientes:

- POBLACIÓN: pacientes diagnosticados de infección COVID-19.
- INTERVENCIÓN: diagnóstico de manifestaciones oculares.
- COMPARACIÓN: manifestaciones oftalmológicas debidas a la COVID-19 frente a las que no lo son.
- RESULTADO: afectación ocular provocada por SARS-CoV-2.

2.4 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

2.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron en la revisión aquellos artículos que cumplieron los siguientes criterios:

- a) Artículos publicados en los últimos 4 años.
- b) Estudios transversales, prospectivos y retrospectivos.
- c) Publicaciones que incluyan las palabras clave “COVID-19” o “SARS-CoV-2” y “ocul*”, “eye” u “ophtal*”.
- d) Artículos que analizan las manifestaciones oculares de la COVID-19.
- e) Artículos en español, inglés o italiano.

2.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron de la revisión los artículos que presentaban las siguientes características:

- a) Artículos no disponibles a texto completo.
- b) Revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- c) Artículos previos a la aparición del SARS-CoV-2 (anteriores a 2019).
- d) Publicaciones que solo hablaran del ojo como una vía de transmisión de la COVID-19.
- e) Publicaciones que no incluyeran el análisis de las manifestaciones oculares de la COVID-19 o las palabras clave de la revisión.
- f) Artículos que daten las manifestaciones oculares producidas por la vacunación de la COVID-19 y no por la propia enfermedad.
- g) Artículos en idiomas distintos a los mencionados previamente.
- h) Artículos duplicados.

2.5 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante el score resultante de la metodología previamente validada y desarrollada por Kmet y cols. (2004). Para ello se estableció una lista de verificación que incluye los siguientes criterios:

- 1) ¿El objetivo está suficientemente descrito?
- 2) ¿El diseño del estudio es evidente y apropiado?
- 3) ¿Método del tema, selección del grupo de comparación o fuente de información, variables de entrada descritas y apropiadas?
- 4) ¿Se describen suficientemente las características del sujeto y del grupo de comparación (si corresponde)?
- 5) Si fue posible la asignación intervencionista y aleatoria, ¿se reportó como se llevó a cabo?
- 6) Si fue posible la intervención y el cegamiento de los investigadores, ¿se indica en el artículo como fue realizada?
- 7) Si fue posible la intervención y el cegamiento de los sujetos, ¿se indica en el artículo como fue realizada?
- 8) Los resultados y (si corresponde) medida(s) de exposición estaban bien definidas y eran robustas a la medición, ¿hubo algún sesgo de clasificación

errónea? ¿Indican los autores cuáles fueron los medios de evaluación que utilizaron?

- 9) ¿El tamaño de muestra fue el apropiado?
- 10) ¿Los métodos analíticos descritos están justificados y son apropiados?
- 11) ¿Se informó de alguna estimación de la varianza para los resultados principales?
- 12) ¿Los autores controlaron los factores de confusión en el análisis estadístico que realizaron?
- 13) ¿Se mostraron los resultados con suficiente detalle?
- 14) ¿La conclusión fue respaldada por los resultados?

Cada pregunta se responderá con un "sí", "parcial", "no" o "no se aplica". La puntuación final (score de calidad) vendrá de la realización de la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{número de "sí" } x2) + (\text{número de "parciales" } x1)}{(\text{suma total posible (28)}) - (\text{número de "no aplica" } x2)}$$

El resultado de la fórmula puede variar entre los valores 0 y 1, interpretando de tal forma que los resultados obtenidos serán de mayor calidad cuanto más cerca se encuentre la puntuación del valor 1. Los valores resultantes del score de calidad de cada estudio se encuentran resumidos en la Tabla 4.

3. RESULTADOS

3.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática en Pubmed reveló un total de 438 estudios. Tras añadir el operador booleano NOT review, la cifra se redujo a 263 resultados. Después, se aplicó el filtro de “Free full text” y “Abstract” obteniéndose 185. El filtro de idioma (“English”, “Italian” y “Spanish”) redujo en cuatro unidades los resultados (181) y tras seleccionar el año de publicación (2019-2022) la cifra fue de 180 resultados.

Se hizo una primera revisión de los 180 artículos resultantes en la que se analizaba si estos eran aptos o no para ser incluidos en la revisión de acuerdo con los criterios de selección dados.

Tras esta primera lectura más superficial se excluyeron 140 artículos, quedando como consecuencia 40 estudios. Finalmente, al hacer una lectura mucho más profunda, se descartaron 16 (11 por presentar casos clínicos concretos aislados, 4 por no analizar las manifestaciones oftalmológicas de la infección de la COVID-19 y 1 por las limitaciones del estudio) centrando la revisión en 24 estudios. La figura 5 muestra el diagrama de flujo de los estudios incluidos.

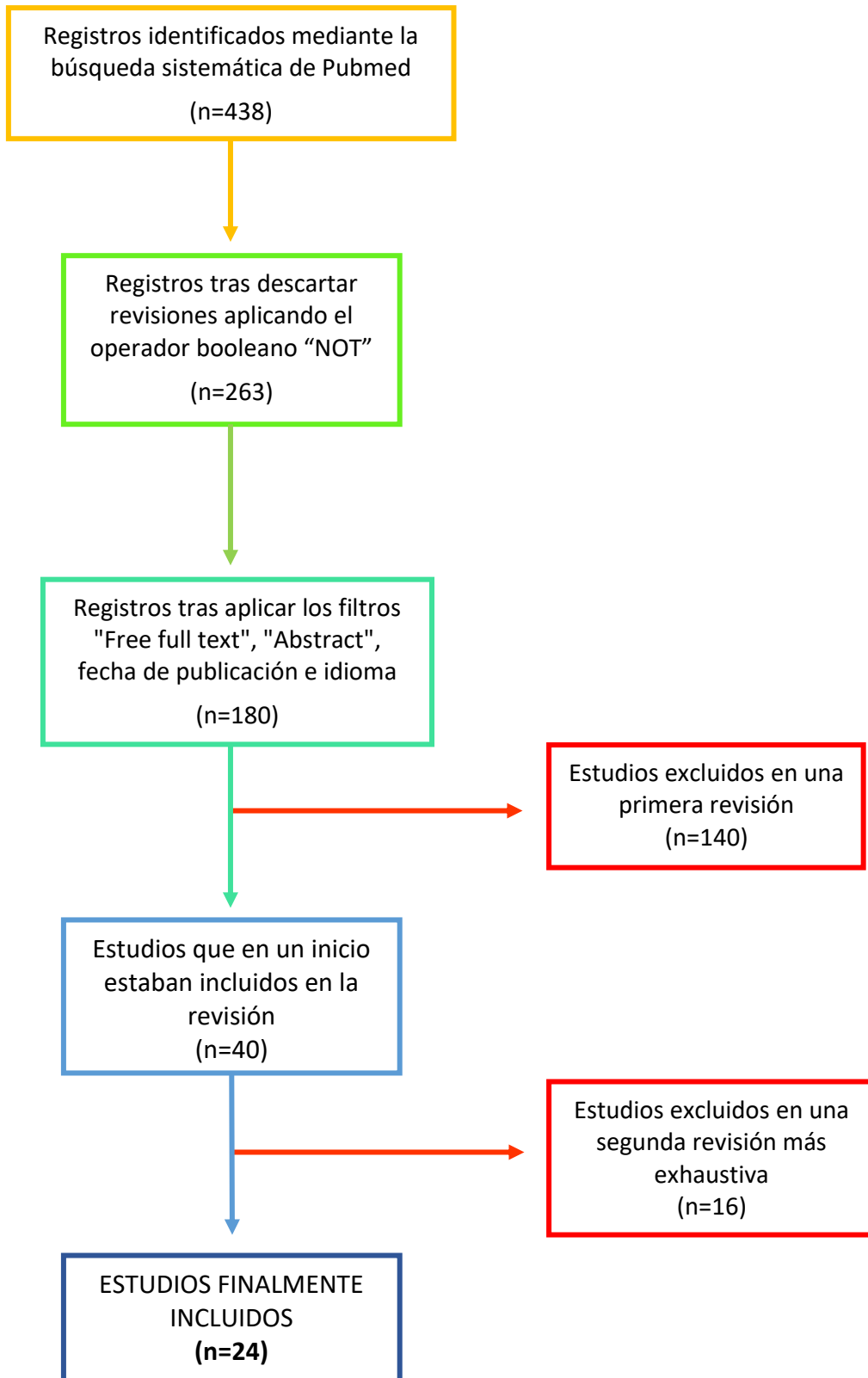


Figura 5. Diagrama de flujo de los resultados obtenidos.

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Las principales características de los estudios incluidos en la revisión se encuentran en la Tabla 4. Todos los estudios escogidos tienen en común el análisis de las manifestaciones oculares en pacientes con infección COVID-19; y en todos ellos se establece una mayor o menor causalidad entre la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones oftalmológicas.

A su vez, dichos estudios informan sobre el número de pacientes que presentan manifestaciones oculares durante o tras la infección, si las recaídas en una segunda infección provocan también síntomas (40) o si los niños recién nacidos de madres infectadas por el virus muestran también manifestaciones oculares (35, 38, 41).

El diseño de los estudios incluidos en la revisión es de tipo observacional, ninguno presenta un diseño experimental o intervencionista. En concreto, se trata de seis estudios de tipo analítico retrospectivo (26, 29, 36, 39, 40, 42) y cinco prospectivos (24, 27, 38, 43, 45). Además, trece presentan un diseño descriptivo: tres son una serie de casos (17, 41, 44) y diez transversales (23, 25, 28, 30-35, 37).

3.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

La cifra de sujetos analizados de los 24 estudios incluidos asciende a 13.030 sujetos, de los cuales 1.021 presentaron manifestaciones oftalmológicas (un 7,84% del total de los individuos estudiados).

3.3.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÓRFICAS

Del total de 13.030 participantes, 4.214 eran mujeres y 4.985 hombres. Cinco de los artículos analizados no indicaban el sexo de los participantes (33, 35, 38, 41, 42).

El rango de edades de los sujetos es de gran amplitud ya que abarca prácticamente a todas las franjas etarias de la sociedad. Esto es debido a la inclusión en la revisión de estudios que datan de individuos recién nacidos o pediátricos (35, 38, 41), así como el resto de las edades.

Es cierto que la mayoría de los estudios se centran en personas que tienen un rango de edad que va de los 30 a los 65 años, pero también hay estudios que abarcan a individuos no pediátricos por debajo de los 30 años (23, 26-28, 34) y a pacientes mayores de 65 años (17, 25, 30, 32, 34, 44, 45).

Con respecto a la nacionalidad de los participantes, la mayoría de los estudios centran su análisis en China (17, 23, 24, 28, 36), ya que fue el primer país donde surgió esta infección y; en consecuencia, el primer país del mundo en el que con mayor rapidez se pudieron analizar las consecuencias de la misma sobre la población general y sus manifestaciones oftalmológicas. Tras China, el país europeo que más se vio afectado por la COVID-19 fue Italia. Con ello, los grandes estudios europeos se centraron en un inicio en pacientes italianos (31, 32, 38). También se incluyen otras nacionalidades como la española, con un estudio realizado en Santiago de Compostela (26), la india (27), egipcia (29), brasileña (30), turca (34), estadounidense (37) o coreana (40).

3.3.2 ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD OCULAR

Para descartar posibles sesgos, a la hora de analizar las manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2, diversos estudios recogidos incluyeron el estudio de manifestaciones oculares previas para confirmar que esta sintomatología se debía realmente a la infección y no a una patología oftalmológica previa.

Tal y como se observa en la Tabla 4, ocho de los 24 artículos revisados no incluían o, al menos, no proporcionaban este análisis previo de manifestaciones oculares (17, 23, 24, 34, 35, 38, 41, 42). Por el contrario, los 16 restantes sí lo hacían.

Dos estudios (31, 33) evitaron estos sesgos mediante un diseño de casos y controles retrospectivo. En el análisis de Tohamy D. y cols. (31) se estableció un grupo de 100 personas con COVID-19 y otras 100 personas que no lo tenían (grupo control). Como resultados se obtuvieron que en el grupo COVID, 5 pacientes (5%) tenían oclusión vascular retiniana, 2 pacientes (2%) sufrían neuropatía óptica isquémica anterior (AION), 3 pacientes (3%) padecían uveítis y 2 pacientes (2%) mostraban coriorretinopatía serosa central (CSCR). Mientras, en el grupo de control dos pacientes (2%) desarrollaron oclusión vascular retiniana y ninguno neuropatía óptica isquémica anterior (AION), uveítis o CSCR (valor de $p = 0,006$) (31).

Este diseño permitió en ambos artículos (31, 33) comprobar cómo el porcentaje de manifestaciones oftalmológicas era mayor en los pacientes que presentaban infección frente a los que no. Este porcentaje era similar en ambos casos, un 12-13% de los pacientes del grupo COVID presentaban manifestaciones oftalmológicas mientras que solo un 2% de las personas pertenecientes al grupo control mostraron trastornos oculares (31, 33).

Encontramos, además, un estudio en el que se detallaron las manifestaciones oculares previas, siendo más frecuentes aquellos síntomas asociados a la edad: cataratas, retinopatía diabética y glaucoma (30). Este estudio determinó que no se observaban diferencias respecto a la aparición de síntomas oculares durante la infección en aquellos pacientes tenían antecedentes oculares frente a los que no (30).

3.3.3 GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN

Diez artículos (17, 25, 29, 30, 32, 33, 36, 38, 42, 43) agrupaban a los individuos estudiados en función de la gravedad de la infección por COVID-19 que estos presentaban dividiéndola en su mayoría en una infección de gravedad leve, moderada o severa.

Cinco de ellos (17, 25, 33, 36, 43) indicaban cuántos pacientes con manifestaciones oftalmológicas se correspondían con cada grupo de gravedad.

Entre los estudios que presentaron esta clasificación de gravedad, aproximadamente un 41,5% de los pacientes fueron incluidos en el grupo de gravedad severa, un 37,8% tenían gravedad moderada y un 7% presentaban gravedad leve (el resto de los pacientes no estaban clasificados).

Aquellos que analizaron la gravedad de la infección de los pacientes que sí tenían manifestaciones oculares (17, 25, 33, 36, 43) coincidían en que los pacientes con clínica oftalmológica pertenecían en mayor proporción al grupo de gravedad severa (17, 33, 36, 43). Es decir, la mayoría de los pacientes que tenían manifestaciones oculares presentaban una infección más grave por SARS-CoV-2 reduciéndose el número de los que tenían una afección menor de la enfermedad.

Sehgal G. *y cols* recogen el porcentaje más alto de pacientes con sintomatología oftalmológica que pertenece al grupo de infección severa por COVID-19, concretamente un 66,9% de los pacientes con afectación ocular.

3.4 MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Como ya he comentado previamente, un 7,84% de todos los individuos incluidos en este estudio presentaron manifestaciones oftalmológicas. Sin embargo, esta cifra se eleva hasta el 20,76% si hacemos la media del porcentaje de personas con afectación ocular de cada estudio por separado, eliminando aquellos estudios que incluyen menos de 20 pacientes para no desvirtuar el porcentaje real (35, 41, 44).

3.4.1 PRINCIPALES MANIFESTACIONES OCULARES

Las manifestaciones oculares que estudian los diferentes artículos recogen como trastorno más característico la conjuntivitis ocular y la sintomatología asociada a ella. De hecho, la padecen prácticamente la totalidad de los pacientes con COVID-19 que presentan afectación ocular.

Así, la conjuntivitis es el síntoma mayoritario entre los pacientes con COVID-19 en 18 de los 24 estudios incluidos en esta revisión (17, 23, 25-28, 30, 32-40, 42, 43). Con respecto a la sintomatología asociada a la conjuntivitis, el síntoma que con mayor frecuencia aparece en un mayor número de pacientes es la hiperemia conjuntival (17, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 42, 43).

En menor medida, el síntoma más informado en otros estudios fue el aumento de la secreción conjuntival (55,1%) (28); fotofobia (34), visión borrosa (29), sensación de cuerpo extraño e irritación (33); la astenopía leve (en 11 de los 13 pacientes con afectación ocular) (24); y “arenosidad” en la superficie ocular (16,1%) (25).

Además de los signos y síntomas ya mencionados, también fue común la aparición de otros desórdenes oculares tales como congestión conjuntival (23, 24, 28, 40), quemosis (17, 30, 34, 43), epífora (17, 34, 39, 42) o dolor ocular (23, 25, 29, 39).

Entre la sintomatología no tan evidente encontramos las alteraciones vasculares retinianas (31, 44, 45). Se han descrito situaciones en las que las células endoteliales de los vasos coroideos se han encontrado hinchadas debido a la congestión provocada por la infección del SARS-CoV-2 (44). Esto se relacionó con la aparición de microtrombos como consecuencia de esta hipercoagulación y vasculopatía, provocada probablemente por este daño endotelial (44).

Riotto E. y cols., mediante un estudio observacional prospectivo, centraron su análisis precisamente en las posibles manifestaciones retinianas provocadas por la COVID-19 (45). Tras la realización de un fondo de ojo a 172 pacientes, observaron lesiones

retinianas en 19 pacientes (11%), manchas algodonosas aisladas (CWS) en 10 pacientes (6%), hemorragias solas se encontraron en 3 pacientes (2%) y CWS con hemorragias se hallaron en 6 pacientes (3,5%).

La mayoría de las manifestaciones se ubicaron en el polo posterior. Además, se observó que la diabetes, obesidad y proteína C reactiva eran significativamente más frecuentes entre aquellos pacientes que mostraban estas alteraciones retinianas (45). Finalmente, llegaron a la conclusión de que dichas alteraciones podían ser debidas a una infiltración directa de la infección. Esto provocaría el daño en las células endoteliales y; como consecuencia de ello, la obstrucción vascular, tal y como concluyeron Reinhold A. y cols. (44).

Sin embargo, este estudio también proporcionó otra hipótesis diferente que se basaba en la oclusión de las arteriolas precapilares retinianas provocada por un estado de hipercoagulabilidad en relación con una producción y depósito desproporcionado de coágulos de fibrina en vasos de pequeño y mediano calibre (45).

Asimismo, existen estudios como el llevado a cabo por Pirraglia MP. y cols. en los que no se establecen manifestaciones retinianas como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2 (32).

3.4.2 SÍNTOMA OCULAR DE INICIO

Como ya hemos comentado en el apartado anterior, la principal manifestación ocular que presentan los enfermos de COVID-19 es la conjuntivitis. Este síntoma puede ser el primer signo de la infección, dando lugar a posteriori al inicio de las manifestaciones clásicas (tales como astenia, fiebre, anosmia, etc.) o incluso ser la única manifestación de la enfermedad (42). Por lo tanto, no se puede dejar pasar desapercibida una conjuntivitis unilateral en un paciente sospechoso de infección por SARS-CoV-2, ya que esta podría ser el síntoma inicial de la infección (42).

En este estudio llevado a cabo por Mocanu V. y cols., se constató que era más frecuente la aparición de conjuntivitis unilateral frente a formas bilaterales. De 121 pacientes estudiados, 27 (4,01%) presentaban manifestaciones oculares. El 2,67% de los pacientes presentaban como síntoma inicial de coronavirus la conjuntivitis, 77,77% de estos pacientes tenían afectación ocular unilateral, mientras que el 22,23% restantes presentaban conjuntivitis bilateral de diversos grados (42).

Otros estudios también mostraron como síntoma inicial unas simples molestias oculares (28) o la aparición de visión borrosa (29).

En un estudio transversal de las manifestaciones de la COVID-19 sobre la superficie ocular se encontró que todos los pacientes (27 pacientes) tuvieron un empeoramiento ocular con el inicio de la enfermedad (30).

La afectación ocular se podría producir antes del día 30 del inicio de síntomas de COVID-19. En el análisis de los pacientes hospitalizados de un centro de salud de Estados Unidos, se observó cómo de entre los 38 pacientes con síntomas oculares, 30 (79%) desarrollaron afectación ocular antes del día 30 del inicio de la infección (37).

Asimismo, en caso de que la afectación ocular no fuera el síntoma inicial, se estudió la duración media desde la aparición de manifestaciones sistémicas hasta el inicio de los síntomas oculares, siendo esta de $4,52 \pm 1,47$ días (43).

3.4.3 CAUSALIDAD ENTRE INFECCIÓN Y MANIFESTACIONES OCULARES

No todos los estudios revisados establecían una causalidad clara entre la infección de SARS-CoV-2 y la aparición de sintomatología oftalmológica. Todos los artículos incluidos en la revisión analizaban si existía o no una causalidad entre la enfermedad por COVID-19 y las manifestaciones oculares. En concreto, 13 estudios determinaban de forma más clara la existencia de una relación significativa entre la aparición de los síntomas y la enfermedad (17, 25, 26, 28, 30, 31, 33-35, 40, 42, 44, 45), mientras que 4 consideraban que la causalidad no era lo suficientemente significativa o que las manifestaciones oftalmológicas eran muy inespecíficas, improbables o poco comunes (24, 27, 32, 37).

3.4.3.1 ESTUDIOS QUE ESTABLECEN CAUSALIDAD

Dos estudios en concreto desvelaron que los pacientes con síntomas oculares tenían más probabilidades de tener recuentos más altos de glóbulos blancos y neutrófilos, así como niveles más elevados de procalcitonina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa que los pacientes sin síntomas oculares (17, 34).

Llama la atención como diversos estudios establecen una clara relación entre la gravedad de la infección y la aparición de manifestaciones oculares. En el apartado 3.3.3 hemos comentado que los pacientes con manifestaciones oculares pertenecían en mayor proporción a los grupos de más gravedad de COVID-19.

A raíz de esto, 4 estudios confirman la relación entre mayor gravedad de COVID-19 y la aparición de síntomas oculares (17, 30, 33, 36) y otros estudios descartan manifestaciones oculares comunes y específicas en pacientes con COVID-19 no grave (24). Se estableció que la conjuntivitis era una complicación rara y autolimitada en adultos con COVID-19, pero que esta era más frecuente en COVID moderado. (36)

En el análisis realizado por Meduri A. y cols. (30) se evaluaron un total de 29 pacientes, de los cuales siete presentaban enfermedad grave por SARS-CoV-2, mientras que 22 tenían enfermedad moderada. La duración media de la enfermedad fue de $17,4 \pm 12,1$ días. Entre los pacientes con manifestaciones oculares (17 pacientes) destacó la presencia de 11 pacientes con blefaritis y 7 con hiperemia. Con estos datos, el estudio permitió establecer la existencia de una relación entre hiperemia conjuntival y gravedad de la enfermedad ($p_s = 0,55$; $p = 0,002$), así como entre la aparición de blefaritis y duración de la infección por COVID-19 ($p_s = -0,54$; $p = 0,003$) (30).

3.4.3.2 ESTUDIOS QUE DESCARTAN CAUSALIDAD

A diferencia de los estudios que sí establecían causalidad entre la aparición de síntomas oftalmológicos y la infección por SARS-CoV-2, dentro de nuestra revisión también encontramos artículos que descartan esta causalidad de forma tajante (24, 27, 32, 37).

El análisis univariado realizado por Feng Y. y cols. mostró que la edad, el sexo, los antecedentes oculares, la fiebre, la ventilación mecánica y el aumento de los marcadores inflamatorios no se asociaron significativamente con la presencia o desarrollo de síntomas oculares. Los factores asociados con la enfermedad sistémica grave por COVID-19 no guardaban relación con el desarrollo de anomalías oculares (37).

A diferencia del anterior, el estudio realizado por Kumar KK. y cols. no descarta completamente la causalidad, pero concluye que las manifestaciones oftálmicas en el espectro por SARS-CoV- 2 son tan poco comunes que no considera una causalidad significativa la establecida entre las manifestaciones y la infección (27).

Finalmente, en contraposición a los estudios que determinaban la aparición de manifestaciones retinianas como consecuencia de la infección y nombrados en el apartado 3.4.1, dentro de nuestra revisión encontramos un estudio que descarta de forma rotunda la presencia de alteraciones retinianas como consecuencia de la infección por COVID-19 (32).

3.4.4 MANIFESTACIONES OCULARES EN NIÑOS

Tres artículos analizaban la afectación ocular en niños en contacto con la infección por SARS-CoV-2 (35, 38, 41).

En un primer artículo se llevó a cabo un estudio transversal en el que se analizaron 15 recién nacidos de 10 madres infectadas por COVID-19 (35). Todos ellos presentaron manifestaciones oculares, siendo las más frecuentes el edema periorbitario y la conjuntivitis hemorrágica. Además, el 53% presentaba hallazgos en la retina. Se concluyó que la presentación más frecuente a esta edad podría explicarse por la superposición de la COVID-19 y las comorbilidades asociadas a la prematuridad (35).

Sin embargo, en otro estudio que también analizaba las manifestaciones oculares en recién nacidos con la infección del SARS-CoV-2, ninguno de los 6 niños estudiados presentó anomalías oculares (41).

Por último, el estudio con mayor número de individuos analizados fue el realizado por Valente P. y cols. (38). En él se incluyeron 27 pacientes pediátricos, de los cuales, solo 4 mostraban manifestaciones oculares. La sintomatología fue común en los cuatro, todos presentaban una conjuntivitis viral leve. En esta cohorte se determinó que las manifestaciones oculares de la COVID-19 parecían tener un curso clínico más leve en los pacientes pediátricos en comparación con las manifestaciones oculares de los adultos (38).

3.5 CALIDAD DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

La calidad de los estudios se resume en la Tabla 4 mediante la metodología de Kmet y cols. (2004). Aplicando la lista de verificación y siguiendo los criterios establecidos en el punto 2.4 del apartado de material y métodos, se obtuvo una puntuación que osciló entre 0,55 (35) y 0,95 (36). Los estudios tuvieron una puntuación media de 0,78.

La principal limitación fue el tamaño de la muestra ya que algunos estudios como es el caso de los que incluían pacientes pediátricos (35, 38, 41) o estudios que analizaban las alteraciones de la retina, como el de Reinhold A. y cols. (44), tienen un tamaño muestral muy pequeño.

4. DISCUSIÓN

Debido a que la pandemia de la COVID-19 ha sido un tema que durante un largo periodo de tiempo ha estado muy presente en todo el mundo, también han sido gran cantidad los estudios que han analizado las características y repercusiones de la infección por SARS-CoV-2. Es por ello, que se pueden encontrar varias revisiones sistemáticas, que al igual que esta, analizan si existe y en qué proporción hay causalidad entre las manifestaciones oftalmológicas y la infección por este virus.

El ojo puede suponer una vía de entrada para la infección por coronavirus y; por ello, aparecen numerosos estudios que han analizado esta vía de entrada y si provoca algún tipo de alteración en la estructura y funcionalidad del ojo.

En esta revisión sistemática, analizando a los 13.030 sujetos como un grupo común, se obtuvo que, del total, el 7,84% presentaban manifestaciones oculares en presencia de la infección por COVID-19.

Sin embargo, esta cifra aumentaba hasta el 20,76% de las personas con infección si se mediaba el porcentaje de afectación ocular de cada estudio por separado (eliminando aquellos estudios con un número de individuos analizados menor a 20 para no desvirtuar el porcentaje real de pacientes con afectación ocular).

En la revisión sistemática llevada a cabo por Aggarwal K. y *cols.* el porcentaje medio de los individuos con afectación oftalmológica de todos los estudios que analizaron fue del 11,64%, un poco superior al 7,84% obtenido en nuestra revisión (46).

Otra revisión sistemática presentaba un porcentaje similar de afectación ocular: 11, 03% (18). Esta revisión además afirmaba que los resultados sugerían que aproximadamente uno de cada diez pacientes con COVID-19 tenía al menos un síntoma ocular (18).

Sin embargo, ambas revisiones sistemáticas presentaban un número menor de pacientes analizados en comparación con nuestro trabajo. Así, la primera revisión citada incluía a 2.347 pacientes (46), en la segunda revisión el número de pacientes era mayor: 8.219; pero ninguna alcanzaba la cifra de pacientes analizados en nuestra revisión (13.030 pacientes).

Varias revisiones sistemáticas incluían un intervalo de prevalencia de las manifestaciones oculares en pacientes con COVID-19, como en el caso de la revisión llevada a cabo por Cheong KX. y *cols.* en el que presentaba un intervalo de prevalencia entre el 0% y el 31,58% de los pacientes (47). Como se puede ver en la Tabla 4, el intervalo del porcentaje de presentación en los estudios analizados en esta revisión oscila entre el 0% y el 100%,

pero es cierto que estos estudios presentan gran limitación en cuanto al número de pacientes estudiados.

Teniendo en cuenta este dato, si eliminamos del análisis estos estudios con datos extremos (35, 41, 44), el intervalo de porcentaje de pacientes con afectación ocular de nuestra revisión oscilaría entre el 0,72% y el 38,43%. Este intervalo sería bastante similar al presentado por la revisión de Cheong KX. *y cols.* (47).

Al igual que en nuestros resultados, donde el 75% de los estudios analizados determinaban que la inmensa mayoría de pacientes infectados por COVID-19 que presentan afectación ocular tenían sintomatología asociada a la conjuntivitis, el resto de las revisiones analizadas (18, 46-49) también confirmarían este dato.

El metaanálisis de Al-Namaeh M. *y cols.* se centró exclusivamente en la relación entre la conjuntivitis y la infección por la COVID-19, determinando firmemente que la conjuntivitis era la manifestación más común en los pacientes adultos con afectación ocular por infección del SARS-CoV-2 (48).

La variabilidad de los resultados la encontramos en relación con el síntoma más común de los pacientes que presentan esta sintomatología de conjuntivitis. En nuestra revisión sistemática el síntoma que presentaban en mayor proporción los pacientes en la mayor parte de los estudios (37,5% de los estudios) fue la hiperemia conjuntival.

En otras revisiones sistemáticas, por el contrario, el principal síntoma asociado a la conjuntivitis que manifestaban los pacientes era el dolor ocular en el caso concreto de la revisión llevada a cabo por Aggarwal K. *y cols.* (31,2%), seguido por la secreción ocular (19,2%) (46).

Nasiri N. *y cols.*, tras el análisis de 16 estudios, concluyeron que el síntoma principal asociado a la conjuntivitis que presentaban los pacientes era el ojo seco y la sensación de cuerpo extraño (16%) (18). En nuestra revisión solo hubo un estudio de los 24 analizados en el que el síntoma principal de los pacientes con afectación fuera la sensación de cuerpo extraño (33). Sí es cierto que esta sensación de cuerpo extraño podía aparecer en el resto de los pacientes de los diferentes estudios pero no como el síntoma más prevalente.

Por último, 13 de los 24 estudios en la revisión sistemática realizada confirmaban la causalidad entre las manifestaciones oculares y la infección por SARS-CoV-12, más de un 50% de todos los artículos analizados (50,42%).

Cierto es, que al igual que en otras revisiones sistemáticas o metaanálisis analizados, existía una gran heterogeneidad entre los estudios presentando intervalos de presentación de manifestaciones oculares muy amplios y con limitaciones. Estas limitaciones eran debidas en ocasiones al bajo número de sujetos incluidos en los estudios o simplemente por no indicar en los mismos de forma adecuada el número de pacientes exactos con cada síntoma específico y determinar si este era realmente debido a la infección por COVID-19 o por los sistemas de defensa del organismo sobre cualquier infección.

Esta heterogeneidad es apoyada por revisiones como la de Aggarwal K. *y cols.* (46) o Al-Namaeh M. *y cols.* (48).

Sí parece establecerse una relación de causalidad entre la aparición de manifestaciones oftalmológicas y la gravedad de la infección tal y como hemos indicado en el análisis de diversos estudios que promueven esta idea, pero bien es cierto que tal y como propone la revisión sistemática de Cheong KX. *y cols.* (47), se necesitan más estudios que amplíen esta información y; sobre todo, que presenten datos completos para evaluar el papel, de forma más o menos consensuada, de la infección por COVID-19 en la aparición de manifestaciones oftalmológicas.

5. CONCLUSIONES

1. La infección por SARS-CoV-2 provoca manifestaciones oculares en los pacientes que la sufren en un intervalo del 0% al 30%.
2. La sintomatología oftalmológica más común en aquellas personas infectadas por la COVID-19 es la asociada a conjuntivitis.
3. El primer signo de infección de la COVID-19 podría ser una manifestación ocular como inicio de esta, apareciendo después más síntomas o ser el único síntoma presente. El síntoma ocular más común como primer signo de infección es la conjuntivitis.
4. El síntoma más frecuente de aparición asociado a la conjuntivitis es la hiperemia conjuntival, aunque también predominan otros síntomas como la epífora, dolor ocular, secreción conjuntival, quemosis o fotofobia.
5. La proporción de manifestaciones oculares es mayor en aquellos individuos que presentan una infección por COVID-19 más grave.
6. Existe controversia acerca de la afectación retiniana provocada por la infección del SARS-CoV-2. Si aparece afectación de la retina sería derivada de las alteraciones procoagulantes de la enfermedad.
7. La infección por SARS-CoV-2 en los recién nacidos es más leve y; con ello, la proporción y gravedad de manifestaciones oftalmológicas será menor.
8. En una segunda recaída por COVID-19, existe mayor probabilidad de presentar manifestaciones oculares.
9. No hay diferencia por sexos en la afectación ocular por SARS-CoV-2.

6. 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*. 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [citado 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
3. 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. *Int J Infect Dis*. abril de 2020;93:205-7.
4. Khanna RC. Coronavirus and ophthalmology: What do we know and way forward. *Indian J Ophthalmol*. mayo de 2020;68(5):942-4.
5. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirol Carlton Vic*. noviembre de 2003;8 Suppl:S9-14.
6. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1063-77.
7. COVID-19 Data Explorer [Internet]. Our World in Data. [citado 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data-explorer>
8. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). :6.
9. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med*. julio de 2020;59(1):137-40.
10. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom*. 13 de mayo de 2020;10.1111/cxo.13088.
11. Rousseau A, Fenolland JR, Labetoulle M. SARS-CoV-2, COVID-19 et œil : le point sur les données publiées. *J Fr Ophtalmol*. septiembre de 2020;43(7):642-52.
12. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 Entry Factors are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes. *Nat Med*. mayo de 2020;26(5):681-7.
13. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. agosto de 2020;56(2):106024.
14. Li JPO, 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*. marzo de 2020;104(3):297-8.
15. DOUGLAS KAA, DOUGLAS VP, MOSCHOS MM. Ocular Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Critical Review of Current Literature. *In Vivo*. 3 de mayo de 2020;34(3 Suppl):1619-28.

16. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 1 de junio de 2020;77(6):683-90.
17. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* mayo de 2020;138(5):575-8.
18. 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.* 20 de enero de 2021;16(1):103-12.
19. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PloS One.* 19 de mayo de 2010;5(5):e10717.
20. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 27 de junio de 2020;395(10242):1973-87.
21. Sim HE, Jeong KD, Hwang JH. Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on the Ophthalmology Department. *J Clin Med.* 20 de marzo de 2022;11(6):1722.
22. Ng XL, Betzler BK, Testi I, Ho SL, Tien M, Ngo WK, et al. Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* :1-9.
23. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* diciembre de 2020;98(8):e951-9.
24. Jiang B, Li SJ, Wang WL, Hu M, He S, Cao J, et al. Ocular manifestations and SARS-CoV-2 detection in tears and conjunctival scrape from non-severe COVID-19 patients. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(8):1133-7.
25. Rodríguez-Ares T, Lamas-Francis D, Treviño M, Navarro D, Cea M, López-Valladares MJ, et al. SARS-CoV-2 in Conjunctiva and Tears and Ocular Symptoms of Patients with COVID-19. *Vis Basel Switz.* 22 de octubre de 2021;5(4):51.
26. Wasfy T, Eldesouky MA, Serag Y, Elbedewy HA. Concurrent and Post COVID-19 Ophthalmological Implications. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2021;15:4467-73.
27. Kumar KK, Sampritha UC, Prakash AA, Adappa K, Chandraprabha S, Neeraja TG, et al. Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum. *Indian J Ophthalmol.* marzo de 2021;69(3):691-4.
28. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol.* 1 de octubre de 2020;138(10):1079-86.

29. Costa ÍF, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, Rocha EM, Jorge R, Bollela VR, et al. Ocular findings among patients surviving COVID-19. *Sci Rep.* 26 de mayo de 2021;11(1):11085.
30. Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, Giuffrida A, Guarneri C, Venanzi Rullo E, et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep.* 19 de noviembre de 2020;10(1):20178.
31. Tohamy D, Sharaf M, Abdelazeem K, Saleh MGA, Rateb MF, Soliman W, et al. Ocular Manifestations of Post-Acute COVID-19 Syndrome, Upper Egypt Early Report. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:1935-44.
32. Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, Visioli G, d’Ettorre G, Mastroianni CM, et al. Retinal involvement and ocular findings in COVID-19 pneumonia patients. *Sci Rep.* 15 de octubre de 2020;10(1):17419.
33. Sarkar D, Soni D, Nagpal A, Khurram F, Karkhur S, Verma V, et al. Ocular manifestations of RT-PCR-confirmed COVID-19 cases in a large database cross-sectional study. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021;6(1):e000775.
34. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* septiembre de 2020;258(9):1959-63.
35. Pérez-Chimal LG, Cuevas GG, Di-Luciano A, Chamartín P, Amadeo G, Martínez-Castellanos MA. Ophthalmic manifestations associated with SARS-CoV-2 in newborn infants: a preliminary report. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* abril de 2021;25(2):102-4.
36. Shen J, Wu J, Yang Y, Wang P, Luo T, Guo Y, et al. The paradoxical problem with COVID-19 ocular infection: Moderate clinical manifestation and potential infection risk. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:1063-71.
37. Feng Y, Park J, Zhou Y, Armenti ST, Musch DC, Mian SI. Ocular Manifestations of Hospitalized COVID-19 Patients in a Tertiary Care Academic Medical Center in the United States: A Cross-Sectional Study. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2021;15:1551-6.
38. Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* agosto de 2020;24(4):212-5.
39. Shaikh N, Al Mahdi H, Pai A, Pathare A, Abujaber AA, Dsliva A, et al. Ocular manifestations of COVID-19: facts and figures from a tertiary care center. *Ann Med.* diciembre de 2022;54(1):310-3.
40. Lee YH, Kim YC, Shin JP. Characteristics of Ocular Manifestations of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Daegu Province, Korea. *J Korean Med Sci.* 7 de septiembre de 2020;35(35):e322.

41. Kiappe OP, Santos da Cruz NF, Rosa PAC, Arrais L, Bueno de Moraes NS. Ocular Assessments of a Series of Newborns Gestationally Exposed to Maternal COVID-19 Infection. *JAMA Ophthalmol.* 1 de julio de 2021;139(7):777-80.
42. 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 Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2022;31(1):66-73.
43. Sehgal G, Bal P, Bal B, Chopra R. Pattern of ocular manifestations and the prevalence of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 in tears of hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *Taiwan J Ophthalmol.* diciembre de 2021;11(4):380-5.
44. Reinhold A, Tzankov A, Matter MS, Mihic-Probst D, Scholl HPN, Meyer P. Ocular Pathology and Occasionally Detectable Intraocular Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 RNA in Five Fatal Coronavirus Disease-19 Cases. *Ophthalmic Res.* 2021;64(5):785-92.
45. Riotto E, Mégevand V, Mégevand A, Marti C, Pugin J, Stangos AN, et al. Retinal Manifestations in Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 25 de marzo de 2022;11(7):1828.
46. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2020;15(11):e0241661.
47. Cheong KX. Systematic Review of Ocular Involvement of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019. *Curr Ophthalmol Rep.* 2020;8(4):185-94.
48. Al-Namaeh M. COVID-19 and conjunctivitis: a meta-analysis. *Ther Adv Ophthalmol.* diciembre de 2021;13:25158414211003370.
49. Zhong Y, Wang K, Zhu Y, Lyu D, Yu Y, Li S, et al. Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* diciembre de 2021;44:102191.

ANEXOS

Primer autor y año de publicación	N de sujetos	Sexo (F/M)	Edad (años)	Gravedad de la infección por COVID-19			Análisis de antecedentes oftalmológicos	Manifestaciones oculares/oftalmológicas	Score de calidad
				Leve	Moderado	Severo			
Chen L. y cols. 2020 (23)	535	F: 255 (50,2%) M: 280 (49,8%)	(15-65) Mediana: 44	-	-	-	NO	27 (5,04%)	0,74
Wu P. y cols. 2020 (17)	38	F: 13 (34,2%) M: 25 (65,8%)	Media: 65,8 ± 16,6	2/12*	4/12*	6/12*	NO	12 (31,58%)	0,81
Jiang B. y cols. 2021 (24)	255	F: 140 (54,9%) M: 115 (45,1%)	Media: 49,4 ± 12,7	-	-	-	NO	13 (5,09%)	0,77
Rodríguez-Ares T. y cols. 2021 (25)	56	F: 24 M: 32	Media: 69	5	30 9/17*	21 8/17*	SÍ	17 (30,36%)	0,82
Wasfy T. y cols. 2021 (26)	425	F: 209 M: 216	Media: 41,73 ± 13,59	-	-	-	SÍ	131 (30,08%)	0,82
Kumar KK. Y cols. 2021 (27)	2.742	F: 1281 (46,72%) M: 1461 (53,28%)	Media: 39,46 ± 17,63	-	-	-	SÍ	20 (0,72%)	0,88
Ma N. y cols. 2020 (28)	216	-	Mediana: 7,25 (2,6-11,6)	-	-	-	SÍ	49 (22,69%)	0,71
Costa ÍF. y cols. 2021 (29)	64	F: 31 M: 33	(44,5-57,9)		7	57	SÍ	20 (31,25%)	0,83

Meduri A. y cols. 2020 (30)	29	F: 14 M: 15	Media: 77,1 ± 12,6 (44 – 92 años)	0	22	7	Sí	10 (34,48%)	0,86
Tohamy D. y cols. 2021 (31)	100 (COVID) 100 (no COVID)	Grupo COVID F: 43 M: 57 Grupo no COVID F: 49 M: 51	Media (COVID): 55,5 ± 6,2 Media (no COVID): 56,5 ± 5,8	-	-	-	Sí	13 (13%) (COVID) 2 (2%) (no COVID)	0,65
Pirraglia MP. y cols. 2020 (32)	43	F: 18 M: 25	Mediana: 70 (59-78)	0	28	15	Sí	4 (9,30%)	0,86
Sarkar D. y cols. 2021 (33)	1.200 (COVID) 1.200 (no COVID)	-	-	5,3%*	24,6%*	58,8%*	Sí	144 (12%) (COVID) 24 (2%) (no COVID)	0,89
Bostanci Ceran B. y cols. 2020 (34)	93	F: 39 (41,9%) M: 54 (58,1%)	Media: 39,4 ± 21,9 (7-88)	-	-	5	NO	20 (21,51%)	0,82
Pérez-Chimal LG. y cols. 2021 (35)	15	-	Recién nacidos (no específica)	-	-	-	NO	15 (100%)	0,55
Shen J. y cols. 2021 (36)	3.198	F: 1.564 M: 1.634	-	0	1.579 (0,8%)*	1.456 (1,1%)*	Sí	28 (0,88%)	0,95
Feng Y. y cols. 2021 (37)	400	F: 177 (41,7%) M: 233 (58,3%)	Media: 61,7	-	-	-	Sí	38 (9,5%)	0,82

Valente P. y cols. 2020 (38)	27	-	Pediátricos (no específica)	4	-	-	NO	4 (14,81%)	0,64
Shaikh N. y cols. 2022 (39)	500	F: 37 (7,4%) M: 463 (92,6%)	-	-	-	-	SÍ	39 (7,8%)	0,68
Lee YH. y cols. 2020 (40)	103 (71 primoinfección, 32 recaída)	Primoinfección: F: 78 (78,9%) M: 15 (21,1%) Recaída: F: 24 (75%) M: 8 (25%)	Media (primoinfección): 49 ± 18 años Media (recaída): 44 ± 16	-	-	-	SÍ	12 (16,9%) (primoinfección) 10 (31,25%) (recaída)	0,86
Kiappe OP. y cols. 2021 (41)	6	-	Recién nacidos	-	-	-	NO	0 (0%)	0,59
Mocanu V. y cols. 2022 (42)	672	-	-	83	28	10	NO	27 (4,01%)	0,82
Sehgal G. y cols. 2021 (43)	804	F: 134 (43,3%) M: 175 (56,6%)	58,4±1,0	-	259 (33%)*	545 (66,9%)*	SÍ	309 (38,43%)	0,71
Reinhold A. y cols. 2021 (44)	5	F: 1 M: 4	(66-95)	-	-	-	SÍ	4 (80%)	0,67
Riotto E. y cols. 2022 (45)	172	F: 83 M: 89	Media: 55 ± 11,7	-	-	-	SÍ	19 (11,05%)	0,91

Tabla 4. Descripción de los artículos incluidos en la revisión sistemática.

*número o porcentaje de pacientes con manifestaciones oculares que presentan esa gravedad de infección por SARS-CoV-2.

ABREVIATURAS

CoV – *Coronavirus*

SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome*

SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

OMS – *Organización Mundial de la Salud*

WHO – *World Health Organization*

ACE2 - *Enzima Convertidora de Angiotensina-2*

TMPRSS2 - *Transmembrane Serine Protease 2*

AMN - *Acute Macular Neuroretinopathy*

MEWDS – *Multiple Evanescent White Dot Syndrome*

VKH – *Vogt-Koyanagi-Harada*

AION – *Anterior Ischemic Optic Neuropathy*

CSCR – *Central Serous Chorioretinopathy*

CWS – *Cotton Wool Spots*