



IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA COVID-19 EN EL SISTEMA VISUAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autores: Wendy López Fernández¹, Niurka López Dorta².

¹ Estudiante de Medicina de 5to año. Alumna ayudante de Oftalmología. Facultad de Ciencias Médicas Enrique Cabrera, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3916-0426>.

² Doctora en Medicina, Especialista de I grado en Medicina General Integral y en Oftalmología. Profesora asistente. Hospital General Docente "Enrique Cabrera", Facultad de Ciencias Médicas Enrique Cabrera, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4172-2793>.

Autor para la correspondencia: wlopezfdez@gmail.com.

Conflicto de intereses: No existen

RESUMEN:

Introducción: Los coronavirus son capaces de producir manifestaciones oculares. La posibilidad de que la COVID-19 tenga implicaciones oculares no se puede ignorar. **Objetivos:** Describir las implicaciones fisiopatológicas y clínicas de la COVID-19 en el sistema visual. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada utilizando distintas bases de datos. Se seleccionaron 28 artículos de alcance nacional e internacional. **Desarrollo:** El SARS-COV-2 interactúa con el receptor, conocido como enzima convertidora de angiotensina 2, que se expresa en varias estructuras oculares. Existe riesgo de transmisión visual por contacto cercano con los pacientes, aunque el mecanismo es incierto. Las manifestaciones oculares de los pacientes con COVID-19, como conjuntivitis, pueden ocurrir unas pocas horas o días antes de la aparición de los signos sistémicos. También existen algunos fármacos que se utilizan para el tratamiento de la COVID-19 que producen reacciones adversas oculares. **Conclusiones:** De manera general, se aconseja el uso de equipos de protección ocular en la atención médica. Las manifestaciones oculares de la COVID-19 no se encuentran entre los síntomas más frecuentes, pero tenerlas presente podría mejorar el diagnóstico clínico de la enfermedad.



Palabras clave: Manifestaciones oculares, Fisiopatología, Coronavirus, Efectos colaterales y Reacciones adversas relacionados con medicamentos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 o *CoronaVirus Disease 2019* (COVID-19), está causada por el coronavirus 2 del Síndrome de distrés respiratorio del adulto o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) perteneciente a la familia de coronavirus. Se originó en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), en diciembre de 2019. El periodo de incubación oscila entre 1 y 15 días, incluso hasta 28 días, como promedio 5 días. Alrededor de un 80% de los pacientes desarrolla un cuadro paucisintomático, o incluso asintomático. Tiene una tasa de mortalidad de hasta un 10%. Se transmite de persona a persona principalmente a través de secreciones respiratorias mediante aerosoles (microgotas de *Flügge*), y contacto con objetos contaminados.¹⁻⁴

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente esta enfermedad como una nueva pandemia. En el mundo, hasta el 29 de julio de 2021 se reportaron 190 países y 32 territorios con casos de COVID-19, ascendió a más de 187 millones los casos confirmados, más de 14 millones casos activos y más de 4 millones fallecidos. En la región de las Américas se reportó el 39,35% del total de casos reportados en el mundo con una letalidad de 2,61%, y las cifras siguen aumentando todos los días. En Cuba, el primer caso se notificó el 6 de marzo de 2020, y hasta el 29 de julio de 2021 se habían acumulado 375 721 muestras positivas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés).⁵⁻⁸

Los síntomas de la COVID-19 se actualizan constantemente, y se llevan a cabo múltiples investigaciones y estudios para poder desarrollar el tratamiento adecuado, así como conseguir una manera de prevenir más contagios. Entre los campos de investigación se encuentran las afecciones visuales por la COVID-19 y sus secuelas. Las afecciones visuales han sido claves en otras ocasiones para identificar nuevas enfermedades tal es el caso del 2004 cuando se identificó el coronavirus humano NL63 (HCoV-NL63).^{7,9,10}

Los investigadores afirman que no se puede ignorar la posibilidad de que SARS-CoV-2 tenga implicaciones oculares, ya que en los ejemplos de animales se han



hecho presentes. Señalan que, los coronavirus son capaces de producir un amplio espectro de manifestaciones oculares desde patologías del segmento anterior como la conjuntivitis y la uveítis anterior hasta afecciones que amenazan la vista como la retinitis y la neuritis óptica. Además, advierten que los coronavirus pueden desarrollar mutaciones in vivo que alteran drásticamente las manifestaciones de la enfermedad.^{7,9,10}

El objetivo de este trabajo fue describir las implicaciones fisiopatológicas y clínicas de la COVID-19 en el sistema visual.

MÉTODOS

Se realizó desde el punto de vista metodológico, una búsqueda bibliográfica actualizada utilizando distintas bases de datos. Para la búsqueda de información se aplicó el modelo Big 6,¹⁰ desarrollado por *Mike Eisenberg* y *Bob Berkoeitz*, que se define como un proceso sistemático de solución de problemas de información apoyada en el pensamiento crítico. La revisión bibliográfica incluyó las siguientes publicaciones electrónicas: cartas al editor, casos clínicos, revisiones bibliográficas y estudios clínicos. Los artículos fueron consultados en idiomas español, portugués e inglés, disponible en textos completos. Las fuentes se obtuvieron a partir de una la estrategia de búsqueda, selección y manipulación de la información en las bases de datos PubMed, Lilacs, y Google Académico hasta el 17 de julio de 2021, mediante los descriptores: Manifestaciones oculares, fisiopatología, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, coronavirus, COVID-19, y SARS-CoV-2. De un total de 83 artículos, se seleccionaron 28 trabajos de alcance nacional e internacional, principalmente de los últimos 5 años.

DESARROLLO

I. Implicaciones fisiopatológicas de la COVID-19 en el sistema visual:

Aspectos estructurales del virus. El SARS-CoV-2 tiene como genoma una molécula de ácido ribonucleico (ARN), es un virus monocatenario encapsulado que tiene una glicoproteína espiga, que interactúa con un dominio de unión al receptor conocido como enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). Este receptor se expresa en las membranas de muchas células del cuerpo, incluyendo



los sistemas respiratorio, renal e intestinal. En el ojo, este receptor se expresa en córnea, epitelio conjuntival, humor acuoso, cuerpo ciliar, nervio óptico, coroides, retina y epitelio pigmentario retiniano vascularizado. Así, el descubrimiento del SARS-CoV-2 en las lágrimas o conjuntiva no es sorprendente. Es muy virulento y se detecta mediante PCR, con el uso de la enzima retro transcriptasa, también es posible por medio de pruebas que revelan los antígenos del virus y los anticuerpos que el enfermo genera contra el virus.¹²

El virus en las estructuras oculares. La presencia del SARS-CoV-2 se manifiesta en muestras conjuntivales y en lágrimas de pacientes con COVID-19, por lo que se sugiere que es posible su transmisión por las secreciones oculares y que los ojos se pueden contagiar por el contacto de la conjuntiva con aerosoles o con las manos infectadas. Aunque, en el cultivo viral y PCR en muestras de tejido lagrimal no se confirma el SARS-CoV-2, ni se sabe qué cantidad de virus se requiere en la superficie ocular para que se produzca la infección.^{1, 13-15}

Existen teorías de cómo el virus puede detectarse en las lágrimas, pero no hay estudios que demuestren la verdadera ruta ni por qué muchas de las muestras de PCR tomadas en exudados oculares son negativas en pacientes confirmados de SARS-CoV-2. La baja sensibilidad de la PCR en la lágrima puede deberse a varios factores: 1) un periodo ventana corto porque el virus se “lava” rápidamente hacia la fosa nasal; 2) una menor carga viral y por lo tanto menor capacidad de obtener una muestra representativa, a diferencia del exudado nasofaríngeo; 3) toma de muestra en diferentes horas del día; 4) empleo de diferentes métodos diagnósticos con diferentes sensibilidades y especificidades.¹⁶

Efectos oculares del virus. Se señala que la afección ocular puede aparecer de manera tardía, pero ocasionalmente los síntomas oculares pueden ser los primeros. A pesar de la inconsistencia de la relación entre los síntomas sistémicos y oculares, la positividad de las muestras oculares y el tiempo de evolución de la enfermedad indican la relevante posibilidad de contagio a través de la mucosa ocular.¹³⁻¹⁵

Entre las diferentes teorías que tratan de explicar los efectos de la COVID-19 en la visión, se encuentran las siguientes:



- Lesión directa de las estructuras oculares, el SARS-CoV2 penetra a la célula del huésped por la unión de la proteína espiga a la ECA-2 presente en las estructuras oculares, lo que genera una respuesta inflamatoria de las mismas;
- Lesión indirecta de las estructuras oculares, en la COVID-19 se produce una liberación de citoquinas proinflamatorias debido a una respuesta inflamatoria sistémica aguda que causa inflamación ocular con la aparición de hiperemia conjuntival y conjuntivitis no vírica; también se plantea la lesión ocular por diseminación hematógica con infección en el conducto y la glándula lagrimal, así como las reacciones adversas oculares por la administración de fármacos para el tratamiento de la enfermedad.^{1,17,18}

Vías de transmisión visual. La transmisión del virus a través de la superficie ocular es factible ya que se trata de un microambiente expuesto y conectado con la vía respiratoria a través del conducto nasolacrimal. Es probable que el SARS-CoV-2 tenga una replicación conjuntival baja. Sin embargo, es posible que el virus infecte la conjuntiva a través de receptores aún no identificados. Además, la inoculación del SARS-CoV-2 puede ocurrir a través de desgarros infectados que transportan el virus a través del conducto nasolagrimal hacia la nasofaringe. El drenaje linfático de la mucosa ocular es el mismo que el de la fosa nasal y la nasofaringe.^{16,19}

Desde el punto de vista experimental y evaluando distintas vías de transmisión, se inoculó el SARS-CoV-2 en monos *Rhesus macacus* y estos desarrollaron neumonía intersticial leve. La carga viral fue detectable en los hisopos conjuntivales al día siguiente de la inoculación, y además en varios tejidos asociados al sistema nasolagrimal, especialmente en la conjuntiva, la glándula lagrimal, la cavidad nasal y la garganta, que dibujó el contorno del puente anatómico entre los tejidos oculares y respiratorios.¹³

Aun cuando los resultados de los estudios sobre la transmisión por el sistema visual del SARS-CoV-2 no son todos consistentes, la propagación de la COVID-19 cuando no se utiliza protección ocular o por la manipulación de los ojos sin las manos limpias se reconoce como un riesgo para la población como para el personal cuya labor es cercana a los pacientes. De manera general, es esencial que los proveedores de atención médica se protejan los ojos contra el SARS-CoV-2, y se aconseja emplear gafas protectoras en la práctica clínica.



El virus puede estar presente en secreciones lagrimales y conjuntivales, requiriendo la máxima atención. La transmisión del SARS-CoV-2 por lagrimeo no es improbable, y el ojo puede ser una forma de ingresar la infección al cuerpo. Es importante entender si la COVID-19 podría propagarse a través de la vía ocular o presentarse como el sitio infectado primario.

I. Implicaciones clínicas de la COVID-19 en el sistema visual:

Manifestaciones oculares. Desde el punto de vista ocular, se han notificado casos de coronavirus que afectan al ojo. Entre los pacientes con COVID-19, un 31,6% tienen alteraciones oculares, y la mayoría de estos pacientes tienen manifestaciones sistémicas más graves o hallazgos anormales en los análisis de sangre. Estos resultados sugieren que los síntomas oculares comúnmente aparecen en pacientes con neumonía grave.^{20,21}

En un estudio, mediante análisis univariado, los pacientes con síntomas oculares tenían más probabilidades de tener recuentos más altos de glóbulos blancos y neutrófilos y mayores niveles de procalcitonina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa que los pacientes sin síntomas oculares, lo cual evidenció mayor gravedad del cuadro.¹³

Entre las manifestaciones oculares de la COVID-19 se encuentran las siguientes:

- Síntomas y signos oculares asociado con la COVID-19: ojos secos o sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento, lagrimeo, picazón, dolor ocular, secreción, visión borrosa o disminución de la visión, fotofobia, quemosis, irritación, sensación arenosa, sensación de ardor, edema del párpado, hemorragia subconjuntival, infiltrados subepiteliales;
- Enfermedades oculares asociada a la COVID-19: conjuntivitis, queratitis, episcleritis, queratoconjuntivitis, pingueculitis, orzuelo, neuropatía óptica isquémica posterior. Se han descrito series de casos de parálisis oculomotoras (POM) y posible retinopatía.^{16,22}

Chen et al.²³, investigaron las manifestaciones oculares en 535 pacientes con la COVID-19 en Wuhan. Un 5,0% presentó conjuntivitis y la duración media de la congestión conjuntival fue de 5,9 días. Otros síntomas oculares incluyeron el aumento de la secreción conjuntival, dolor ocular, fotofobia, ojo seco y lagrimeo. Los autores plantearon que la congestión conjuntival es una de las



manifestaciones oculares relacionadas con la COVID-19, que podría ocurrir entre los síntomas iniciales; el contacto frecuente mano-ojo puede ser el factor de riesgo de congestión conjuntival en pacientes con COVID-19.²³

Después de la aparición de la COVID-19, los estudios sugieren una condición degradada de la superficie ocular. Se especula que el microambiente de la superficie ocular y la estabilidad de la película lagrimal podrían verse afectados negativamente por una serie de factores, incluida una reacción sistémica generalizada del sistema inmunitario a la infección respiratoria por el virus del SARS-CoV-2, la infección secundaria por otros patógenos oculares oportunistas y la infección de los tejidos oculares por el virus del SARS-CoV-2.²⁴

Síndrome de ojo seco. Entre los pacientes con COVID-19 con manifestaciones oculares, la sensación de ojo seco o cuerpo extraño es el síntoma ocular notificado más común (16,0%), seguido de enrojecimiento (13,3%) y lagrimeo (12,8%). El mecanismo de la sensación de ojo seco o cuerpo extraño no está claro en pacientes con COVID-19 y puede no estar directamente asociado con el SARS-CoV-2. De hecho, la aparición de ojo seco durante la epidemia de COVID-19 podría deberse al uso de máscaras faciales y a la dirección de la corriente de aire espiratorio hacia los ojos, especialmente cuando las máscaras están sueltas contra la cara y la nariz. La corriente de aire contra la superficie ocular provoca una evaporación acelerada de la lágrima y puede crear síntomas de ojo seco.²²

En personas con ojo seco preexistente o película lagrimal de mala calidad, los síntomas pueden ser más comunes y prominentes. La limitación del acceso a agentes lubricantes por temor a la contaminación de las manos y los envases de medicamentos también deteriora las manifestaciones del ojo seco. Además, desde el comienzo de la pandemia, las personas pasan más tiempo mirando pantallas que pueden exacerbar la sensación de ojo seco. Mientras se observa la pantalla, la velocidad y la intensidad de los parpadeos disminuyen significativamente, lo que exacerba los síntomas del ojo seco. La pérdida de visitas de seguimiento y la reducción de la búsqueda de atención en pacientes con enfermedad previa del ojo seco podrían ser otros factores que pueden haber contribuido al aumento de los síntomas del ojo seco durante la pandemia.^{22,25,26}

Conjuntivitis. La enfermedad ocular más prevalente, entre los pacientes con COVID-19, es la conjuntivitis (88,8%). Los estudios sugieren que el SARS-CoV-2



puede causar conjuntivitis, ya sea como un signo temprano de enfermedad o durante la hospitalización por enfermedad grave, con una prevalencia que varía de 0,8 a 31,6% de los pacientes. La conjuntivitis se diagnóstica en numerosos casos, y podría representar una presentación temprana de la COVID-19. Incluso se ha documentado que es un síntoma de presentación de pacientes infectados con SARS-CoV-2. También se informa que el SARS-CoV-2 es capaz de causar conjuntivitis en la fase media de la enfermedad. En un reporte de caso, el paciente desarrolló conjuntivitis 13 días después del inicio de la enfermedad, y fue de destacar que las muestras de hisopo conjuntival permanecieron positivas para SARS-CoV-2 hasta 17 días después del inicio de la conjuntivitis.^{4,22,27,28}

La queratoconjuntivitis puede ser el primer síntoma en pacientes infectados. Se reporta un caso de queratoconjuntivitis con hallazgos corneales evolutivos a través de visitas posteriores. Los hallazgos corneales incluyeron infiltrado subepitelial, defecto epitelial y pseudodendrita. La aparición del defecto epitelial varió de una visita a la siguiente, incluso apareció como una pseudodendrita, posiblemente a partir de un defecto epitelial cicatrizante o un infiltrado progresivo.^{4,29}

Alteraciones retinianas. Los datos sobre las manifestaciones intraoculares del SARS-CoV-2 en humanos son escasos, aunque los estudios observacionales y experimentales en animales han demostrado la participación del segmento posterior. En un estudio de 12 pacientes se ilustró la presencia de lesiones hiperreflectantes en la capa de células ganglionares y también en las capas plexiformes internas (cerca del haz papilomacular). Además, algunos de los pacientes tenían características sugestivas de microangiopatía retiniana.⁴

Hay evidencia de que existe una mayor concentración de ECA-2 en el epitelio pigmentario de la retina y retina neurosensorial que en las células conjuntivales y corneales. Sin embargo, se ha cuestionado la retinopatía por SARS-CoV-2. Aunque, en estudios experimentales con modelos animales de infección por coronavirus, se han observado alteraciones retinianas como vasculitis y degeneraciones. También se han descrito casos de pacientes con COVID-19 y POM. El patrón más repetido es el de una limitación de la abducción, parálisis del VI par craneal (PC), seguido de la afectación incompleta del III PC.¹⁶



Complicaciones oculares en cuidados intensivos. Los pacientes que necesitan soporte respiratorio en una unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen una alta propensión a desarrollar complicaciones oculares. La incidencia de complicaciones relacionadas con los ojos en pacientes de UCI en diferentes estudios varía de 3 a 60%. Las complicaciones oculares más comunes en los pacientes de la UCI son los trastornos de superficie, se reporta que ocurren en hasta el 60% de los pacientes críticos y pueden variar desde irritación conjuntival leve hasta queratitis infecciosa grave. Los pacientes presentan varios factores de riesgo para trastornos de superficie, algunos de los cuales se relacionan con los tratamientos, mientras que otros con el propio ambiente de la UCI.¹⁹

La posibilidad de un aumento del riesgo de padecer neuropatía óptica isquémica por la posición en prono durante el ingreso hospitalario y estancia en UCI de los pacientes con COVID-19. Esta postura mejora la oxigenación arterial hacia áreas dorsales del pulmón no ventiladas pero, debido a la redistribución del flujo, podría favorecer fenómenos isquémicos. Aun así, parece una técnica bastante segura, efectiva y con un bajo índice de complicaciones.¹⁶

En pacientes ventilados mecánicamente, los principales mecanismos de defensa de la superficie ocular están deteriorados. Los relajantes musculares y los agentes sedantes reducen la contracción tónica del *orbicularis oculi*, lo que conduce al lagofthalmos. Además, inhiben el reflejo de parpadeo y el fenómeno de las campanas y reducen la producción de lágrimas. Como resultado, se puede desarrollar una queratopatía de exposición de gravedad variable. Además del daño directo, la queratopatía de exposición también puede conducir a infecciones secundarias, como conjuntivitis y queratitis.¹⁹

La presencia de manifestaciones oculares no se contempla como un indicador pronóstico de la COVID-19, aunque se plantea que su presentación se asocia a mayor posibilidad de que aparezcan complicaciones graves, leucocitosis y neutrofilia, elevación de la procalcitonina. No se encuentran evidencias de la evolución a largo plazo de las manifestaciones oculares que se presentan en pacientes con COVID-19.¹

En general, la baja incidencia de manifestaciones oculares notificadas en pacientes con la COVID-19, y la prioridad del manejo de la enfermedad y la investigación sobre las vías respiratorias u otras complicaciones potencialmente



mortales, pueden desviar la atención de los síntomas y enfermedades oculares. En este sentido, es necesario destacar que en los protocolos de pesquisas en el nivel primario de salud no se destacan las manifestaciones oculares de los pacientes durante la pandemia.

Reacciones adversa oculares a medicamentos. Las implicaciones oculares del tratamiento también se deben tener en cuenta. Algunos de los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la COVID-19 producen reacciones adversas oculares. Los antimaláricos, cloroquina e hidroxiclороquina, causan disfunción del cuerpo ciliar, catarata subcapsular posterior, depósitos corneales y retinopatía. Los síntomas oculares de la retinopatía incluyen pérdida borrosa y parcial de la visión central, visión lateral y, en la etapa posterior, visión nocturna. Los síntomas de los depósitos corneales incluyen halos y reflejos. La cloroquina y la hidroxiclороquina solo causarían toxicidad ocular con dosis altas y tratamientos prolongados. Sin embargo, las dosis propuestas para tratar la COVID-19 son 45 veces más altas y esto se debe considerar durante el tratamiento y se debe investigar la implicación ocular. Es importante analizar el fondo ocular antes, durante y después del tratamiento.^{1,13,29}

En otros fármacos como antivirales, oseltamivir, se ha reportado la posible asociación con enoftalmo con su administración en gestantes; lopinavir/ritonavir o kaletra, entre sus efectos adversos sistémicos está un tinte icterico conjuntival por la hepatopatía; ribavirina puede producir conjuntivitis; fingolimod, genera visión borrosa, dolor ocular; y el tocilizumab, anticuerpo contra interleucina 6, produce conjuntivitis.^{1,13,26}

Las reacciones adversas de los medicamentos pueden ser desapercibidas, aun cuando se presenten, porque no se les presta atención tanto por parte de los profesionales sanitarios como por los pacientes. Por lo cual, es necesario conocer las reacciones adversas que pueden causar los medicamentos que se administran, e identificar los efectos adversos oportunamente, en el caso que nos ocupa las reacciones adversas oculares.

La fisiopatología y el cuadro clínico de la COVID-19 se continúan estudiando, en aras de disminuir o evitar los contagios, y preservar las vidas humanas. La comunidad científica internacional se mantiene realizando exhaustivas investigaciones, a las que debemos prestar atención, así como realizar nuestros



estudios y de manera integradora llegar a controlar la situación epidemiológica que azota a la humanidad.

La limitación del presente trabajo radica en la calidad de las investigaciones consultadas, ya que en su mayoría fueron revisiones bibliográficas y casos clínicos, que están sujetas fundamentalmente por el criterio de selección e interpretación de sus autores.

CONCLUSIONES

El SARS-COV-2 interactúa con el receptor conocido como enzima convertidora de angiotensina 2, que se expresa en córnea, epitelio conjuntival, coroides, retina y epitelio pigmentario retiniano vascularizado, entre otras estructuras oculares. Aunque el mecanismo la transmisión visual es incierto, se aconseja el uso de equipos de protección ocular en la atención médica. Las manifestaciones oculares de la COVID-19 no se encuentran entre los síntomas más frecuentes, pero tenerlas presente podría mejorar el diagnóstico clínico de la enfermedad. También se debe tener presente que algunos fármacos que se utilizan para el tratamiento de la COVID-19 pueden causar reacciones adversas oculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shuman-Betancourt I, Pérez-Mola K. La COVID-19 y sus consecuencias en el sistema ocular. Revista Información Científica de la Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 99(3):284-292. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2978>
2. Fanlo P, Espinosa G, Adánc A, Arnáeza R, Fonollosa A, Herase H, et al. Impacto de la infección por el nuevo coronavirus en los pacientes con uveítis asociada a una enfermedad autoinmune: resultado de la encuesta COVID-19-GEAS pacientes. Arch Soc Esp Oftalmol. [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021]; xxx(xx):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826000/>
3. López-Izquierdo R, del Campo F, Eiros JM. Influencia de PCR SARS-CoV-2 positivas en los ingresos hospitalarios por COVID-19 en un área de salud española. Med Clin (Barc). [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021];



- xxx(xx):1-2. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846240/>
4. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations, Ocular Immunology and Inflammation. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 28(5):726-734. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32543262/>
5. Quijano-Nieto BA, Córdoba-Ortega CM. Pupila tónica después de la infección por COVID-19. Arch Soc Esp Oftalmol. [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021]; xxx(xx):1-3. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7825874/>
6. López-Picazo Ferrer JJ, Vidal-Abarca Gutiérrez I, Beteta-Fernández D, López-Ibáñez M. Influencia del periodo de alarma por la pandemia COVID-19 en la calidad percibida de la atención en urgencias hospitalarias. Journal of Healthcare Quality Research [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021]; 36:19-26. Disponible en:
<https://medes.com/publication/158869>
7. Zaben A. El COVID-19 y sus consecuencias en la salud visual. Optometría Clínica Salud Pública. . [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 1-3. Disponible en: <https://optometristas.org/noticias/el-covid-19-y-sus-consecuencias-en-la-salud-visual>
8. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Parte de cierre del día 4 de mayo a las 12 de la noche. [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021]. Disponible en:
<https://telegra.ph/Parte-de-cierre-del-d%C3%ADa-29-d-julio-a-las-12-de-la-noche-07-30-2>
9. Hua-Tao X, Shi-Yun J, Kang-Kang X, Xin L, Bing X, Lin W, et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. Eye and Vision (2020) 7:23. Xie et al. Eye and Vision. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 7:23. Disponible en:
<https://eandv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40662-020-00189-0>
10. Shemer S, Einan-Lifshitz A, Itah A, Dubinsky-Pertzov B, Pras E, Hecht I. Ocular involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical and molecular analysis. Int Ophthalmol. [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021];



- 41:433–440. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489575/>
11. Manzo L, Alfonso IR, Armenteros I, Farías VM, Rodríguez AR. Big 6™: un modelo para la búsqueda y organización de la información. Estudio de un caso. Las competencias docentes en las carreras de medicina. ACIMED [Internet]. 2006 [citado 10/8/2021]; 14(3):[aprox. 34p]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol14_3_06/aci03306.htm
 12. Joseph J. Commentary: Exploring the transmission of COVID-19 through the ocular surface. Indian Journal of Ophthalmology [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 68(6): 1018-1019. Disponible en: https://journals.lww.com/ijo/Fulltext/2020/68060/Commentary__Exploring_the_transmission_of_COVID_19.16.aspx
 13. Casanueva-Cabeza HC, Méndez-Sánchez TJ, González-Blanco Y, Naranjo-Fernández RM, Sibello-Deustua S. SARS-COV-2 y su relación con el sistema visual. Revista Cubana de Oftalmología. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 33(2):e956. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>
 14. Shen I, Agrawal R. The paradoxical problem with COVID-19 ocular infection: Moderate clinical manifestation and potential infection risk. Computational and Structural Biotechnology Journal. [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021]; 19: 1063–1071. Disponible en: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-1056515>
 15. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. The Journal of Emergency Medicine. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 59(1):137–140. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456959/>
 16. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2: Revisión de la literatura. Arch Soc Esp Oftalmol. [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021]; 96(1):32-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414418/>



17. Zulvikar-Syambani U, Gita-Vita S. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 258:1351–1352. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180670/>
18. Ceran BB, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 258:1959–1963. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274940/>
19. Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassu N, Gambato T, et al. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *Journal of Ophthalmology*. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 4827304: 1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2020/4827304/>
20. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocular Immunology and Inflammation*. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 28(4): 1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103678/>
21. Ping W, Fang D, Chunhua L, Qiang L, Xingguang Q, Liang L, Kaili W. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 138(5):575-578. Disponible en: <https://jamanetwork.com/> on 04/09/2021
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 [citado 10/8/2021]; 16(1):103–112. Disponible en: <https://knepublishing.com/index.php/JOVR>
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* [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276826/>



24. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 98:e649–e655. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336042/>
25. 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. *Scientific Reports.* [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 10:17419. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7566835/>
26. Abrishami M, Tohidinezhad F, Daneshvar R, Omidtabrizi A, Amini M, Sedaghat A, et al. (2020) Ocular Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Northeast of Iran, *Ocular Immunology and Inflammation.* [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 28:5, 739-744. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2020.1773868>
27. Wong R, Wan K, Ko ChN, Lam D. COVID-19: Ocular Manifestations and the APAO Prevention Guidelines for Ophthalmic Practices. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 00(00):1-4. Disponible en: <https://journals.lww.com/apjoo>
28. Biberg-Salum TG, Ceolin-Lyrio AL, Henrique-Canale P. Manifestações oculares da COVID-19: Uma revisão narrativa de literatura. *Research, Society and Development* [Internet]. 2021 [citado 10/8/2021]; 10(6):1-9. Disponible en: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/15979/14354/206095>
29. Nuzzi R, Ludovico Carucci L, Tripoli F. COVID-19 and ocular implications: an update. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* [Internet]. 2020 [citado 10/8/2021]; 10(20):1-8. Disponible en: <https://joi-journal.springeropen.com/articles/10.1186/s12348-020-00212-4>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.