

Conjuntivitis y abordaje oftalmológico en pacientes con COVID-19: revisión sistemática de la literatura

Diana Valeria Rey-Rodríguez

Fernando Godín Estrada

Laura Alejandra Acevedo Espitia

Yury Lady Angarita Contreras

Conjuntivitis y abordaje oftalmológico en pacientes con COVID-19: revisión sistemática de la literatura*

Conjunctivitis and Ophthalmological Approach in Patients with COVID-19: A Systematic Review of the Literature

DIANA V. REY-RODRÍGUEZ**
FERNANDO GODÍN ESTRADA***
LAURA ALEJANDRA ACEVEDO ESPITIA****
YURY LADY ANGARITA CONTRERAS*****

Recibido: 23 de febrero de 2022. Aprobado: 2 de junio de 2022. Publicación final: 1 de junio de 2022


RESUMEN

El objetivo del presente estudio es informar la frecuencia y terapéutica utilizada para el tratamiento de los síntomas asociados a conjuntivitis en pacientes confirmados de COVID-19 en la práctica clínica desde la aparición del virus. Como materiales y métodos, se desarrolló un protocolo de revisión sistemática basado en la declaración Prisma. Además, los artículos para revisión fueron identificados con Google Scholar, Medline (Pubmed), Embase y Web of Science. Como resultados, se identificaron 2815 artículos en la búsqueda bibliográfica; y, tras su lectura completa, se seleccionaron 14 que incluían información sobre la frecuencia de síntomas asociados a conjuntivitis en pacientes positivos para COVID-19. 8 reportes de caso, 4 series de caso y 2 estudios transversales fueron analizados, de los cuales 8 (57,14 %) estudios informaron el tratamiento ocular. En conclusión, la frecuencia de conjuntivitis en pacientes positivos de COVID-19 confirmado en la muestra respiratoria y lagrimal, fue de 52/865 (6,01 %), y el compromiso en la córnea se relacionó con queratitis punteada superficial y pseudodendritas solo en 2/865 (0,23 %) pacientes. La experiencia en el abordaje clínico ha tenido lugar con antivirales orales y tópicos (vanciclovir, ganciclovir, ribavirin), lubricantes oculares y antibióticos tópicos (moxifloxacina), con resolución de síntomas y ausencia de complicaciones posteriores.


Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, conjuntivitis, conjuntiva.

* Artículo de revisión.

** Universidad El Bosque. ✉ reydiana@unbosque.edu.co  <https://orcid.org/0000-0003-1106-6235>

*** Universidad El Bosque. ✉ ophthalmoco@gmail.com  <https://orcid.org/0000-0001-8540-5784>

**** Universidad de La Sabana. ✉ laura.acevedo.10.2013@gmail.com  <https://orcid.org/0000-0001-7623-8224>

***** Universidad El Bosque. ✉ angaritayury@unbosque.edu.co  <https://orcid.org/0000-0001-6760-1802>

Cómo citar este artículo: Rey-Rodríguez DV, Godín Estrada F, Acevedo Espitia LA, Angarita Contreras YL. Conjuntivitis y abordaje oftalmológico en pacientes con COVID-19: revisión sistemática de la literatura. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. 2022;20(1): e0003. Disponible en: <https://doi.org/10.19052/sv.vol20.iss1.4>



ABSTRACT

The current study aims to report the frequency and therapy used for treating symptoms associated with conjunctivitis in confirmed COVID-19 patients in clinical practice since the appearance of the virus. As materials and methods, a systematic review protocol was developed based on the Prisma statement. Also, articles for review were identified using Google Scholar, Medline (Pubmed), Embase, and Web of Science. The bibliographic search identified 2815 results. After complete reading, 14 articles were selected since they included information on the frequency of symptoms associated with conjunctivitis in positive patients for COVID-19. 8 case reports, 4 case series, and 2 cross-sectional studies were analyzed, of which 8 (57.14%) studies reported ocular treatment. The frequency of conjunctivitis in confirmed COVID-19-positive patients in respiratory and tear samples was 52/865 (6.01%). In contrast, corneal involvement was related to superficial punctate keratitis and pseudodendrites, only in 2/865 (0.23%) patients. The experience in the clinical approach has been examined with oral and topical antivirals (vanciclovir, ganciclovir, ribavirin), ocular lubricants, and topical antibiotics (moxifloxacin), with the resolution of symptoms and absence of subsequent complications.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, conjunctivitis, conjunctiva.

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa, con tropismo ocular y potencialmente letal (1). Las principales vías de transmisión del virus incluyen la diseminación en el aire, seguida de la inhalación y el contacto directo a través de las secreciones. Se han identificado receptores del virus como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que podría facilitar el ingreso a la piel lipofílica periocular y a la película lagrimal (1, 2). Sin embargo, aún se desconoce si los epitelios conjuntivales expresan ese receptor (3, 4). Se cree que el ingreso del virus a la superficie ocular puede dar origen a infección respiratoria y digestiva. Con todo, el paso opuesto a través de la cavidad nasal y por ende a los conductos lagrimales y la película lagrimal, siguen siendo motivo de investigación (5). Además, se han reportado manifestaciones oculares asociadas a la enfermedad en pacientes con COVID-19, que incluyen quemosis, reacción folicular, epifora, aumento de las secreciones, hiperemia y edema, con diagnósticos asociados a conjuntivitis (5).

Asimismo, se han reportado síntomas oculares relacionados con congestión conjuntival en el 0,8 % de 1099 sujetos de 30 provincias de China (6). En tanto, se ha evidenciado el bajo

riesgo de propagación del SARS-CoV-2 a través de las lágrimas (7). No obstante, la supervivencia del virus podría extenderse en la mucosa de la conjuntiva; por consiguiente, la medida de prevención sigue siendo la protección ocular (8). Cabe señalar que hay similitud genética de más del 80 % entre SARS-CoV y SARS-CoV-2. No obstante, durante el brote de SARS en 2004, algunos estudios informaron la presencia de SARS-CoV en las lágrimas de los pacientes (5).

Además, se ha sugerido la preparación de medicamentos profilácticos en aerosol con la combinación de cloroquina, zinc y azitromicina, para su utilización en parpados y en la superficie ocular, con el fin de inhibir la unión del virus con las superficies especialmente lipofílicas. Sin embargo, a la fecha no hay ensayos clínicos que respalden ese tratamiento, ni que reporten el manejo clínico de la conjuntivitis en pacientes con COVID-19 (1). En consecuencia, el objetivo de esta revisión fue identificar la frecuencia de síntomas asociados a conjuntivitis, y consensuar un tratamiento farmacológico a partir de las experiencias previas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló una revisión de la literatura publicada, con base en información a nivel mundial; recopilación cuya finalidad principal fue la

identificación de información relacionada con la frecuencia y el abordaje clínico de la conjuntivitis en casos positivos por COVID-19, a través de estudios primarios rescatados desde abril de 2020 hasta diciembre de 2021.

BÚSQUEDA DE LITERATURA

La estrategia de búsqueda se construyó a partir de la identificación de palabras claves como “COVID-19” y “conjunc”. Asimismo, se identificaron sinónimos y se combinaron las líneas de búsqueda con operadores booleanos.

Se implementó una búsqueda de literatura en bases de datos de indexación médica como Google Scholar, Medline (Pubmed), Embase y Web of Science, mediante una estrategia de búsqueda. Asimismo, se consultaron las referencias de los artículos seleccionados. No hubo límites en la revisión por idioma o fecha, dada la reciente información con la que se cuenta. Además, los criterios de inclusión de esta revisión fueron estudios observacionales que informaron síntomas oculares en el área conjuntiva en pacientes infectados con COVID-19, mediante la confirmación del virus en la vía respiratoria.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes. Se verificó el contenido de cada artículo con respecto a la disponibilidad de información sobre frecuencia y/o abordaje clínico de síntomas asociados a conjuntivitis en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. Asimismo, se desarrolló un protocolo de revisión sistemática basado en la declaración Prisma (9). Debido a la escasa evidencia, los estudios de todos los tipos fueron incluidos, identificándose mayoritariamente reportes y series de caso. Asimismo, los criterios de exclusión fueron revisiones narrativas que informaron sobre características de la enfermedad, sin datos de pacientes con síntomas asociados a conjuntivitis.

RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda, se recuperaron 2815 artículos, de los cuales 1880 provinieron de Google Scholar, 803 de Medline (Pubmed), 102 de Embase y 30 de Web of Science: tras la lectura de cada texto completo, se seleccionaron 14 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad (figura 1).

Se identificaron 14 estudios en 865 pacientes provenientes de China (10 artículos), Italia (2 artículos), América del Norte (1 artículo) y Argentina (1 artículo). 8 estudios fueron reportes de casos, 4 series de caso y 2 correspondieron a estudios transversales, con tamaños de muestra desde 1 hasta 534.

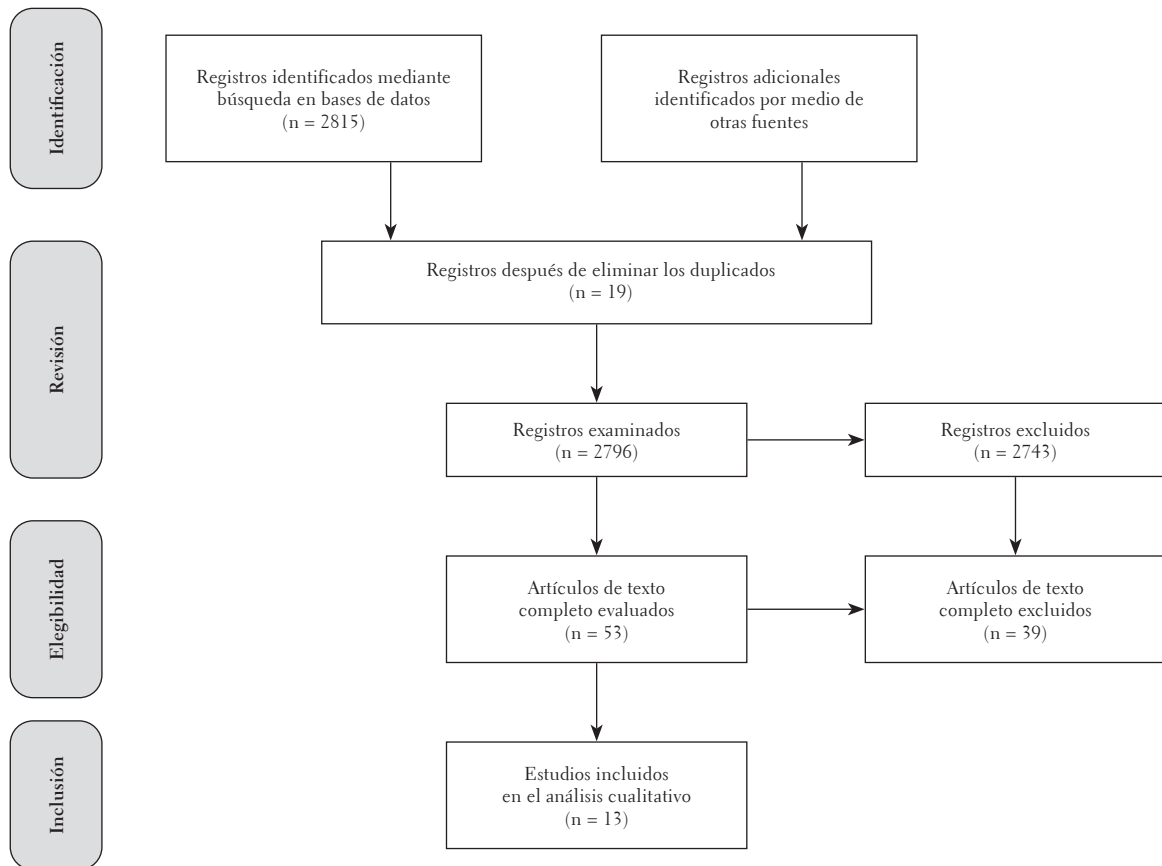
Con respecto a la prueba de confirmación de COVID-19, todos los participantes de los estudios incluidos dieron positivo en la muestra tomada en la vía respiratoria. Sin embargo, solo en 8 (57,14 %) estudios también se confirmó como positiva la prueba en las lágrimas. Los casos positivos confirmados en vías respiratorias y lágrimas para COVID-19, y asociados a síntomas relacionados con conjuntivitis fueron de 52/865 (6,01 %).

Cabe señalar que todos los estudios incluidos reportaron congestión, inyección o enrojecimiento conjuntival, seguidos de la presencia de secreción ocular o lagrimeo en 8 estudios (57,14 %). Asimismo, se identificó quemosis en 3 (21,44 %), y pseudomembranas en 2 (14,28 %) estudios.

Con relación al diagnóstico de conjuntivitis, la clasificación empleada fue de pseudomembranosa, hemorrágica o viral. De los casos estudiados, solo en 2 (14,28 %) los participantes presentaron compromiso en la córnea, con signos relacionados con defectos epiteliales, pseudodendritas o infiltrados corneales.

En el reporte de caso descrito por Cheema y cols., se describe a un paciente con queratoconjuntivitis y síntomas respiratorios leves, sin fiebre,

FIGURA 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos



Fuente: elaboración propia

ojo rojo ni secreción hialina; por consiguiente, puede corresponder a una presentación temprana de COVID-19 (10). Adicionalmente, Scalinci y cols. describen la presentación atípica de 5 pacientes infectados con SARS-COV2; pacientes en los que se considera la conjuntivitis aguda como signo y síntoma principal: en efecto, las gafas y las máscaras son muy recomendadas para trabajadores de la salud (10). Adicionalmente, Daruich y cols. presentan el caso clínico de un paciente con sensación de cuerpo extraño y ojo rojo, edema e hiperemia conjuntival moderada, y, horas después, dolor de cabeza, fiebre, tos y disnea; por consiguiente, se demostró que la conjuntivitis puede inaugurar las manifestaciones clínicas de COVID-19 (10).

Sin embargo, Wilcox y cols. consideran que las manifestaciones oculares, así como la presencia de conjuntivitis de SARS-COV2, otorgan una baja probabilidad para que el virus de una superficie ocular inicie la infección (10). Asimismo, según Hu y cols., el valor del ácido nucleico del virus aún no está claro en las muestras oculares; en consecuencia, se deben seguir ampliando hisopos oculares de pacientes con COVID-19 (10).

En tanto, el diagnóstico de neumonía intersticial con patrones de pavimentación local en pacientes con COVID-19 fue referido en 4 (28,57 %) estudios, y todos ellos incluyeron síntomas relacionados con conjuntivitis viral. Con respecto a la sintomatología, 4 (28,57 %) estudios correspondieron a pacientes asintomáticos en su estado general, y con un único hallazgo clínico de conjuntivitis.

TERAPÉUTICA INFORMADA

8 estudios (57,14 %) informaron el tratamiento ocular para el manejo de la conjuntivitis viral. La primera elección terapéutica en 5 (35,71 %) estudios, fue de antivirales orales y tópicos (vanciclovir, ganciclovir, ribavirin), incluso en los casos en los que la córnea se encontraba sana. En tanto,

3 (21,42 %) estudios recomendaron lagrimas artificiales (hialuronato de sodio), preferiblemente libre de preservantes. Asimismo, el uso profiláctico de antibióticos tópicos (moxifloxacina) fue prescrito en 2 estudios (14,28 %). La resolución de los síntomas en general se dio después de una semana; no se reportaron complicaciones oculares asociadas al cuadro viral (tabla 1).

TABLA 1. Características de los estudios

Autor	Lugar	Participantes	Signos/síntomas sistémicos	Confirmación COVID-19 (Muestra lagrimal/conjuntival)	Casos positivos de COVID-19 en Conjuntiva	Signos/Síntomas Oculares	Compromiso en Cornea	Tratamiento
Willcox, 2020 ²	Wuhan-China	102	Neumonía viral	Si	2	Congestión conjuntival y lagrimeo	No	Ganciclovir tópico
Peng, 2020 ³	China	121	No	Si	1	Lagrimeo, ojo rojo, cuerpo extraño, secreción.	No	No
Hu, 2020 ⁴	China	1	Fiebre, fatiga, tos espanto.	No	1	Obstrucción conducto lagrimal, lagrimeo	No	Arbidol y levofloxacina oral
Wu, 2020 ⁷	China	38	Fiebre, síntomas respiratorios, neumonía.	Si	12	Epifora, secreción, hiperemia conjuntival, quemosis.	No	No
Navel, 2020 ⁸	China	1	Neumonía intersticial con patrones de "pavimentación local".	No	0	Hiperemia conjuntival, secreción, petequias y hemorragias en tarso, filamentos mucosos y pseudomembranas en tarso, foliculos.	Queratitis punteada superficial.	Higiene parpados, lavado con suero fisiológico y lágrimas artificiales.
Scalinci, 2020 ⁹	Italia	5	No	Si	5	Hiperemia conjuntival, quemosis, epifora, secreción y fotofobia.	No	Moxifloxacina QID por 5 días.
Cheema, 2020 ¹⁰	América del Norte	1	Linfoadenpatía cervical.	Si	1	Ojo rojo, fotofobia, dolor ocular y secreción mucosa.	Infiltrados subepiteliales y defectos epiteliales.	Vanciclovir oral 500mg y ocular TID y Moxifloxacina QID.
Wu, 2020 ¹¹	China	1	No	Si	1	Conjuntivitis y dermatitis del párpado	No	Si
Hong, 2020 ¹²	China	56	Si	No	0	Sensación Cuerpo extraño, ojo rojo, hiperemia (Autoreporte).	No	No
Daruich, 2020 ¹³	Argentina	1	Cefalea, fiebre, tos dificultad respiratoria.	No	1	Edema palpebral, hiperemia conjuntival moderada.	No	Antibiótico Corticoide
Lujia, 2020 ¹⁴	China	2	Cefalea, tos, fiebre	Si	1	Secreción, hiperemia conjuntival.	No	Ganciclovir tópico y Hialuronato de sodio QID.
Salducci, 2020 ¹⁵	Roma Italia	1	Asintomático	No	1	Ojo rojo, inflamación, secreción, quemosis conjuntival, pseudo membrana, nódulos linfáticos preauriculares.	No	Ganciclovir tópico cada 4 horas por 7 días, lagrimas libre de preservantes cada 4 horas.
Chen, 2020 ¹⁶	China	534	Fiebre, tos, fatiga. Neumonía	No	25	Inyección conjuntival, ojo seco, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño, epifora, secreción conjuntival.	No	No

DISCUSIÓN

Nuestros resultados informan síntomas asociados a conjuntivitis en pacientes con diagnóstico de COVID-19 con una frecuencia de 52/865 (6,01 %). En tanto, se ha reportado una tasa global de conjuntivitis según la gravedad de la enfermedad (neumonía, uso de ventilación mecánica o mortalidad), siendo los casos graves del 3 %, y mostrando mayor incidencia relacionada con el ingreso al hospital. Es importante considerar que no en todos los participantes se tomaron las muestras conjuntivales, lo cual nos permite pensar que la asociación en este estudio no fue del todo confirmada (11). Nuestros hallazgos coinciden en la simultaneidad clínica entre la presencia de neumonía y conjuntivitis en los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19.

Aunque la prevalencia de signos y síntomas oculares varía de 0,5 % a 32 %, con una prevalencia combinada de cerca del 5,5 % (12), en general la frecuencia de conjuntivitis o síntomas asociados es reducida, al igual que el compromiso en las vías respiratorias superiores. Lo anterior podría suponer que los epitelios que conforman estas estructuras no expresan la enzima receptora del virus 2 (ACE2), teoría que aún sigue siendo debatida (3, 13). Con todo, se ha coincidido en que hay una interacción con la proteasa transmembrana (TMPRSS2) de la célula huésped, que se expresa en la conjuntiva, córnea y retina (14, 15).

En tanto, los síntomas oculares identificados en los reportes de caso abarcan cuadros clínicos virales tradicionales como petequias, hemorragias, quemosis, secreción acuosa y pseudomembranas. Con todo, se ha informado un reducido compromiso ocular relacionado con la congestión conjuntival (0,9 %) (13).

Además, son de especial atención las manifestaciones oculares tardías, incluso después de los 14 días del periodo de incubación conocido en la historia natural de la enfermedad; dicha situación nos permite pensar que podría existir un compromiso

tardío (> 2 semanas) a nivel ocular no reportado en la literatura disponible (16). A nivel corneal se ha identificado un reducido compromiso, en cuyo caso la queratitis punteada superficial (16) y los infiltrados corneales pueden coexistir. Sin embargo, el tratamiento clínico, incluso con compromiso corneal, ha sido prescrito de igual forma en los estudios incluidos en esta revisión. Además, se ha identificado una proporción del 3,3 % de pacientes con COVID-19 y síntomas oculares como primer hallazgo clínico (17).

Aunque existen diferencias en los porcentajes de casos asintomáticos, se podría considerar la importancia de presentaciones atípicas de COVID-19, identificando signos clínicos únicos en conjuntiva, como hiperemia, folículos, epífora, secreción, quemosis y fotofobia (15, 16). En ese sentido, nuestros resultados coinciden en que la presentación clínica asociada a COVID-19 no siempre incluye síntomas respiratorios; podría haber únicamente manifestaciones oculares que serían suficientes para solicitar la prueba confirmatoria de COVID-19.

Los signos oculares fueron en general los mismos; 1 solo caso fue acompañado de obstrucción del conducto lagrimal (4), y 2 casos de compromiso corneal (defectos epiteliales y pseudodendritas) (0,23 %) (16, 10). Además, no se identificó preferencia de edad o sexo, y se encontraron casos aislados en edades extremas; el más joven fue reportado en un niño de 3 años con congestión nasal y dermatitis en los párpados como únicos síntomas virales (18).

En general, el diagnóstico en conjuntiva asociado al COVID-19 ha sido conjuntivitis aguda, pseudomembranosa y hemorrágica (16). Asimismo, los diagnósticos diferenciales han sido relacionados con herpes simple y adenovirus (19). Aunque las manifestaciones oculares se presentan en el 6 % de los casos positivos por COVID-19, se ha identificado ARN viral en las secreciones conjuntivales de pacientes asintomáticos. Por tanto, la posibilidad de transmisión ocular debe

considerarse incluso en ausencia de manifestaciones oculares (5). Esta presentación sugiere mayor precaución en el personal de salud (20).

Con relación a las limitaciones de nuestro estudio, todos los artículos seleccionados fueron descriptivos, en su gran mayoría de origen chino. Todos los resultados obedecieron a registros clínicos en centros de oftalmología y universidades. Con respecto al tratamiento de la conjuntivitis, la dosis no fue explícita en algunos estudios. Se recomienda para futuras investigaciones la inclusión de registros nuevos en pacientes de otras poblaciones.

No se ha establecido un tratamiento. Sin embargo, se ha documentado una disminución marcada de conjuntivitis viral con respecto a otros tipos de conjuntivitis, lo cual se explica mediante las medidas higiénicas implementadas a raíz de la pandemia, que han afectado el modo de transmisión del virus SARS-COV2, así como otros virus respiratorios: entre estas medidas se encuentran el uso de mascarillas faciales, el lavado de manos y la ventilación de estancias con alta concentración de personas (21).

CONCLUSIÓN

Aunque la carga viral en el saco conjuntival y la lágrima es relativamente baja e inestable, y gracias a ello la frecuencia de manifestaciones en la superficie ocular se relaciona comúnmente con sintomatología leve como hiperemia y secreción, la acción terapéutica deberá instaurarse con lubricante ocular y, en caso de sobreinfección, con antibióticos.

REFERENCIAS

1. Coroneo MT. The eye as the discrete but defensible portal of coronavirus infection. *Ocul Surf.* 2020;19: 176-182. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2020.05.011>
2. Willcox MDP, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom.* 2020;103(4): 1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cxo.13088>
3. Peng Y, Zhou YH. Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva? *J Med Virol.* 2020;92(9): 19-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25753>
4. Hu Y, Chen T, Liu M, Zhang L, Wang F, Zhao S, et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8): 1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/aos.14456>
5. Karimi S, Arabi A, Shahraiki T, Safi S. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. *Eye.* 2020;34: 1220-1223. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-0965-2>
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18): 1708-1720. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
7. Almazroa A, Alamri S, Alabdulkader B, Alkozi H, Khan A, et al. Ocular transmission and manifestation for coronavirus disease: a systematic review. *Inter Hea.* 2022;14(2): 131-121. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihab028>
8. Qu JY, Xie HT, Zhang MC. Evidence of SARS-CoV-2 Transmission Through the Ocular Route. *Clin Ophthalmol.* 2021;15: 687-696. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S295283>
9. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1): 1. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
10. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;55(4): E125-E129. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>
11. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(9): 1413-1414. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25938>
12. Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(6): 1351-1352. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-020-04695-8>
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2): 631-637. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1570>

14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2): p271-280.e8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
15. Chandra S, Flanagan D, Hingorani M, Lotery A, Sivaprasad S. COVID19 and ophthalmology: a brief summary of the literature. *Eye*. 2020;34: 1200-1202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-0956-3>
16. Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Reports*. 2020;19: 100735. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735>
17. Chen YY, Yen YF, Huang LY, Chou P. Manifestations and Virus Detection in the Ocular Surface of Adult COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2021;2021: 9997631. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/9997631>
18. Wu P, Liang L, Chen CB, Nie SQ. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258: 19-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-020-04708-6>
19. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdec MS. COVID-19 and Eye. A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Ind Jour Ophthal*. 2021;69(3): 488-509. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21
20. Konjevoda S, Canovic S, Pastar Z, Tabain I, Savic V, Barbic L, et al. Ophthalmic manifestations of novel coronaviruses: precautionary measures and diagnostic possibilities. *J Glob Health*. 2020;10(1): 1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7189/JOGH.10.010340>
21. Conde Y, Puente Gete B, Gil Ibáñez L, Esquivel Benito G, Asencio Duran M, Dabad Moreno JV. Pandemia COVID-19: impacto sobre la tasa de conjuntivitis virales. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2022;97(2): 63-69. Disponible en: <http://dx.10.1016/j.pftal.2021.03.002>