

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Título del Trabajo Fin de Grado**

ENDOTELITIS CORNEAL POSTOPERATORIA

**AUTOR:** Álvaro Alemañ Del Hoyo

**TUTOR:** Jorge Luis Alió Del Barrio

**Departamento y Área:** Departamento de Patología y Cirugía. Área de Oftalmología. Centro oftalmológico Vissum.

**Curso académico** 2022-2023

**Convocatoria** de mayo de 2022

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 HIPÓTESIS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 CASO 1.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2 CASO 2.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 CASO 3.....</b>	<b>17</b>
<b>4.4 CASO 4.....</b>	<b>18</b>
<b>4.5 CASO 5.....</b>	<b>19</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>6. LIMITACIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>28</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción:** el aumento abrupto de la incidencia de los casos de endotelitis corneal postoperatoria a partir de la pandemia de COVID-19 hace sospechar una posible relación causal. La alteración de la inmunidad, tanto como por la infección como por la vacunación contra SARS-CoV-2 han sido propuestos como posible causa.

**Hipótesis:** La alteración de la inmunidad a nivel sistémico asociada al COVID-19 o sus vacunas puede estar relacionada con aumento en la incidencia de las endotelitis corneales postoperatorias.

**Objetivos:** describir una serie de casos observados en un centro terciario oftalmológico con el objetivo de establecer las características clínicas y guías de tratamiento idóneas, así como alertar a la comunidad oftalmológica de esta eventualidad.

**Material y métodos:** serie de casos atendidos en un centro oftalmológico terciario entre marzo de 2020 y enero 2022 y revisión bibliográfica sobre la alteración de la inmunidad a raíz del COVID-19 y su implicación en la endotelitis, empleando palabras clave como “corneal endothelium”, “vaccine”, “COVID-19”, “herpetic keratitis”.

**Resultados:** serie de casos atendidos en centro oftalmológico terciario.

**Conclusiones:** Un tratamiento empírico precoz con corticoides y antivirales favorece la resolución, apoyando un posible origen viral. No obstante, se requieren más estudios al respecto para establecer guías terapéuticas al respecto.

**Palabras clave:** Endotelitis postoperatoria, COVID-19, SARS-CoV-2, autoinmunidad, vacunas, tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** The significant increase in the incidence of postoperative endophthalmitis cases since the COVID-19 pandemic raises suspicion of a possible causal relationship. Impaired immunity, both as a result of infection and vaccination against SARS-CoV-2, has been proposed as a possible cause.

**Hypothesis:** Altered immunity at the systemic level associated with COVID-19 is the cause of the considerable increase in the incidence of postoperative endophthalmitis.

**Objectives:** to describe a series of cases observed in a tertiary ophthalmology center with the aim of establishing the clinical characteristics and treatment guidelines as well as alerting the ophthalmology community to this eventuality.

**Material and methods:** series of cases seen in a tertiary ophthalmology centre between March 2020 and January 2022 and literature review on the alteration of immunity due to COVID-19 and its implication in endophthalmitis, using keywords such as "corneal endothelium", "vaccine", "COVID-19", "herpetic keratitis".

**Results:** series of cases seen in a tertiary ophthalmology center

**Conclusions:** Early empirical treatment with corticosteroids and antivirals resolution, supporting a possible viral origin. However, further studies are needed to establish therapeutic guidelines.

**Key words:** Postoperative endophthalmitis, COVID-19, SARS-Cov-2, autoimmunity, vaccines, treatment.

## 2. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA CORNEAL

La superficie ocular está formada por la córnea, conjuntiva, glándulas lacrimales y estructuras anejas. La córnea es la estructura de la capa externa del ojo que permite el paso de la luz desde el exterior y actúa como barrera de defensa del ambiente. Su poder de refracción representa dos tercios del poder de refracción total del ojo, por lo que el mantenimiento de su transparencia y curvatura son necesarios para conservar su propiedad óptica. Se encuentra integrada por cinco capas celulares, de más externa a más interna son: epitelio corneal, membrana de Bowman, estroma corneal, membrana de Descemet y por último el endotelio, en contacto directo con el humor acuoso <sup>(1)</sup>.

El endotelio corneal está formado por una monocapa de células planas poligonales (mayoritariamente hexagonales) que recubren la superficie posterior de la membrana de Descemet, cuya función principal es la regulación de la hidratación del estroma corneal a través de la bomba sodio-potasio, extrayendo líquido a favor de gradiente desde el estroma hipoosmótico al humor acuoso hiperosmótico, manteniendo de esta manera la transparencia corneal<sup>(2)</sup>.

El tejido deriva de las células de la cresta neural que migran de la placa neural al disco óptico alrededor de los 40 días de gestación. La densidad celular corneal desciende cada año un 0.3%-0.5%, siendo normal un valor en adultos de 2000-2500 células/mm<sup>2</sup> en adultos sanos.

La uniformidad de las células endoteliales puede ser valorada de manera cuantitativa y cualitativa con microscopia especular, midiendo los siguientes valores: densidad celular (CD, cel/mm<sup>2</sup>), superficie celular media (AVG, μm<sup>2</sup>), coeficiente de variación del área celular (CV, %) y porcentaje de hexagonalidad (%)<sup>(3)</sup>.

Debido a que las células endoteliales carecen de capacidad de mitosis, ante un daño sobre el tejido, las células sufren migración, expansión y división amitótica de las células restantes. De manera que, en casos donde ha habido daño endotelial se puede apreciar disminución de la densidad celular y de

la hexagonalidad (pleomorfismo) de las células, junto a un aumento del coeficiente de variación, denominado polimegatismo.

Cuando se produce un daño en el endotelio, el humor acuoso penetra a través de la lesión produciendo edema estromal y epitelial (con la consecuente pérdida de función visual) hasta que se reestablece su estructura y función normales. Los daños en el endotelio pueden ocurrir de manera aguda tras un traumatismo o más frecuentemente, tras cirugía (p.ej. extracción de cataratas complicada) o de manera crónica degenerativa, como ocurre en la distrofia endotelial de Fuchs. En caso de que la pérdida de células exceda la capacidad de las células restantes para mantener la continuidad corneal y cubrir el daño, se producirá un edema corneal irreversible, conocido como descompensación corneal, y en consecuencia a una pérdida de visión irreversible.

## ENDOTELITIS CORNEAL

La endotelitis se define como una inflamación del endotelio corneal con capacidad para alterar su función y provocar alteraciones visuales. A la exploración se presenta con edema corneal, precipitados retroqueráticos (PRKs) e iritis. En casos severos puede aparecer inyección limbar, neovascularización, y estar acompañada de uveítis simultánea o superpuesta<sup>(2)</sup>.

Atendiendo a la presentación de los precipitados retroqueráticos, la endotelitis se ha clasificado clásicamente en cuatro subgrupos: disciforme, difusa, linear y sectorial.

La endotelitis disciforme es la presentación más frecuente. Aparece característicamente como un área circular o en forma de disco de edema estromal y PRKs subyacentes. Los pacientes acuden con un cuadro de fotofobia, molestias oculares, pérdida de visión y habitualmente acompañado de inyección limbar. Destaca la presencia de precipitados bajo el área edematosa mientras que no se encuentran en las áreas libres. En ocasiones puede asociar un aumento de la presión intraocular (PIO). Aunque la causa más frecuente de endotelitis disciforme es el herpes simplex virus (HSV), puede aparecer

también como consecuencia de otros virus del grupo *herpesviridae* como el varizela zoster virus (VZV)<sup>(1,2)</sup>.

En cuanto a la endotelitis difusa, los pacientes presentan una clínica similar a la disciforme con fotofobia, dolor ocular y disminución de la agudeza visual. Su frecuencia es menor, y a la exploración con lámpara de hendidura aparece edema estromal con PRKs subyacentes dispersos por toda la extensión de la córnea.

La endotelitis lineal, con una clínica similar a las anteriores, aparece como una línea de precipitados en el endotelio con una característica progresión centrípeta desde el limbo, acompañada de edema desde la línea de precipitados hasta el limbo. Se trata de la forma más agresiva, con gran pérdida de celularidad endotelial. Se ha relacionado con el HSV-I y citomegalovirus (CMV)<sup>(4,5)</sup>.

En la endotelitis sectorial la localización del edema es similar a la lineal, pero sin la agresividad del patrón lineal de precipitados ni la pérdida grave de células endoteliales. Se ha llegado a considerar una forma más leve de la lineal<sup>(5)</sup>.

Recientemente ha sido identificado otro subtipo denominado multiple parallel-line endothelitis (MPLE), en el que aparecen varias líneas horizontales paralelas de precipitados en el endotelio. Son escasos los casos reportados hasta el momento y al igual que la endotelitis lineal, se ha relacionado con una etiología viral, en concreto HSV. Su evolución es favorable, incluso en ausencia de tratamiento en algunos casos<sup>(6)</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

En cuanto al mecanismo de producción y la etiología de las endotelitis primarias, estos son todavía desconocidos. En un primer momento fue tratada como una reacción inmune dirigida contra el endotelio corneal, posiblemente como consecuencia de una reacción cruzada precipitada por antígenos virales<sup>(7)</sup>. En el caso de las endotelitis disciformes y difusas esta teoría queda respaldada por la presencia de PRKs y un llamativo edema<sup>(1)</sup>. En el caso de la endotelitis lineal, su similitud con la

línea endotelial (línea de Khodadoust) que se aprecia en los rechazos endoteliales de trasplante corneal, los casos descritos de afectación bilateral, junto con la progresión centripeta de esta entidad, apoyan dicha hipótesis<sup>(4,7)</sup>. Además, la mayoría de los casos presentan un curso favorable cuando se aplica terapia agresiva con corticoides de manera precoz.

Más adelante se identificó el Herpes Simplex Virus (HSV) como potencial agente causal, y se incluyó esta entidad dentro de las enfermedades infecciosas. Posteriormente se han identificado otros virus relacionados con estas entidades, como el VZV, CMV o virus de la familia Herpes Humano

El HSV es considerado como una de las causas más frecuentes de endotelitis primaria. Su mecanismo fisiopatológico no está esclarecido pero varios estudios sugieren una reacción de origen inmunológico. La presentación más común es la disciforme acompañada en ocasiones de iritis. El episodio de endotelitis puede aparecer meses o años después del episodio de keratitis epitelial o incluso como primera manifestación ocular de la infección.

Ante una endotelitis, se debe optar por una terapia agresiva con antivirales y corticoides tópicos, ya que no es infrecuente la descompensación corneal irreversible en casos de endotelitis lineal si el tratamiento no se instaura de forma precoz.

Con una clínica similar a la expuesta, el virus varizela zoster (VVZ) puede ser también el origen de la enfermedad en algunos casos. El herpes zoster es la entidad causada por la reactivación del VVZ latente en los ganglios. En caso de que dicha reactivación se produzca a nivel de la rama oftálmica del ganglio del trigémino, puede tener afectación ocular, provocando entre otros, afectación corneal en forma de endotelitis<sup>(1)</sup>.

En cuanto al citomegalovirus (CMV), no fue hasta 2006, cuando se detectó en un caso de endotelitis corneal, a partir del cual han sido reportados más pacientes, sobre todo en países asiáticos. Su presentación suele ser disciforme y unilateral.

A pesar de que estas sean las etiologías más frecuentes, otros virus como Paramixovirus, HHV-7, HHV-8 o Virus Epstein Barr (VEB) han sido identificados como causa de endotelitis en casos aislados.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de la endotelitis corneal es esencialmente clínico, ante un paciente que acude por molestias oculares, pérdida aguda de visión y fotofobia. A la exploración con lámpara de hendidura se objetiva edema corneal y precipitados retroqueráticos.

Para alcanzar el diagnóstico etiológico viral la prueba de elección es un análisis de reacción en cadena de polimerasa (PCR) con muestra del humor acuoso. Se pueden realizar también pruebas inmunológicas para detectar IgM e IgG mediante ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) pero un resultado negativo no descarta el diagnóstico. El panel deberá incluir virus de la familia *herpesviridae* como HSV-1, HSV-2 VZV, VEB, CMV, HHV-6, HHV-7 y HHV-8. <sup>(2)</sup>.

Con la microscopía especular se pueden hallar patrones de PRKs característicos como cuerpos de inclusión de "ojos de búho", característicos de infección por CMV.<sup>(8)</sup>

Una vez el paciente ha sido diagnosticado, y resuelto ya el edema, se debe realizar una valoración cuantitativa y cualitativa mediante microscopía especular del daño endotelial residual, para valorar la densidad celular y la aparición de polimegatismo y pleomorfismo.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de elección va a depender de la etiología subyacente. No obstante, la terapia inicial que se debe aplicar en el momento que se reconoce un cuadro de endotelitis son los corticoides tópicos, con pauta agresiva, para el control rápido de la inflamación.

En caso de que se sospeche infección viral se debe iniciar además terapia antiviral. En caso de sospecha de HSV la pauta comprende Valaciclovir oral 500 mg 3 veces al día (o Aciclovir oral 400mg 5 veces al día). Si se confirma el diagnóstico de CMV el tratamiento se realiza con Valganciclovir oral (900-1800

mg diarios) o Ganciclovir iv. (5-10mg/kg), con posibilidad de añadir Ganciclovir (0.15%) tópico o incluso intravítreo. <sup>(2)</sup>.

Para aquellos pacientes en los que mediante PCR se demuestre presencia de VEB, el tratamiento antiviral se puede realizar con Aciclovir o Ganciclovir sistémico, presentando similar eficacia en la supresión del virus. No obstante, el uso de Ganciclovir debe realizarse con precaución y controles analíticos por su riesgo de generar citopenias<sup>(9)</sup>.

#### ENDOTELITIS CORNEAL POSTOPERATORIA

La endotelitis corneal tras una intervención intraocular (sin incidencias intraoperatorias) ha sido reportada en la literatura, en forma de casos clínicos aislados<sup>(10)</sup>.

El paciente no presenta alteraciones a las 24h de la intervención, pero acude posteriormente (48-72h) con un cuadro caracterizado por molestias oculares y pérdida aguda de visión con presencia de edema corneal y PRKs a la exploración. Los casos reportados en la literatura son muy escasos<sup>(11)</sup>.

En cuanto a su etiología, varios estudios plantean que una infección viral posiblemente sea la causa. El principal agente causal relacionado ha sido el HSV, demostrado en los estudios publicados mediante análisis por PCR positiva para el mismo. El área comprendida entre el limbo, los PRKs y el edema estromal se asemeja a la línea que aparece típicamente en los rechazos de injerto corneal en las queratoplastias denominada línea de Khodadoust<sup>(12)</sup>. Otros estudios como Anshu et al. muestran también casos de endotelitis por CMV en pacientes sometidos a queratoplastia endotelial tipo DSAEK<sup>(13)</sup>.

No obstante, varios estudios han reportado que el trauma quirúrgico puede provocar por si misma la reactivación de la infección viral, en ausencia de historia previa de la misma. Se ha postulado que el daño de los nervios corneales durante las incisiones corneales (ej: en cirugía de catarata) pueden actuar de gatillo para la reactivación del HSV desde el ganglio latente responsable, y como consecuencia, precipitar el cuadro clínico<sup>(10)</sup>.

Hasta la fecha, la endotelitis corneal postoperatoria ha supuesto una complicación casi anecdótica de las cirugías oculares, limitándose su evidencia a casos clínicos aislados. Sin embargo, desde la pandemia global provocada por el COVID-19 en 2020, se ha observado un incremento agudo en la incidencia de esta grave complicación postoperatoria.

## COVID-19

COVID-19 ha supuesto una pandemia global emergente, provocada por el virus SARS-CoV-2 con gran morbilidad y mortalidad. A pesar de que su principal manifestación sea el daño alveolar con fallo respiratorio agudo, se ha asociado daño a otros niveles, como cardiovascular, gastrointestinal, renal, endocrino, hepático y ocular<sup>(14)</sup>.

El mecanismo patológico del SARS-CoV-2 emplea como receptores la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) y la serina proteasa transmembrana-2 (TMPRSS2), ampliamente distribuidos en el alveolo y también en córnea y conjuntiva entre otros tejidos<sup>(15)</sup>.

La alteración de la autoinmunidad sistémica tras la infección es uno de los efectos a largo plazo, ya descrito previamente tras otras infecciones<sup>(15)</sup>.

Erdem et al. sugiere que los órganos que expresan receptores ACE-2, como la cornea, desarrollan una respuesta innata excesiva en la fase post-aguda de la infección. De esta manera, en pacientes con injerto de córnea, puede llevar a rechazo<sup>(3)</sup>.

En relación con la alteración de la inmunidad, las vacunas desarrolladas contra el SARS-CoV-2 han sido destacadas también como posible causa de la aparición de patología corneal<sup>(16)</sup>.

Estudios previos publicados han expuesto alteraciones con otros tipos de inmunizaciones como las de virus hepatitis A y B, virus del papiloma humano, influenza, bacilo de Calmette-Guérin, sarampión, paperas, rubéola y virus varicela zóster. Se han planteado hipótesis como el mimetismo molecular entre los fragmentos peptídicos de la vacuna y los antígenos del huésped, la hipersensibilidad de tipo

retardado y el depósito de complejos inmunitarios, así como las respuestas inmunitarias generadas contra los adyuvantes de la vacuna como posible causa de los efectos adversos oculares<sup>(17)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

La endotelitis corneal postoperatoria es una manifestación muy infrecuente de patología corneal, cuya etiología no es del todo clara debido a la escasez de casos reportados al respecto. No obstante, el aumento abrupto de la incidencia de los casos reportados en el centro médico terciario Vissum (Grupo Miranza) de Alicante desde 2020 tras el inicio de la pandemia de SARS-CoV-2 nos ha llevado a exponer los casos atendidos en dicho centro y realizar una revisión bibliográfica al respecto.

## 2.2 HIPÓTESIS

La alteración de la inmunidad a nivel sistémico asociada al COVID-19, tanto en pacientes recuperados de la infección (de forma sintomática o asintomática) como en aquellos que han recibido la inmunización contra el virus, es la causa del aumento agudo en la incidencia de las endotelitis corneales postoperatorias (considerada excepcional en la era pre-pandemia)

## 2.3 OBJETIVOS

Objetivo principal: describir una serie de casos observados en un centro terciario oftalmológico con el objetivo de establecer las características clínicas de esta entidad, así como las guías de tratamiento idóneas. En consecuencia, alertar a la comunidad oftalmológica sobre esta nueva eventualidad.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo se aporta una serie de casos atendidos en un centro oftalmológico terciario (Vissum, Alicante) entre marzo de 2020 y enero 2022, con el diagnóstico de endotelitis postoperatoria. Además, realizamos una búsqueda bibliográfica sobre el endotelio corneal y sus

alteraciones, así como de los efectos del SARS-CoV-2 a nivel ocular, principalmente sobre el tejido corneal, y los efectos de la inmunización contra el mismo reportados hasta la fecha.

Para llevarlo a cabo se han empleado las principales bases de datos (PubMed, Scopus) utilizando las siguientes palabras clave (MeSH en Pubmed):

- Endotheliitis, Corneal endothelium, SARS-CoV-2, COVID-19, autoimmune, vaccines, corneal allograft rejection, herpetic keratitis.

Utilizando las siguientes combinaciones:

- COVID-19 + immune diseases
- corneal endothelium + SARS-CoV-2
- endotheliitis + SARS-CoV-2
- corneal endothelium + vaccines
- corneal allograft rejection + SARS-CoV-2
- herpetic keratitis + SARS-CoV-2

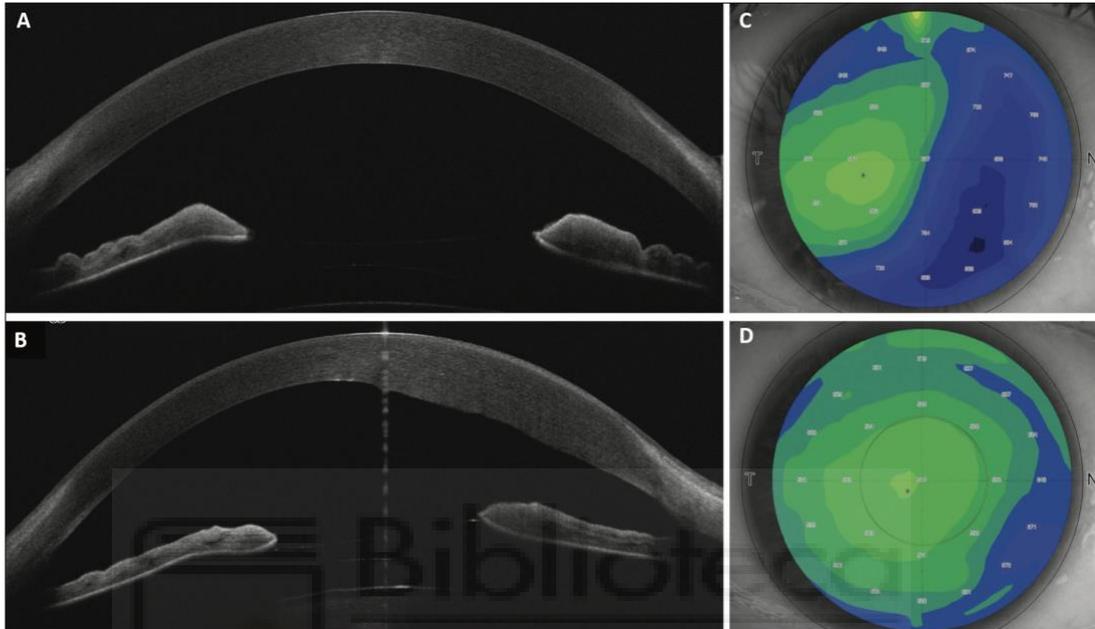
En la búsqueda no se aplicaron filtros de tiempo de publicación, ya que el número de resultados mostrados no era elevado.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 CASO 1

Mujer de 42 años que acude en agosto de 2020 a la clínica para realización de cirugía refractiva. No vacunada contra SARS-CoV-2, se desconoce si ha sido expuesta a la infección de forma asintomática. La exploración oftalmológica previa muestra únicamente miopía y presbicia incipiente en ambos ojos. La agudeza visual corregida a distancia (CDVA) era de 0.9 en OD y 1 en OI. La densidad celular previa a la intervención era mayor de 2.000/cel/mm<sup>2</sup> en ambos ojos (Noncom Robo).

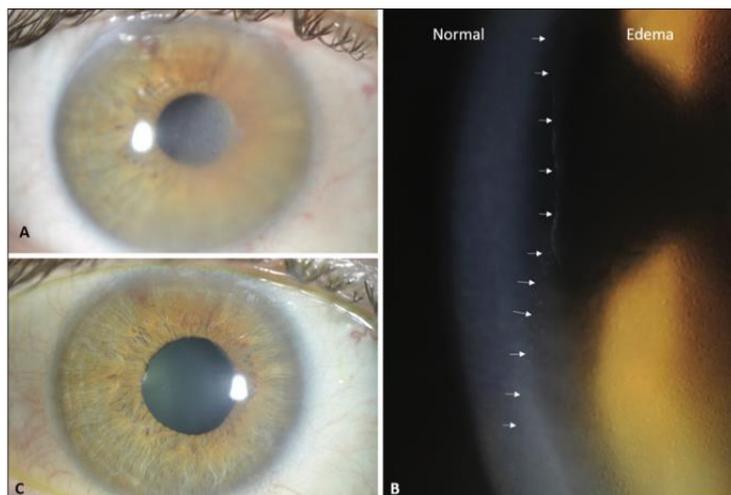
Se realiza implantación bilateral de lente intraocular (ICL) con ICL tórica en OI y lente no tórica en OD. Tras la implantación sin incidencias de una ICL en el ojo derecho, con exploración normal a las 24 horas post-operatorio (córnea transparente, presión intraocular de 12 mmHg, vault de 438  $\mu\text{m}$  (Figura 1A), la paciente desarrolló pérdida súbita de visión a las 48 H tras la cirugía.



**Figura 1:** Tomografía de coherencia del segmento anterior y paquimetría a las (A) 24 horas, (B-C) 48 horas, y (D) 3 semanas

A la exploración, la paciente presentaba edema moderado focal del estroma en la mitad nasal de la córnea con edema epitelial microcístico (Figuras 1B-C) y una transición evidente entre la córnea edematosa y la córnea sana delimitada por una fina línea de precipitados retroqueráticos (Figura 2), además de mínima inyección conjuntival, asociado a hipertensión ocular (26 mmHg) y suave celularidad inflamatoria en la cámara anterior (uveítis).

La incisión del lado temporal realizada durante el procedimiento estaba libre de enfermedad mientras que la del lado nasal (incisión opuesta para control del astigmatismo) quedaba dentro del área edematosa.

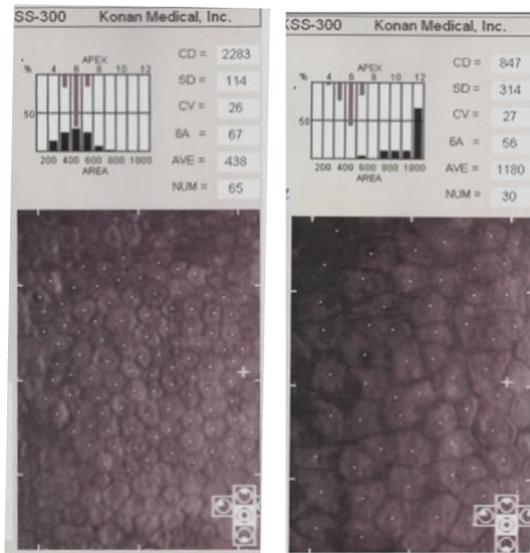


**Figura 2:** Imágenes clínicas de 72 horas (A-B) y un mes (C) tras la cirugía. (B) Las flechas muestran la línea de precipitados retroqueráticos sobre la transición entre el área edematosa y la normal.

En este momento, la paciente comenta antecedente personal de herpes labial, por lo que se le realiza paracentesis y PCR de humor acuoso para descartar infección vírica (VHS-I, VHS-II y VVZ) y se pauta tratamiento empírico con Valaciclovir 500 mg tres veces al día, combinación tópica de Brimonidona y Timolol y corticoides tópicos cada 1 hora, en adición al tratamiento antibiótico tópico post-operatorio habitual.

A pesar de que la PCR resultó negativa, el cuadro clínico de queratitis mejoró, procediendo a la disminución progresiva de los corticoesteroides tópicos y resolución final del cuadro tras dos semanas de tratamiento. La visión corregida con gafas (corrected distance visual acuity - CVDA) tras el tratamiento fue de 1.

No obstante, a pesar de la resolución clínica de la queratitis y la recuperación completa de la transparencia corneal total, la densidad celular endotelial disminuyó severamente hasta las 847 cél./mm<sup>2</sup> (Figura 3).



**Figura 3:** Microscopía especular previa CD (2283) y tras la endotelitis (847)

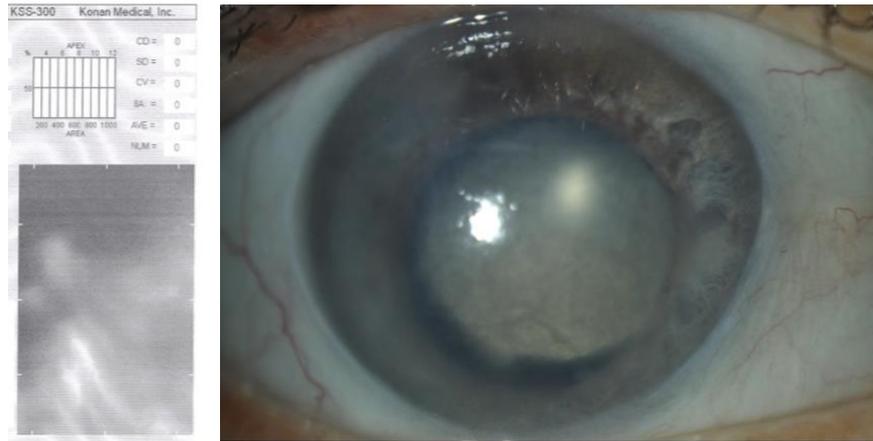
Finalmente, la paciente desarrolló episodios de uveítis anterior con hipertensión ocular de repetición (a pesar de tratamiento profiláctico anti-HSV correcto) por lo que se decidió explantar la lente intraocular a los dos meses de la operación, consiguiendo el control definitivo del cuadro oftalmológico.

#### 4.2 CASO 2

En septiembre de 2020 acude un varón de 73 años, con antecedentes personales de retinopatía diabética, para cirugía programada de cataratas. No vacunado contra SARS-CoV-2, se desconoce si ha sido expuesto a la infección previamente. En la exploración inicial no se observan hallazgos patológicos salvo la opacidad del cristalino. A las 24 horas postoperatorias el paciente se encuentra asintomático y con una CVDA 0.6.

En la revisión tras una semana de la operación, el paciente se presenta con una pérdida severa de agudeza visual (CVDA 0.1) y un edema corneal ya irreversible, sin otros signos asociados excepto una midriasis arrefléxica sin elevación de la PIO (Figura 4)

En junio de 2021, el paciente es derivado al especialista en córnea para la realización de una DMEK (queratoplastia endotelial; descemet membrane endothelial keratoplasty) con pupiloplastia, obteniéndose una agudeza visual visual postoperatoria de CDVA= 0.9.



**Figura 4:** microscopía especular con CD = 0 e imagen de lámpara de hendidura con edema corneal y midriasis arrefléxica.

El recuento final de células (ECC) a los seis meses tras el trasplante endotelial fue de 2114 cél./mm<sup>2</sup>.

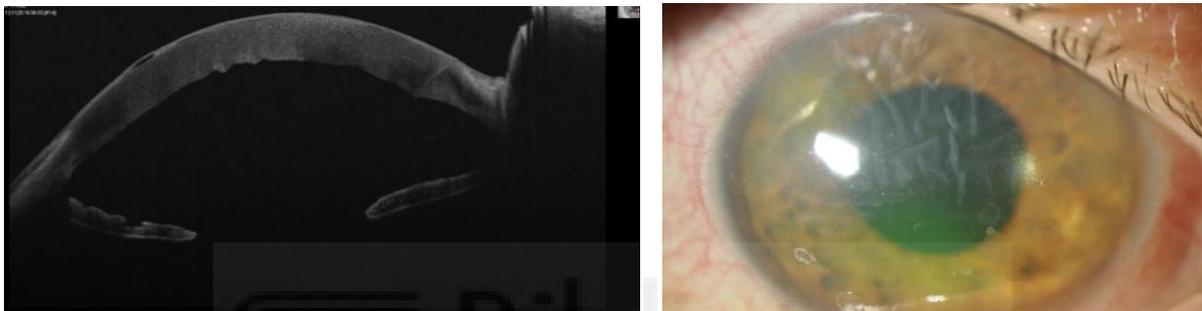
### 4.3 CASO 3

Varón de 48 años que acude en marzo 2021 derivado desde la Seguridad Social para intervención de cataratas. Vacunado contra SARS-CoV-2. Se trataba de una catarata madura en OI que al día +1 postoperatorio presenta un esperable pero leve edema. Tras una mejoría inicial del mismo, el edema empeoró abruptamente a las 72h postoperatorias.

No es hasta el tercer mes cuando es remitido al especialista en córnea, por presentar ya un edema corneal severo e irreversible, e informado como “supuestamente inexplicable”. A los meses, es intervenido de nuevo por cataratas del ojo contralateral (en OD), sin complicaciones ni hallazgos patológicos en el día +1. A las 48 horas tras la intervención, acude por pérdida grave de agudeza visual y es derivado de urgencia esta vez al especialista en córnea en el día +3. A la exploración presentaba una endotelitis difusa con edema corneal severo de 2/3 partes de la superficie corneal y PRKs subyacentes en toda la extensión del edema, además de leve iris e inyección.

Ante la sospecha clínica se pautó de urgencia Aciclovir 400mg 5 veces al día, una fluorquinolona tópica cada 8 horas, y acetato de prednisolona tópico cada 1 hora, además de pomada de dexametasona por la noche, y ciclopéjico cada 8 horas.

Gracias a la instauración de un tratamiento precoz y agresivo en este segundo ojo (a diferencia de en el contralateral), se consiguió finalmente la resolución del cuadro clínico, con recuperación completa de la transparencia corneal, y una CDVA final de 0.9. No obstante, mediante microscopía especular se objetivó una pérdida severa de la celularidad endotelial (densidad final de 399 cél./mm<sup>2</sup>)



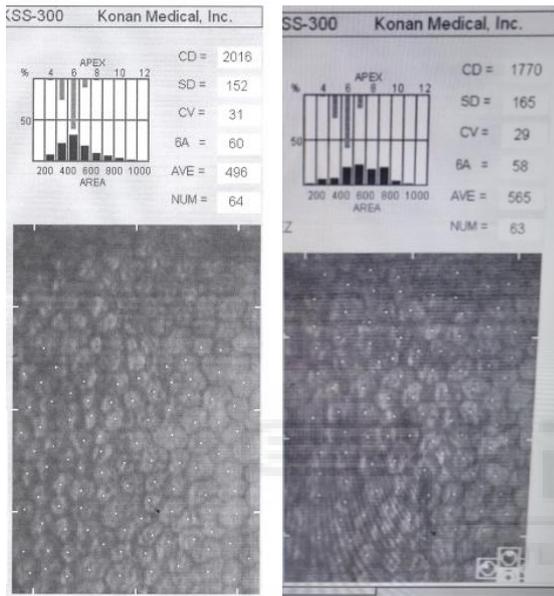
**Figura 5:** Tomografía de coherencia óptica a las 48 horas postoperatorio y exploración de lámpara de hendidura mostrando edema corneal difuso y PRKs

#### 4.4 CASO 4

Varón de 56 años con una CDVA preoperatoria de 0.6 en ambos ojos. Entre sus antecedentes personales destaca un trasplante renal con inmunosupresión sistémica. Vacunado contra SARS-CoV-2. Se le realiza cirugía refractiva mediante una lensectomía refractiva con implante de LIO monofocal tórica en ambos ojos. Sin hallazgos patológicos y buena evolución a las 24 horas con UDVA (visión sin corrección) de 0.5 AO.

A las 48 horas postquirúrgicas, acude de urgencia presentando una pérdida severa de AV en OD. A la exploración se observa un edema corneal sectorial y suave Tyndall, unilateral. Se le pauta acetato de prednisolona C1h, Aciclovir 400mg x5; pomada de dexametasona noche; y se inyecta dexametasona (Trigón) peribulbar.

A los días, junto con la resolución progresiva del edema corneal sectorial, se instaura una midriasis media arrefléxica con atrofia parcial del iris, que a los meses siguientes muestra una leve mejoría de con moderada anisocoria final sin fotofobia residual. UDVA final OD 0.96 y mantenimiento de profilaxis con Aciclovir a largo plazo. Mediante microscopía especular se demostró un daño moderado residual de la celularidad endotelial (densidad final de 1770 células/mm<sup>2</sup>)



**Figura 6:** Microscopía especular con CD previo a la intervención (CD= 2016) y a los 3 meses de la operación (CD= 1770)



**Figura 7:** imagen con lámpara de hendidura con edema corneal

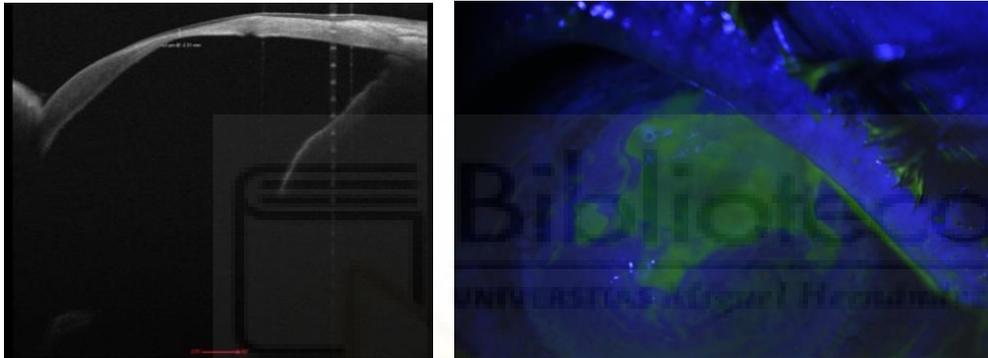
#### 4.5 CASO 5

Mujer de 63 años con antecedentes, en julio de 2020, de uveítis anterior aguda granulomatosa con componente extenso endotelial y respuesta parcial a tratamiento con corticoides, antiherpético e inmunosupresor (metotrexate). PCR reportada como negativa para VHS y VZV.

Tras una fase de remisión parcial, fue sometida en su hospital de referencia a cirugía de cataratas. A las 72h postoperatorias se presentó una nueva recidiva de su queratouveítis, asociando esta vez una queratitis ulcerativa periférica. Ante la falta de respuesta al tratamiento pautado acude a nuestro centro para una segunda opinión. Ante el diagnóstico de queratouveítis con extenso componente de

endotelitis procedimos a repetir la PCR de humor acuoso, pero ampliando las familias de virus a estudiar, obteniendo un resultado positivo para Virus Epstein Barr (EBV), siendo negativo para HSV 1 y 2, VVZ y CMV. Ante el diagnóstico de queratouveitis postoperatoria por EBV, iniciamos tratamiento con Ganciclovir sistémico (900mg C8h) e inyecciones sucesivas de Ganciclovir intravítreo cada 72h según respuesta. Tras 7 inyecciones intravítreas se consiguió el control y remisión de la inflamación, así como la curación de la ulceración periférica. Persistió un edema corneal irreversible a la espera de queratoplastia en la actualidad.

Que conozcamos, no hay ningún caso descrito en la literatura de queratouveitis por EBV.



**Figura 7:** Tomografía de coherencia en la que se aprecia una úlcera corneal y la tinción de fluoresceína mostrando una distribución geográfica del defecto epitelial.

CASO	CD PREOP	TIPO CLÍNICO	CD FINAL	DECOMPENSACIÓN CORNEAL	PCR VIRUS	TIEMPO QX-TTO	TRATAMIENTO
1	2283	Lineal	847	No	No detecta	48 H	Corticoides tópicos C1h, Valaciclovir 500 mg tres veces al día, hipotensores tópicos. Profilaxis antiHSV
2	-	Difusa	0	Sí	No realizada	3 meses	Irreversible. DMEK + Pupiloplastia. Profilaxis anti HSV
3A	-	Difusa	0	Sí	No realizada	3 meses	Irreversible. En espera para DMEK. Profilaxis anti HSV
3B	-	Difusa	399	No	No realizada	3 días	Corticoides tópicos C1h, Aciclovir 400mg 5 veces al día, Pomada Dexametasona nocte, Ciclopéjico cada 8 horas. Hipotensores tópicos. Profilaxis antiHSV
4	2016	Sectorial	1770	No	No realizada	48 H	Corticoides tópicos C1h, Aciclovir 400mg 5 veces al día; Pomada dexametasona nocte. Profilaxis antiHSV
5		Difusa	0	Sí	Detecta VEB	1 año	Corticoides tópicos C4h. Ganciclovir oral e intravítreo

**Tabla 1:** Resumen de características de los pacientes del estudio

## 5. DISCUSIÓN

A la exploración, la presencia de un edema corneal significativo y exagerado tras una intervención quirúrgica ocular a priori sin incidencias nos tiene que hacer sospechar esta rara enfermedad, que en el presente trabajo mostramos que ha experimentado un abrupto incremento de su incidencia tras el inicio de la pandemia por COVID-19. El diagnóstico precoz y un tratamiento empírico y agresivo son esenciales para maximizar las posibilidades de recuperación y evitar así la necesidad de un trasplante de córnea.

Son varios los factores, como un traumatismo quirúrgico, los que pueden desencadenar la reactivación de una infección viral latente como la endotelitis postoperatoria, descrita previamente en la literatura<sup>(10)</sup>. Barequet et al. describe la aparición de queratitis por VHS tras 1 a 5 semanas de una cirugía de cataratas<sup>(18)</sup>, mientras que Tan et al. presenta la aparición de endotelitis tras tres semanas de la realización de una cirugía laser<sup>(19)</sup>.

Todos los pacientes de nuestra serie tuvieron una cirugía sin incidencias y presentaron una córnea transparente en el postoperatorio inmediato (primeras 24h). No obstante, el breve periodo de tiempo entre la intervención y la aparición de los síntomas sugiere que el trauma quirúrgico sea el desencadenante del cuadro. Acorde a la literatura previa, las incisiones en la cornea pueden haber desencadenado la reactivación de una infección viral latente<sup>(10)</sup>.

En cuanto a la incidencia global de las endotelitis, Wang et al. reporta una incidencia baja, de entorno al 0,28% en un periodo previo a la pandemia. Sin embargo, desde la aparición de la pandemia provocada por el COVID-19, se ha objetivado un aumento en la incidencia de patología corneal viral, y en concreto la endotelitis en pacientes sometidos a cirugía intraocular.

Entre las hipótesis planteadas destaca la alteración de los mecanismos de inmunidad tanto a nivel sistémico como ocular. Esta alteración de la autoinmunidad puede estar provocada bien por una

infección por SARS-CoV-2 pasada sintomática o asintomática<sup>(3)</sup> o como consecuencia de la inmunización contra el mismo.

Los mecanismos fisiopatogénicos propuestos incluyen la capacidad del SARS-CoV-2 para sobreestimar el sistema inmune, la inducción excesiva de apoptosis de neutrófilos con respuesta a las citoquinas liberadas y la similitud molecular entre componentes del huésped y el propio virus <sup>(15)</sup>.

Para evaluar los efectos del COVID-19 en el endotelio corneal, Erdem et al. <sup>(3)</sup> compara los efectos de la enfermedad entre pacientes recuperados (grupo 1) y pacientes sanos, empleando microscopia especular. Los resultados publicados muestran un descenso en el número de células endoteliales y hexagonales (polimorfismo) y un aumento en el coeficiente de variación (polimegatismo) y de la superficie celular media en el grupo 1 con respecto al grupo control. No obstante, los valores permanecen dentro del rango de normalidad clínica. Además, el grupo 1 presenta un valor del CCT (central corneal thickness) elevado, que puede ser consecuencia del deterioro de la función celular por una disregulación inmune y un estado pro-inflamatorio del paciente. Este mismo estudio afirma además que en un paciente con injerto de córnea, el COVID-19 puede alterar los mecanismos de regulación inmune que en condiciones normales evitan el rechazo del injerto, permitiendo el paso de células presentadoras de antígenos generando un efecto inflamatorio y pudiendo favorecer la aparición de un rechazo inmune del injerto corneal.

En el estudio llevado a cabo por Koo et al. participaron un total de 70 pacientes asintomáticos en el momento, con PCR nasal negativa para COVID-19, de los que finalmente fueron analizadas 31 muestras de humor acuoso. En 6 de ellas se detectó presencia de ARN viral tras más de dos meses de la infección conocida, demostrando de esta manera la presencia de antígenos virales en el humor acuoso a pesar de no presentar síntomas de infección.<sup>(20)</sup>

Por otro lado, la relación entre las alteraciones corneales y la vacuna contra el COVID-19 no resulta inconcebible dada la estrecha relación temporal reflejada en algunos estudios y la ausencia de otros factores que lo justifiquen.

A lo largo de los años han sido varios los estudios que han reportado en la literatura la posible relación entre vacunas administradas universalmente y la aparición de alteraciones a nivel ocular<sup>(21)</sup>. Haseeb A. et al, en su estudio retrospectivo, detalla los efectos oculares adversos de la inmunización contra SARS-CoV-2 reportados hasta junio de 2022, destacando a nivel corneal el rechazo de injerto corneal, pero con una prevalencia baja<sup>(16)</sup>.

Las vacunas contra el COVID-19 son capaces de inducir una reacción inmune humoral y adaptativa con títulos elevados de anticuerpos y linfocitos Th1 CD4+<sup>(22)</sup>, los cuales se ha demostrado que ejercen un papel importante en los rechazos de injertos de cornea.

En cuanto a su mecanismo de producción Steinemann et al. afirma que la elevada permeabilidad vascular generada por la vacunación compromete el inmunoprivilegio nativo de la córnea, además, cada inmunización provoca una respuesta antigénica debido a la activación del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2 en todas las capas de la córnea, activando así el sistema inmunitario<sup>(23)</sup>.

Por otra parte, Abousy et al. basa su hipótesis en la presencia de SARS-CoV-2 RNA en el humor acuoso en pacientes con infecciones asintomáticas. Así pues, en caso de vacunación contra COVID-19 durante una infección asintomática en curso o previa, es posible que se formen complejos anticuerpo-antígeno en grandes cantidades, con el consiguiente desarrollo de una inflamación profunda, lo que comprometería de nuevo la integridad de los injertos de córnea<sup>(23)</sup>.

Phylactou M. et al., plantea una serie de casos en los que se describen dos casos de rechazo de trasplante endotelial tipo DMEK tras inmunización contra SARS-CoV-2 que se resolvieron con corticoides tópicos<sup>(24)</sup>.

Otra de las consecuencias observadas tras la inmunización es la reactivación de virus latentes, entre los que destacan VVZ y VHS. Tras la primoinfección, el HSV permanece latente en los ganglios pudiendo desencadenarse la reactivación por distintos estresores como lesiones o heridas corneales,

cirugía intraocular o inmunosupresión. La reactivación del virus ocurre cuando este escapa la capacidad del sistema inmune para prevenir su replicación.

Varios estudios han reportado casos de queratitis herpética tras la vacuna del COVID-19, con un tiempo medio de aparición de los síntomas tras la vacunación que varían entre los dos días, una semana<sup>(25)</sup> o entre cuatro días y cuatro semanas. En la serie de casos de Richardson et al. se presenta un paciente con antecedentes de herpes zoster hace 40 años que presenta recurrencia de una queratitis herpética tras administración de primera dosis de la vacuna.

Según Ewer et al., la vacunación con COVID-19 puede desencadenar la liberación de citoquinas y la cascada de la respuesta inmunitaria. Esto puede dar lugar a la expresión de ligandos pertenecientes a los natural killers, la reactivación del VHS o el VVZ desde la fase latente y el desarrollo de signos y síntomas clínicos del VHS tras la vacunación. No obstante, el mecanismo específico todavía es desconocido.

Dado que la prevalencia se mantiene  $\leq 0.5$  casos por millón de dosis para el VVZ y  $\leq 0.05$  para el VHS, no se cuenta con suficiente evidencia que abale el uso de antivirales profilácticos tras la inmunización.

Para abordar el tratamiento de esta entidad, el hecho de que se comporte como un rechazo al injerto corneal, exige la necesidad de iniciar corticoterapia precoz e intensiva para limitar la respuesta inmunitaria y detener la destrucción tisular por la inflamación. Los casos publicados destacan el uso de dexametasona tópico 0.1% cada hora<sup>(24,26)</sup>, mientras que algunos oftalmólogos decidieron incluir corticoides orales o intravítreos.<sup>(27)</sup>

<b>Autor</b>	<b>Tipo de EK</b>	<b>Manejo</b>	<b>Resolución</b>
<i>Phylactou et al. 2021</i> <sup>(24)</sup>	DMEK primario DMEK primario DMEK tras DSAEK fallido	Dexa Tópico 0.1% C1H Dexa Tópico 0.1% C1H Dexa Tópico 0.1% C1H	Resolución tras 1 semana Resolución tras 1 semana Resolución tras 1 semana
<i>Crnej et al. 2021</i> <sup>(26)</sup>	DMEK primario	Dexa Tópico 0.1% C2H + Valaciclovir 1g C8H	Resolución tras 1 semana
<i>Rallis et al. 2021</i>	Penetrating Keratoplasmy	Dexa Tópico 0.1% C1H + Aciclovir oral 400 mg 5 veces al día	Resolución en 5 semanas
<i>Balidis</i> <sup>(27)</sup>	Redo DMEK	Dexa subconjuntival + Dexa tópico 0.1% C2H	Empeoramiento con necesidad de CS intravenosos y tópicos 0.1% con mejoría a las 4 semanas.

**Tabla 2:** Tratamiento y evolución de rechazo agudo corneal tras vacunación contra SARS-CoV2

En caso de sospecha de infección viral, se debe iniciar tratamiento antiviral<sup>(2)</sup>, cuya elección depende de la etiología subyacente. A pesar de que no tengamos confirmación por PCR en los pacientes de nuestra serie, la respuesta al tratamiento fue favorable tras el diagnóstico clínico en aquellos casos donde fue posible el diagnóstico precoz<sup>(10)</sup>.

En la queratitis por VHS, el fármaco de elección es el Aciclovir o Valaciclovir. En el caso de infección por VEB, tanto Aciclovir como Ganciclovir resultan eficaces tanto en la mejoría de los síntomas como en la supresión del virus<sup>(9)</sup>. No obstante, otras publicaciones sugieren que el tratamiento con Aciclovir y corticoides combinados, presenta la misma eficacia que la monoterapia con corticoides<sup>(28)</sup>.

Por último, cabe destacar la relevancia de educar a los pacientes para reportar cualquier cambio como molestias oculares, pérdida de visión o enrojecimiento ocular de aparición súbita tras un postoperatorio inicial favorable<sup>(16)</sup>, facilitando así el diagnóstico precoz, dada la agresividad de esta patología.

## 6. LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es que se trata de una serie de casos monocéntrica junto con la imposibilidad de realizar PCR en gran parte de los pacientes. Además, cabe destacar que puede haber virus del grupo *herpesviridae* que no se incluyen en los paneles de PCR convencionales y que pudieran estar presentes en nuestros pacientes.

En cuanto a la revisión bibliográfica al respecto, la principal dificultad ha sido encontrar estudios con gran tamaño muestral, dado que la mayoría son series de casos con escasos pacientes.

Por último, debido al escaso número de pacientes reportados, no se han encontrado guías autorizadas sobre el manejo adecuado, más allá de los tratamientos aplicados por los distintos oftalmólogos.

## 7. CONCLUSIONES

- Ante un paciente sometido a una intervención intraocular sin incidencias que acude por pérdida súbita de visión y presenta edema corneal con precipitados retroqueráticos a la exploración con lámpara de hendidura, se debe sospechar una endotelitis postoperatoria. Su diagnóstico precoz y tratamiento empírico agresivo son imprescindibles para una evolución favorable.
- El tratamiento precoz y agresivo con corticoides tópicos resulta fundamental para disminuir la inflamación y la destrucción endotelial.
- Se recomienda asociar antivíricos sistémicos por ser la etiología viral (especialmente los *herpesviridae*) la más frecuentemente descrita.
- El abrupto incremento observado en la incidencia de esta rara entidad desde el año 2020 hace sospechar una posible relación con las alteraciones inmunes producidas por el SARS-CoV-2 o sus vacunas

- Debido a la baja tasa de incidencia de efectos adversos oculares de las vacunas contra SARS-CoV-2, no se recomienda eludir la campaña de vacunación.
- Dado el bajo número de casos publicados para esta entidad, se necesita más evidencia científica al respecto que permita publicar guías terapéuticas adecuadas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Quinta edición. Elsevier; 2021. p.843-863.
2. Moshirfar Michael Murri Tirth J Shah David F Skanchy James Q Tuckfield Yasmyne C Ronquillo Orry C Birdsong Daniel Hofstedt Phillip C Hoopes MS, Moshirfar Á S Murri John A Moran MM, Moshirfar M, C Ronquillo Á O C Birdsong Á P C Hoopes ÁY, Shah TJ, Skanchy DF, et al. A Review of Corneal Endotheliitis and Endotheliopathy: Differential Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Ophthalmol Ther*.
3. Erdem S, Karahan M, Ava S, Dursun ME, Hazar L, Keklikci U. Examination of the effects of COVID 19 on corneal endothelium. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1 de agosto de 2021;259(8):2295-300.
4. Olsen TW, Hardten DR, Meiusi RS, Holland EJ. Linear Endotheliitis. *Am J Ophthalmol*.1994;117(4):468-74.
5. Suzuki T, Ohashi Y. Corneal Endotheliitis. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(4):235-40.
6. Hamilton C, Seamone CD, Darvish M, Gupta RR. Multiple parallel-line endotheliitis: Case report and literature review of an emerging entity. Vol. 51, *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2016.
7. Khodadoust AA, Attarzadeh A. Presumed Autoimmune Corneal Endotheliopathy. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(6):718-22.
8. Inoue Y. Review of Clinical and Basic Approaches to Corneal Endotheliitis. *Cornea*. 2014;33.

9. Silpa-Archa S, Sriyuttagrai W, Foster CS. Treatment for Epstein-Barr Virus-associated uveitis confirmed by polymerase chain reaction: Efficacy of Anti-Viral Agents and a literature review. *J Clin Virol.* 2022.
10. Wang H, Zheng J, Zheng Q, Yang F, Ye C, Woo DM Da, et al. Incidence and risk factors of new onset endotheliitis after cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(12):5210-6.
11. Zarei-Ghanavati S, Alizadeh R, Yoo SH. Herpes Simplex Virus endotheliitis following descemet's membrane endothelial keratoplasty. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015;10(2):184-6.
12. Shin J, Ra H, Rho CR. Herpes simplex virus linear endotheliitis in a post-keratoplasty patient: A case report. *Medicine (United States).* 2019;98(3).
13. Anshu A, Chee SP, Mehta JS, Tan DTH. Cytomegalovirus Endotheliitis in Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology.* 2009;116(4):624-30.
14. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. *Life Sci.* 2020;255:117839.
15. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews.* Elsevier B.V.; 2021.
16. Moura-Coelho N, Cunha JP, Papa-Vettorazzi R, Gris Ó, Güell JL. Acute corneal allograft rejection following SARS-CoV-2 vaccination—A systematic review. Vol. 101, *Acta Ophthalmologica.* John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 1-13.
17. Wang MTM, Niederer RL, McGhee CNJ, Danesh-Meyer H V. COVID-19 Vaccination and The Eye. *Am J Ophthalmol.* 2022;240:79-98.
18. Barequet IS, Wasserzug Y. Herpes Simplex Keratitis After Cataract Surgery. *Cornea.* 2007;26(5):615-7.

19. Tan TE, Cheung CMG, Mehta JS. Activation of *Cytomegalovirus* corneal endotheliitis following laser in situ keratomileusis. *BMJ Case Rep.* 29. 2016.
20. Koo EH, Eghrari AO, Dzhaber D, Shah A, Fout E, Dubovy S, et al. Presence of SARS-CoV-2 Viral RNA in Aqueous Humor of Asymptomatic Individuals. *Am J Ophthalmol.* 2021; 230:151-5.
21. Singh RB, Parmar UPS, Kahale F, Agarwal A, Tsui E. Vaccine-Associated Uveitis after COVID-19 Vaccination: Vaccine Adverse Event Reporting System Database Analysis. *Ophthalmology.* 2023;130(2):179-186.
22. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature.*2020;586:594-9.
23. Haseeb AA, Solyman O, Abushanab MM, Obaia ASA, Elhusseiny AM. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. Vol. 10, *Vaccines.* MDPI; 2022.
24. Phylactou M, Li JPO, Larkin DFP. Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *British Journal of Ophthalmology.* 2021;105(7):893-6.
25. Alkwikbi H, Alenazi M, Alanazi W, Alruwaili S. Herpetic Keratitis and Corneal Endothelitis Following COVID-19 Vaccination: A Case Series. *Cureus.* 2022.
26. Crnej A, Khoueir Z, Cherfan G, Saad A. Acute corneal endothelial graft rejection following COVID-19 vaccination. Vol. 44, *Journal Francais d'Ophthalmologie.* Elsevier; 2021. p. e445-7.
27. Balidis M, Mikropoulos D, Gatzioufas Z, de Politis PB, Sidiropoulos G, Vassiliadis V. Acute corneal graft rejection after anti-severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 vaccination: A report of four cases. *Eur J Ophthalmol.* 1 de marzo de 2023;33(2).

28. Yamashita K, Sato R, Fukumoto R, Ofuji Y, Nagamoto T, Kubono H, et al. Epstein-Barr viral corneal stromal keratitis occurring during rheumatoid arthritis treatment: a case report. BMC Ophthalmol. 1 de diciembre de 2022;22(1).

## 9. ANEXO I



Elche, 15/02/2023

El Secretario del Comité de Ética e Integridad en la Investigación (CEII), constata que se ha presentado en la Oficina de Investigación Responsable, la solicitud de evaluación del TFG/TFM:

<b>Tutor/a</b>	Jorge Alió Del Barrio
<b>Estudiante</b>	Álvaro Alemañ Del Hoyo
<b>Tipo de actividad</b>	1. TFG (Trabajo Fin de Grado)
<b>Grado/Máster</b>	Grado en Medicina
<b>Título del TFG/TFM</b>	Endotelitis postoperatoria
<b>Código Provisional</b>	230214083707

Dicho proyecto ha sido admitido a trámite para su evaluación por la Oficina de Investigación Responsable y, si procede, por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario CEII  
Vicerrectorado Investigación

Página 1 de 12