



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias
Médicas y Quirúrgicas



ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y TOMOGRÁFICOS EN RETINA Y COROIDES DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

TESIS DOCTORAL

Carlos Enrique Monera Lucas

Director

Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Codirector

Dr. D. Manuel Vicente Baeza Díaz

Sant Joan d'Alacant

2024



La presente Tesis Doctoral, titulada “**ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y TOMOGRÁFICOS EN RETINA Y COROIDES DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19**” se presenta por modalidad de tesis convencional con el siguiente indicio de calidad:

- *Monera Lucas CE, Baeza Diaz MV, Quesada JA, Lopez-Pineda A, Fernandez Martinez C, Martinez Toldos JJ, Gil-Guillén VF. Tomographic Findings in the Retina of Unvaccinated Patients with COVID Pneumonia: Prospective Longitudinal Study. Int J Environ Res Public Health. 2023 Apr 27;20(9):5659. doi: 10.3390/ijerph20095659. PMID: 37174177; PMCID: PMC10178088. Artículo Open Access.*



El Profesor Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén, director, y el Dr. D. Manuel Vicente Baeza Díaz, codirector,

CERTIFICAN

Que el trabajo **“ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y TOMOGRÁFICOS EN RETINA Y COROIDES DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19”**, realizado por D. Carlos Enrique Monera Lucas, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Sant Joan d'Alacant, a 15 de Julio de 2024.

Prof. Dr. D. Vicente F. Gil Guillén
DIRECTOR

Dr. D. Manuel Vicente Baeza Díaz
CODIRECTOR



La Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

INFORMA

Que D. Carlos Enrique Monera Lucas ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “**ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y TOMOGRÁFICOS EN RETINA Y COROIDES DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19**”, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como Tesis Doctoral.

Lo que firmo para los oportunos efectos en Sant Joan d’Alacant,
a 15 de Julio de 2024.

Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto

Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas
y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN

El proyecto de investigación que ha dado como resultado la presente Tesis Doctoral, con título **“ANÁLISIS DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y TOMOGRÁFICOS EN RETINA Y COROIDES DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19”**, ha recibido las siguientes becas y ayudas de entidades públicas o privadas:

- Beca de la Fundación Navarro-Tripodi para el Fomento de la Investigación Médica en la Provincia de Alicante, año 2021, con una dotación de 2.000 euros.
- Financiación de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana, para la publicación del artículo científico reflejado en el trabajo, con una dotación de 2237,88 euros.

En agradecimiento

Al Dr. Manuel Baeza, por su constante apoyo y dedicación para
que este trabajo sea una realidad.

Al Dr. Vicente Gil, por su confianza en el proyecto, por su afecto
y compromiso en este viaje.

A los profesionales de la Unidad de Enfermedades Infecciosas
del Hospital General Universitario de Elche, por su generosa
colaboración y disposición.

A los pacientes que generosamente se prestaron a participar
en el proyecto.

Dedicado a mi madre, doctora, de quien recibí el empeño por el buen hacer y el gusto por la complejidad de la sencillez.

Dedicado a mi padre, doctor, de quien recibí la conciencia de mirar a los pacientes a los ojos. Y a través de sus ojos.

Dedicado a vosotras, y especialmente a ti, porque gran parte del tiempo que he dedicado a este trabajo era tuyo.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	21
2. ABSTRACT	25
3. GLOSARIO DE ABREVIATURAS	29
4. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	33
4.1 HISTORIA DE UNA PANDEMIA	33
4.2 TAXONOMÍA Y VIROLOGÍA DEL SARS-COV-2.	36
4.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19	39
4.3.1. RESPUESTA INMUNO-INFLAMATORIA EN COVID-19	39
4.3.2. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA	41
4.3.3. SISTEMA RESPIRATORIO	42
4.3.4. SISTEMA CARDIOVASCULAR	43
4.3.5. SISTEMA NEUROLÓGICO	45
4.3.6. SISTEMA ENDOCRINO	46
4.4 FUNDAMENTOS DE LA VISIÓN HUMANA	47
4.4.1. INTRODUCCIÓN A LA VISIÓN HUMANA	47
4.4.2. ANATOMÍA OCULAR	48
4.4.3. FOTOTRASDUCCIÓN	55
4.4.4. VÍA VISUAL	56
4.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA RETINA Y COROIDES	57
4.5.1 DESPRENDIMIENTO DE RETINA	57
4.5.2 PATOLOGÍA VASCULAR DE LA RETINA	58
4.5.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA	60
4.5.4 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD	62
4.5.5 PATOLOGÍA PAQUICOROIDEA	64
4.6 EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA RETINA Y COROIDES	65
4.6.1. OFTALMOSCOPIA DIRECTA E INDIRECTA	65
4.6.2. RETINOGRAFÍA	65
4.6.3. ECOGRAFÍA	66
4.6.4. ANGIOGRAFÍA	66
4.6.5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	67
4.7 REPERCUSIÓN OFTALMOLÓGICA DE LA COVID-19	69
4.8 IMPACTO DE LA COVID-19 EN LOS SERVICIOS DE OFTALMOLOGÍA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD EN ESPAÑA	75
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	79
6. OBJETIVOS	83

7. MATERIAL Y MÉTODO	87
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	87
7.2 POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO	87
7.3 MUESTRA DEL ESTUDIO	87
7.4 PERIODO DE RECOGIDA DE DATOS	89
7.5 EXPLORACIONES Y OBTENCIÓN DE LOS DATOS	90
7.6 VARIABLES DEL ESTUDIO	92
7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	93
7.8 IMPLICACIONES ÉTICAS	94
8. RESULTADOS	97
9. DISCUSIÓN	103
10. CONCLUSIONES	111
11. REFERENCIAS	115
12. ANEXO I – DIFUSIÓN CIENTÍFICA	137
ARTÍCULO REVISTA INDEXADA	137
13. ANEXO II – APROBACIÓN COMITÉS	151
COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE (ALICANTE, ESPAÑA)	151
OFICINA DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (ALICANTE, ESPAÑA)	152



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

1. RESUMEN

Introducción

Los estudios disponibles no aportan evidencia definitiva sobre el alcance del efecto de la infección por SARS-CoV-2 en la retina de los pacientes. Existen muy pocos trabajos realizados realmente en la fase más aguda y contagiosa de la enfermedad en los que se evalúen los cambios tomográficos en los pacientes con COVID-19 en estadios precoces.

Objetivo

Determinar si la historia natural de la infección por SARS-CoV-2 tiene influencia en los hallazgos tomográficos en la retina de los pacientes con neumonía COVID-19.

Material y Método

Estudio longitudinal y prospectivo con seguimiento de una cohorte de 38 pacientes con neumonía COVID 19 ingresados en un centro hospitalario, comparando la fase aguda y la fase de recuperación (12 semanas posteriores) de la infección. Se han realizado exploraciones oftalmológicas y estudios de tomografía de coherencia óptica, siendo las variables principales del estudio el grosor central de la retina y el grosor central coroideo. Previamente realizamos un análisis transversal respecto a controles históricos para obtener valores de referencia.

Resultados

No se observaron diferencias estadísticamente relevantes en el análisis longitudinal de las variables grosor central de la retina (p-valor 0.056), grosor coroideo central (p-valor 0.991), grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (p-valor 0.208) y grosor de la capa de células ganglionares (p-valor 0.319) entre las dos fases de la enfermedad. Se observó un incremento significativo del grosor central de la retina en los pacientes estudiados respecto a los controles históricos en el análisis transversal inicial (p-valor 0.006), que se mantuvo sin variación significativa en la fase de recuperación. No se observaron signos inflamatorios ni alteraciones vasculares en el segmento posterior en ninguno de los pacientes evaluados.

Conclusiones

Los datos tomográficos de la retina y coroides en los pacientes COVID-19 obtenidos en la fase aguda se mantienen estables en la fase de recuperación de la enfermedad. En los pacientes con neumonía COVID-19 el grosor central de la retina está incrementado en la fase aguda de la enfermedad. Son necesarios más estudios epidemiológicos que utilicen tomografía de coherencia óptica en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

2. ABSTRACT

Introduction

Available studies do not provide definitive evidence regarding the extent of the effect of SARS-CoV-2 infection on patients' retinas. There are very few studies conducted during the most acute and contagious phase of the disease that evaluate tomographic changes in patients with COVID-19 in early stages.

Objective

To determine whether the natural history of SARS-CoV-2 infection influences tomographic findings in the retina of patients with COVID-19 pneumonia.

Materials and Methods.

A longitudinal and prospective study was conducted, following a cohort of 38 patients with COVID-19 pneumonia admitted to a hospital, comparing the acute phase and the recovery phase (12 weeks later) of the infection. Ophthalmological examinations and optical coherence tomography studies were performed, with the main study variables being central retinal thickness and central choroidal thickness. A cross-sectional analysis was previously conducted with respect to historical controls to obtain reference values.

Results

No statistically significant differences were observed in the longitudinal analysis of the variables "central retinal thickness" (p-value 0.056), "central choroidal

thickness" (p-value 0.991), "retinal nerve fiber layer thickness" (p-value 0.208), and "ganglion cell layer thickness" (p-value 0.319) between the two phases of the disease. A significant increase in central retinal thickness was observed in the studied patients compared to historical controls in the initial cross-sectional analysis (p-value 0.006), which remained unchanged during the recovery phase. No inflammatory signs or vascular alterations were observed in the posterior segment in any of the evaluated patients.

Conclusions

Tomographic data of the retina and choroid in COVID-19 patients obtained during the acute phase remain stable during the recovery phase of the disease. In patients with COVID-19 pneumonia, central retinal thickness is increased during the acute phase of the disease. Further epidemiological studies using optical coherence tomography in the acute phase of SARS-CoV-2 infections would be necessary.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

3. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ARN	Ácido Ribonucleico
BNP	Brain Natriuretic Peptid
CCG	Capa de Células Ganglionares
CCT	Grosor Coroideo Central
CFNR	Capa de Fibras Nerviosas de la Retina
COVID-19	Coronavirus Disease 19
CRT	Grosor Central de la Retina
DM	Diabetes Mellitus
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
GMPc	Guanosilmonofosfato cíclico
MERS-COV	Medium East Respiratory Syndrome - Coronavirus
MLI	Membrana Limitante Interna
OACR	Oclusión de Arteria Central de la Retina
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OCTA	Tomografía de Coherencia Óptica – Angiografía
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORAR	Oclusión de Rama Arterial de la Retina
ORVR	Oclusión de Rama Venosa de la Retina
OVCR	Oclusión de Vena Central de la Retina
SARS-COV-1	Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus -1
SARS-COV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus - 2

SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SNC	Sistema Nervioso Central
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TNFa	Factor de Necrosis Tumoral alfa
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VEGF	Factor de Crecimiento Vascular del Endotelio



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

4. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

4.1 HISTORIA DE UNA PANDEMIA

El 30 de enero del año 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la enfermedad provocada por la infección por un nuevo virus hasta ese momento desconocido en humanos, el Síndrome Agudo Respiratorio Severo – Coronavirus – 2 (SARS-CoV-2), podía ser definida como pandemia mundial(1,2).

Los primeros casos de pacientes con síntomas clínicos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 se habían comunicado desde la provincia china de Wugan el 31 de diciembre del año 2019 como un brote epidémico de una enfermedad con manifestaciones clínicas respiratorias, en forma de neumonía de características atípicas. De manera sucesiva, a lo largo del mes de enero del año 2020 se sucedieron la comunicación de casos similares en diferentes puntos de China y otros países asiáticos. El primer caso de enfermedad secundaria a la infección por SARS-CoV-2 en Europa se notificó el 26 de enero del año 2020 en Austria.

El síndrome clínico provocado por la infección por SARS-CoV-2 en humanos se denominó COVID-19 (2019-nCoV Acute Respiratory Disease).

La pandemia de la COVID-19 ha tenido un impacto muy grande en todas las esferas que condicionan la vida diaria de las poblaciones, en la mayoría de los países del mundo. Ha supuesto un verdadero desafío para los sistemas de salud, dejando al descubierto en la mayoría de los casos las carencias de las que

padecen frente a este tipo de retos. El tamaño del desafío que supone la COVID-19 ha requerido la cooperación y coordinación de los diferentes países entre sí.

Además, la pandemia de la COVID-19 ha traído consigo cambios en los protocolos y estrategias de atención sanitaria, acelerando la introducción de la telemedicina y la inclusión de la tecnología en multitud de actos médicos. Por otro lado, ha estimulado la investigación en virología y vacunología mediante la colaboración global de científicos, instituciones, gobiernos, empresas y patrocinadores.

El 5 de Mayo de 2023 la Organización Mundial de la Salud declaró el fin del estado de pandemia y la emergencia internacional por la COVID-19. Hasta entonces, se habían declarado en el mundo más de 700 millones de casos, y se habían producido casi 7 millones de muertes relacionadas de manera directa con la infección del virus. Sin embargo, las muertes indirectas podrían ser mucho mayores, debidas a las comorbilidades de los pacientes, a las patologías no atendidas por la situación de emergencia sanitaria o a las producidas en fases crónicas de la enfermedad. Los países con mayor población afectada son EEUU, India, Francia, Alemania y Brasil.

España registra a día de hoy más de 14 millones de casos declarados y casi 122.000 personas fallecidas.

El 5 de Julio de 2023 se publicó la Orden SND/726/2023, del Acuerdo del Consejo de Ministros del 4 de Julio de 2023, por el que se declaró la finalización de la situación de crisis sanitaria por la COVID-19 y se inició una estrategia de vigilancia prospectiva en Atención Primaria y Hospitalaria.

Por otro lado, en cuanto a las implicaciones económicas, según datos del Banco de España, el PIB sufrió un retroceso extraordinario en nuestro país en el primer semestre del año 2020. La pandemia provocó un frenazo en el tejido empresarial y productivo con la consiguiente paralización de la actividad económica y la caída abrumadora del empleo. Este impacto fue mayor en las provincias de Andalucía y Cataluña y las comunidades autónomas de Baleares y Canarias (*Figura 1*).



Figura 1. Implicaciones socioeconómicas de la COVID-19 en España. Fuente: Instituto Nacional de Estadística

4.2 TAXONOMÍA Y VIROLOGÍA DEL SARS-COV-2.

El Síndrome Agudo Respiratorio Severo – Coronavirus – 2, denominado así para diferenciarlo del SARS-CoV-1 que provocó brotes epidémicos en los años 2002 y 2003, es un tipo de coronavirus ARN-encapsulado que pertenece a la familia *Coronaviridae* (subfamilia *Orthocoronavirinae*, orden *Nidovirales*).⁽¹⁾ Hasta la aparición del SARS-CoV-2 se había descrito seis especies de coronavirus dentro de la subfamilia *Orthocoronavirinae* (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HKU1, MERS-CoV y SARS-CoV-1), divididos en cuatro géneros (Alpha, Beta, Gamma y Delta). Los géneros Beta (donde se incluye SARS-CoV-2) y Alpha solo provocan infecciones en mamíferos y generalmente se trata de cuadros leves de infecciones del tracto respiratorio superior y gastrointestinales. SARS-CoV-1 y MERS-CoV, sin embargo, fueron responsables de brotes epidémicos graves en los años 2002-2003 y 2012-2015, respectivamente.

La infección en humanos por las diferentes especies de coronavirus se reconoce como zoonosis dado que aparecen de manera espontánea tras la mutación de virus específicos de especies animales, como murciélagos. Estas especies animales sirven al virus como reservorio antes de cambiar su genoma y ser potencialmente virulentos para los humanos.

El SARS-CoV-2 es un virus esférico de tamaño medio de entre 50-400nm (3,4) de diámetro, que presenta una serie de estructuras glicoproteicas^(5,6) en su estructura que le proporcionan un aspecto característico de “corona” y que tienen diferentes funciones.

- **Proteína Espícula “Spike” (Proteína S).** Permite el reconocimiento de la proteína receptora en la célula huésped diana, facilitando al virus la unión con dicha célula y el desarrollo de la infección. Las distintas subespecies de SARS-CoV-2 han desarrollado diferentes polimorfismos de la proteína S, lo que ha dado lugar a varias mutaciones del virus que le han permitido adaptarse a diferentes condiciones y modificar su capacidad virulenta, esquivando los mecanismos de defensa celular humanos y el proporcionado por las vacunas. La proteína S se divide en dos subunidades, S1 y S2.(4,7) La subunidad S1 es responsable del reconocimiento y la afinidad con proteínas específicas de superficie de las células huésped, y la subunidad S2 permite la fusión de membranas y la entrada del material genético viral a la célula infectada. (4,8) La diana celular de la proteína S del SARS-CoV-2 es el receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina – II (ECA-II).(7)
- **Proteína de Envoltura (Proteína E).** La proteína E es una pequeña proteína de superficie implicada en la patogénesis de la infección. Es la proteína que menos variación ha tenido en las diferentes especies de coronavirus. Su función está implicada en el flujo de iones, fundamentalmente calcio, a través de la membrana celular y en el proceso de plegamiento del material genético en las organelas de la célula huésped, provocando fallos de almacenamiento e induciendo la apoptosis celular.

- **Proteína de Membrana (Proteína M).** La proteína M es la proteína más abundante en la superficie del coronavirus, y está involucrada en el reconocimiento de receptores diana en las células huésped facilitando la unión con proteína S. Además, está involucrada en otros procesos patogénicos como el ensamblaje y empaquetamiento de material ARN en las células virales.
- **Proteína de Nucleocápside (Proteína N).** La proteína N se encuentra en el interior del virus, unida directamente al ARN y proveyéndolo de estabilidad(9) participando en procesos de encapsulación genómica y regulación de la respuesta inmunitaria de la célula huésped.

El mecanismo de infección celular que utiliza el SARS-CoV-2 es la interacción con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), de manera similar a otros coronavirus.(7) El reconocimiento del receptor de ECA se consigue mediante el subdominio S1 de la proteína S. Esta unión provoca un cambio conformacional en la proteína S que permite una fusión de membranas y la infección celular por un mecanismo de endocitosis. Una vez completada la entrada del virus a la célula huésped aprovecha la maquinaria celular para replicarse, dañando la célula y desencadenando una respuesta inmunitaria.

4.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID-19

La fisiopatología de la enfermedad de COVID-19 viene determinada por la lesión de las estructuras que exponen receptores para la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y que facilita el reconocimiento de los mismos por la proteína S del SARS-CoV-2.

4.3.1. RESPUESTA INMUNO-INFLAMATORIA EN COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 supone un estado clínico sistémico protrombótico por la activación del sistema hemostático a consecuencia de la inflamación provocada por el daño celular. El papel de las citoquinas es fundamental en la respuesta inmunológica del COVID (*Figura 2*). En algunos casos se produce una excesiva liberación de inmunomediadores, que se conoce como tormenta de citoquinas. Las interleucinas IL1, IL6, IL10 y el factor TNF α juegan un papel importante como mediadores de inflamación, que provoca un desequilibrio entre los factores antihemostáticos y protrombóticos en el endotelio vascular, dando lugar a un estado de hipercoagulación y antifibrinólisis. (10,11)

Se ha descrito que una proporción importante de los pacientes fallecidos por COVID presentaban signos de coagulación intravascular diseminada (CID). Además, es relativamente frecuente en los pacientes con COVID la aparición de trombosis venosas y arteriales, dando lugar a cuadros clínicos de TVP o TEP, y de isquemia distal de los miembros. Algunos marcadores biológicos como el dímero D y (12,13) los tiempos de tromboplastina parcial activado y de protrombina, así como el fibrinógeno, pueden ser útiles como factores pronósticos para identificar pacientes con mayor probabilidad de presentar

eventos trombóticos, dado que se encuentran incrementados en los pacientes con COVID.

Los estados de hipercoagulabilidad suponen el contexto fundamental de muchas de las causas de muerte y comorbilidad a largo plazo en los pacientes con COVID, teniendo implicaciones diferentes niveles. Así, en el contexto de la COVID pueden darse eventos trombóticos graves renales, neurológicos, pulmonares y oftalmológicos. Las estrategias dirigidas a corregir estos estados protrombóticos y a limitar sus consecuencias clínicas han ocupado una parte importante de la investigación en esta enfermedad en los últimos tres años.

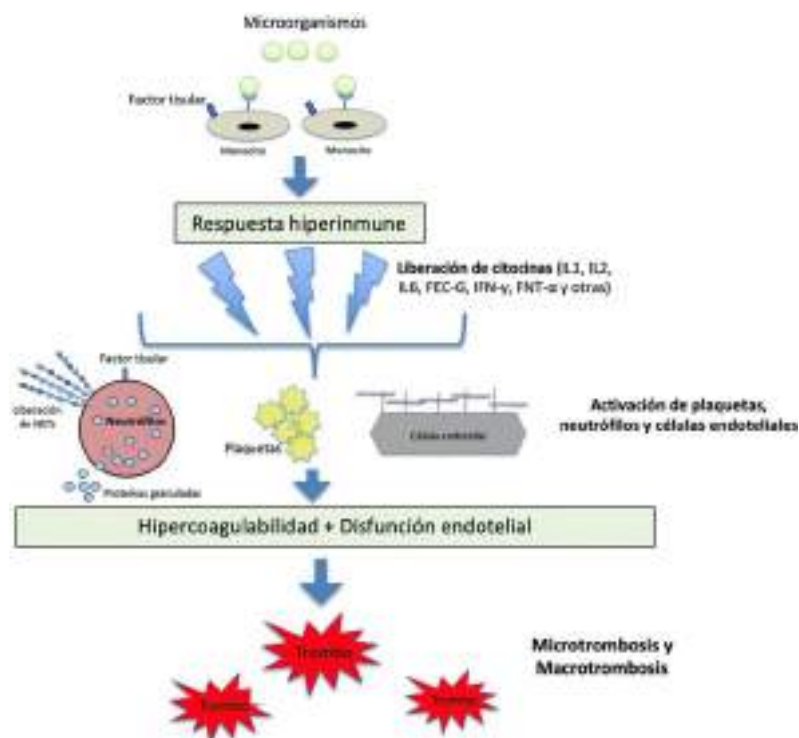


Figura 2. Respuesta inmuno-inflamatoria en la COVID-19.(14)

4.3.2. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El sistema hormonal de la renina – angiotensina – aldosterona permite la regulación de la presión arterial. El descenso de la presión arterial por diferentes motivos (hipovolemia, vasodilatación sistémica, arritmias, deshidratación...) estimula la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I mediada por renina, y la conversión posterior de angiotensina I en angiotensina II, mediada por ECAI. La angiotensina II tiene efectos vasopresores y hormonales que en última instancia provocan un aumento de la presión arterial y de la retención de sustratos osmóticos (fundamentalmente sodio) a través de la estimulación de producción de aldosterona por la glándula suprarrenal, limitando la pérdida de volumen sanguíneo. El papel de la ECAII es desactivar el SRAA provocando una proteólisis de la angiotensina II, por lo que su inhibición mediante el bloqueo o lesión de su receptor por SARS-CoV-2 (*Figura 3*) puede provocar en última instancia una disfunción renal severa.(15,16)

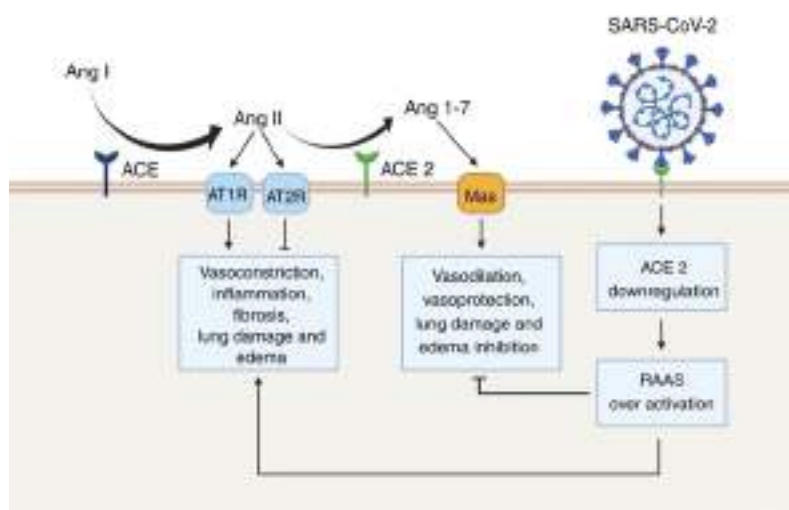


Figura 3. Hiperactivación del eje RAAS en la infección por SARS-CoV-2.(17)

4.3.3. SISTEMA RESPIRATORIO

Las células del epitelio respiratorio expresan también receptores para la ECA, tanto a nivel del tracto respiratorio superior (nasofaringe) como inferior (bronquios y pulmones). Por tanto, son estructuras susceptibles de ser lesionadas por la infección por SARS-CoV-2 (*Figura 4*). El hecho de que la mayoría de los contagios se produzcan a través de aerosoles y microgotas suspendidas en el aire hace que la clínica respiratoria sea la más prevalente en pacientes con COVID-19.

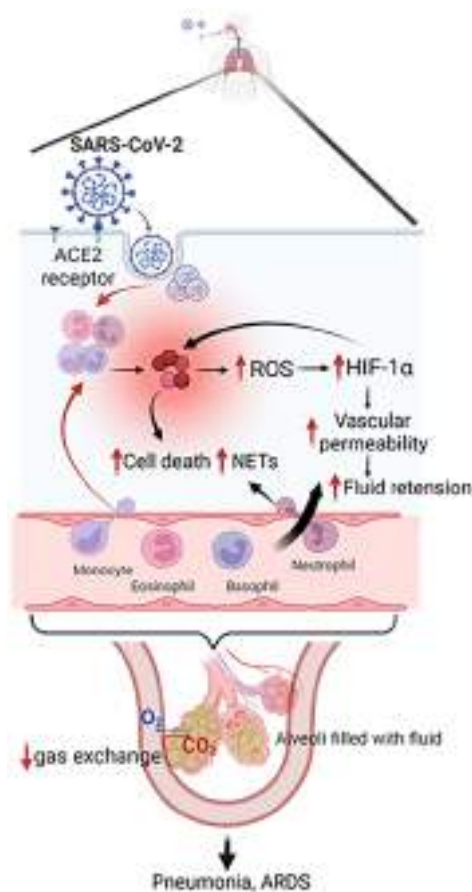


Figura 4. Patogenia respiratoria en la COVID-19(18)

La mayoría de los casos de infección nasofaríngea cursa de manera asintomática o paucisintomática, siendo los casos de infección respiratoria

inferior los que se asocian a mayor morbimortalidad de los pacientes. La invasión de los neumocitos de tipo II por el SARS-CoV-2 provoca una cascada inmunitaria que tiene como resultado la activación de los macrófagos circundantes y la disfunción tisular del alvéolo(19), provocando en muchos casos un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) o Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en hasta un 33%(20) de los casos hospitalizados, siendo responsable de la mayor parte de las causas de mortalidad y de morbilidad crónica en los pacientes con COVID, y hasta el punto de dar nombre al propio virus.

4.3.4. SISTEMA CARDIOVASCULAR

La fisiopatología de la afectación cardiovascular en la COVID-19 viene determinada por la expresión de receptores ECA en los miocitos y fibroblastos cardíacos. En menor grado las células endoteliales vasculares también expresan este receptor. Además, los pericitos, fundamentales para la estabilidad de la microvasculatura cardíaca, son especialmente vulnerables a la invasión por SARS-CoV-2 debido a la abundancia de receptores ECA que presentan.(21,22) De esta manera, tanto la infección directa del tejido cardiovascular como el daño secundario a la liberación de citocinas inflamatorias (*Figura 5*) y el aumento de las demandas de oxígeno por los tejidos lesionados afectan de manera trascendental al sistema cardiovascular, lo que tiene implicaciones fundamentales en la morbimortalidad de los pacientes(23–25).

Por otro lado, la disfunción del eje RAAS tiene también implicaciones fundamentales en el sistema cardiovascular afectando al control de la presión

arterial y a la contractibilidad cardíaca. (26) La elevación de diferentes biomarcadores cardíacos como pro-BNP, troponinas y dímero-D en pacientes con COVID-19 evidencian la disfunción cardiovascular en la infección por SARS-CoV-2.(25)

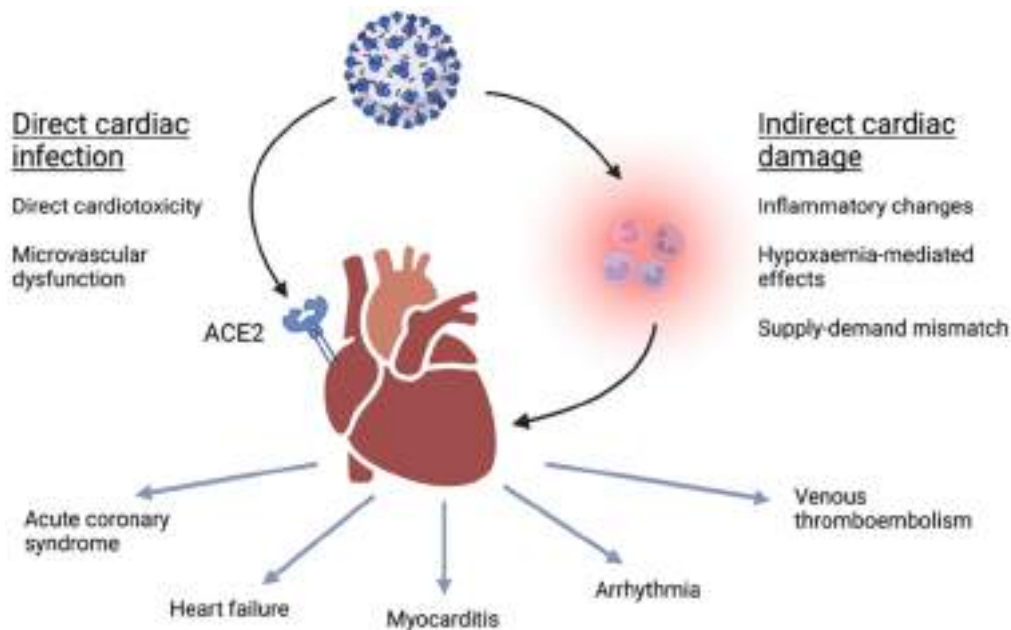


Figura 5. Daño cardiovascular en COVID-19. Vías patogénicas.(27)

Los eventos cardiovasculares más prevalentes en los pacientes ingresados por COVID son la HTA (36,1%), DM (22,1%) y la cardiopatía isquémica (10%), y se asocian con un aumento de la mortalidad. Además, las arritmias (9,3%), la insuficiencia cardíaca (6,8%) y las complicaciones trombóticas como TEP o TVP (7,4%) también son entidades frecuentes que influyen en la morbilidad de los pacientes.(21)

4.3.5. SISTEMA NEUROLÓGICO

La afectación del sistema nervioso central en la COVID-19 es uno de los principales determinantes de morbilidad tanto en fases agudas como crónicas de la enfermedad.(28) Se ha descrito la expresión de receptores ECA en los oligodendrocitos(29). La invasión del SNC por el SARS-CoV-2 (*Figura 6*) puede ser vía neuronal a través del bulbo olfatorio, tras contagio por vía respiratoria, y por vía hematogena a través de la barrera hematocefálica.(28,30,31) Una vez dentro del SNC el SARS-CoV-2 se disemina de manera rápida provocando la muerte celular de las células infectadas por apoptosis y de las células circundantes por liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). (32)

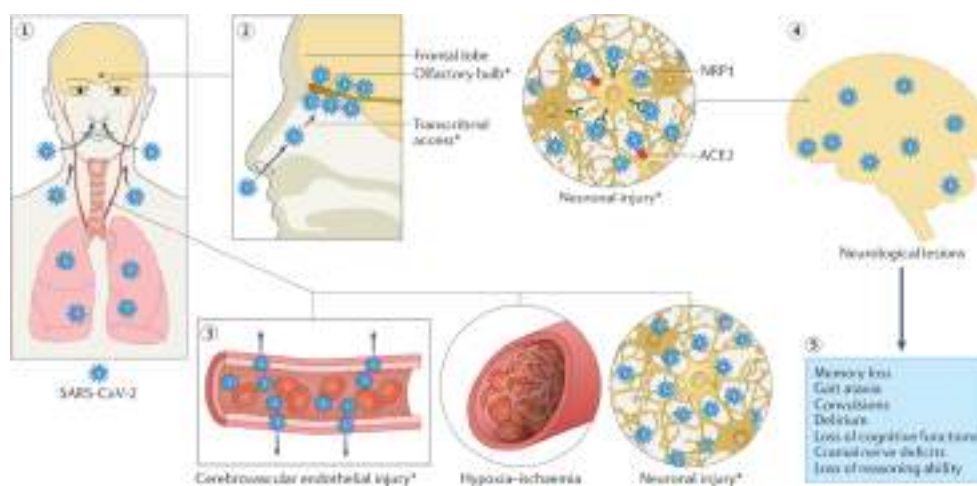


Figura 6. Mecanismos de invasión del SNC por SARS-CoV-2(33)

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes por la infección del coronavirus son síntomas leves con una prevalencia muy variable en función de las series consultadas. Así, los síntomas más frecuentes son hipogeusia (5,6-88%), hiposmia (5,1-85%), mialgias (3,6-66%), cefalea (4-34%), alteración de la consciencia (7,5-16%) y neuralgias (2,5%).(34–36) Entre los eventos neurológicos graves destacan los eventos cerebrovasculares (2,8-6%), las crisis

epilépticas (0,5%) y algunos casos aislados de meningitis, encefalitis y Síndrome de Guillain-Barré(37).

4.3.6. SISTEMA ENDOCRINO

La presencia de receptores ECA en la tiroides, páncreas, pituitaria y las gónadas determina el potencial daño celular en estos tejidos y la disfunción endocrina secundaria.

La implicación de la comorbilidad con Diabetes Mellitus en los pacientes con COVID es bidireccional, dado que si bien la infección por SARS-CoV-2 puede dañar las células de los islotes pancreáticos disminuyendo la producción de insulina, la existencia previa de la DM puede provocar un aumento en la severidad de la COVID debido al incremento de los niveles de ECA2 en estos pacientes.(38,39) La coexistencia de COVID y DM es muy frecuente y una de las principales responsables de la morbimortalidad de los pacientes.

A pesar de la normofunción tiroidea es la norma en los pacientes con COVID, el hipertiroidismo es la condición más frecuente en los pacientes en los que existe alguna disfunción. La estructura más frecuentemente dañada son las células foliculares, por lo que la alteración en la función tiroidea es generalmente secundaria a la lesión glandular. Las entidades tiroideas más frecuentes en este contexto son la tirotoxicosis secundaria a una tiroidopatía de Graves y la tiroiditis subaguda. También puede provocar hipotiroidismo glandular tiroideo secundario a una tiroiditis autoinmune o a una disfunción hipofisiaria. (40,41)

4.4 FUNDAMENTOS DE LA VISIÓN HUMANA

4.4.1. INTRODUCCIÓN A LA VISIÓN HUMANA

El concepto de visión es muy amplio y se puede definir desde varios aspectos. Desde el punto de vista biológico, la visión es la capacidad de percibir el entorno a través de la adecuada interpretación de los rayos de luz que son detectados por el ojo. La visión es una de las capacidades básicas del ser humano, y es necesaria para una adecuada interacción con el ambiente y una autonomía óptima.

El ojo es un órgano par y estructuralmente complejo que tiene como fin último adecuar la entrada de rayos de luz procedentes del entorno y permitir una adecuada percepción de los mismos por la retina, que constituye el órgano neurosensorial de la visión (*Figura 7*).

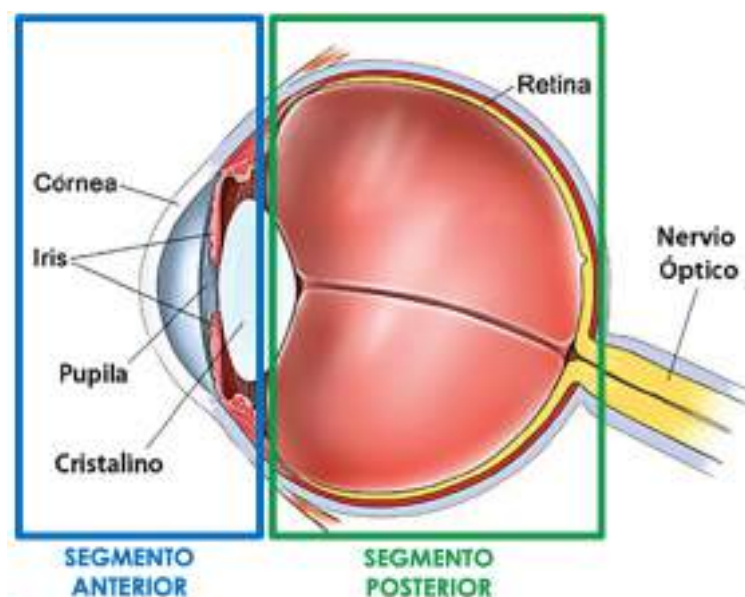


Figura 7. Estructuras intraoculares

Denominamos **dioptrio ocular** al conjunto de estructuras intraoculares que condicionan el adecuado enfoque de los rayos de luz en la retina. Las estructuras oculares con mayor importancia para la función óptica del ojo son la córnea y el cristalino. Un funcionamiento correcto del dioptrio ocular permite que la luz se dirija de manera precisa a los fotorreceptores localizados en la retina.

4.4.2. ANATOMÍA OCULAR

Desde el punto de vista estructural, el ojo se compone de los siguientes elementos.

- **Esclerótica.** Es una estructura colágena y rígida, y se sitúa como la capa más externa del globo ocular. Tiene una función fundamentalmente estructural y protectora, y permite el anclaje de los músculos extraoculares.

- **Úvea.** Es una red fibrovascular que se localiza inmediatamente interior y adyacente a la esclerótica y que se proyecta a la región anterior del globo ocular dando lugar a diferentes estructuras. De esta manera, la **úvea anterior** se subdivide en tres áreas con propósitos distintos:
 - o **Cuerpo ciliar y procesos ciliares.** Se encargan de la producción de humor acuoso, un fluido intraocular que determina la presión intraocular y aporta nutrientes necesarios para el metabolismo de las estructuras anteriores del ojo, fundamentalmente la córnea.

- **Músculo ciliar y zónula.** Este complejo fibromuscular facilita el cambio del grosor del cristalino para modificar su potencia óptica, en un proceso que se denomina acomodación.
- **Iris.** Tiene una función de diafragma para regular la cantidad de luz que entra al interior del ojo, y permite la adaptación a las diferentes condiciones de luminosidad del entorno.

Por otro lado, la **úvea posterior** o **coroides** (*Figura 8*) es una malla vascular que tiene la función esencial de permitir un aporte de oxígeno y nutrientes óptimos a las capas externas de la retina, especialmente el epitelio pigmentario de la retina, que constituye una de las regiones metabólicamente más activas del cuerpo humano. La coroides se divide en tres capas:

- **Capa de Haller,** también denominada coroides externa o capa de grandes vasos coroides.
- **Capa de Satler,** también denominada coroides interna o capa de vasos coroides de mediano calibre.

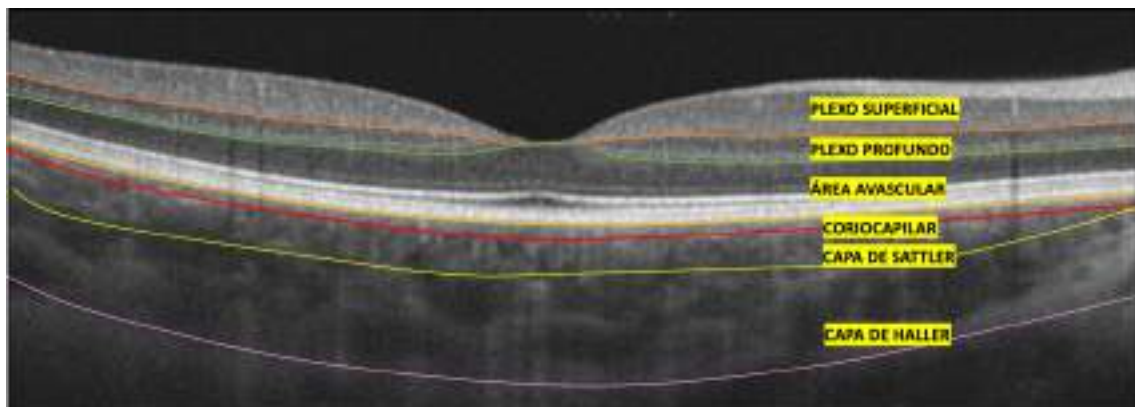


Figura 8. Áreas vasculares de la retina y coroides

- **Capa coriocalilar** o coroides interna. La coriocalilar es la región corioidea que más implicación tiene en la fisiopatología de las enfermedades corioretinianas por disfunción corioidea. Está formada por millones de capilares fenestrados adyacente a la lámina de Buch junto a la que forma la denominada barrera hematoretiniana, que tiene una gran importancia en el filtrado de solutos como fármacos y grandes moléculas, así como del equilibrio hídrico, y de cuya adecuada función depende la nutrición óptima de la retina.

- **Cristalino y córnea.** Son las estructuras más importantes del dioptrio ocular. Son transparentes en condiciones fisiológicas, y de esta transparencia depende en gran medida la visión del individuo. La córnea es la estructura ópticamente más potente, dado que aporta aproximadamente unas 40-42 dioptrías, mientras que el cristalino tiene una potencia aproximada de 20 dioptrías en condiciones normales.

- **Retina.** La retina es una superestructura estructuralmente muy compleja cuya función es el procesamiento de las imágenes adquiridas a través del dioptrio ocular. El proceso de transducción consiste en transformar la luz en una señal eléctrica que pueda ser transmitida al cerebro para su procesamiento.

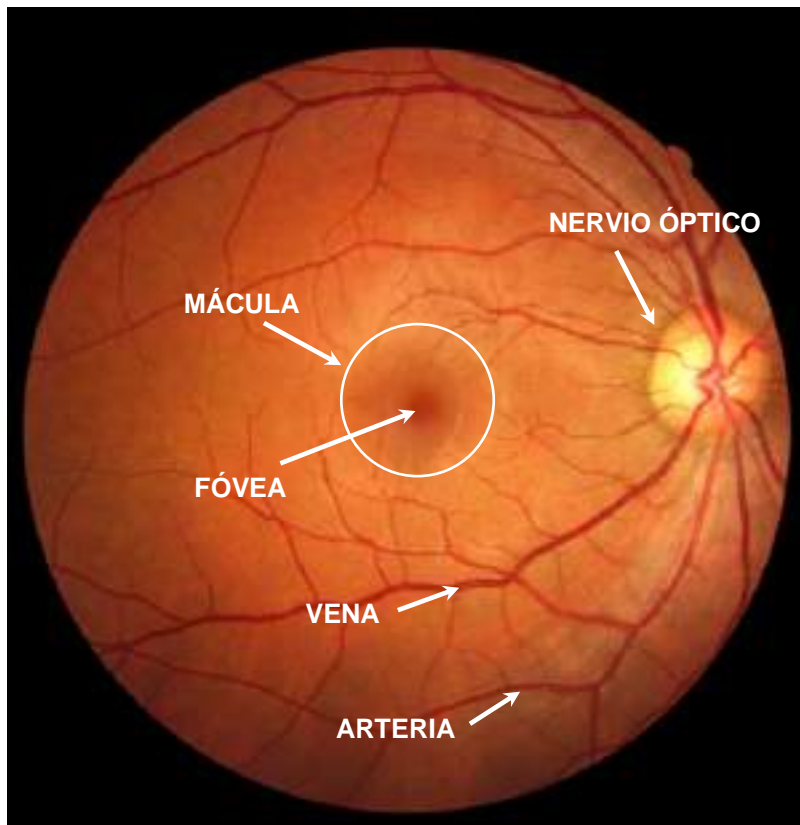


Figura 9. Elementos macroscópicos del polo posterior

Macroscópicamente, en la retina se diferencian las siguientes regiones:

- Retina periférica.
- Retina ecuatorial
- Polo posterior de la retina (*Figura 9*)

Por otro lado, en la estructura microscópica (*Figura 10*) de la retina se diferencian las siguientes capas:

- **Epitelio pigmentario de la retina.** Es una monocapa de células cúbicas, metabólicamente muy activas, que contienen melanina.
- **Capa de los Fotorreceptores.** En ella se localizan los segmentos externos de las células fotorreceptoras.

- **Capa limitante externa.** Es una región de adherencias intercelulares entre las células fotorreceptoras, donde además se localizan las células de Müller.
- **Capa de nuclear externa.** En ella se localizan los núcleos y segmentos internos de los fotorreceptores. Existen fundamentalmente dos tipos de fotorreceptores que a su vez se distinguen en varios subtipos. Los **conos** son los fotorreceptores más abundantes en la mácula y la fovea y están involucrados en la percepción de colores, la sensibilidad al contraste y la agudeza visual fina. Por otro lado, los **bastones** son las células fotorreceptoras predominantes en las regiones más periféricas de la retina y tienen una importancia especial en la visión en condiciones de baja luminosidad del entorno.
- **Capa plexiforme externa.** Formada por las conexiones sinápticas de las células localizadas en la capa nuclear interna y los fotorreceptores.
- **Capa nuclear interna.** Está formada por los núcleos de las células bipolares. Además en ella se localizan las células amacrinas y las células horizontales.
- **Capa plexiforme interna.** Contiene las conexiones neuronales entre las células ganglionares y las células bipolares.
- **Capa de células ganglionares.** Contiene los núcleos de las células ganglionares.

- **Capa de fibras nerviosas de la retina.** Está formada por las proyecciones axónicas de las células ganglionares, que se proyectan a la región posterior del globo ocular para formar el nervio óptico (II par craneal).
- **Capa limitante interna.** Separa la retina del humor vítreo.

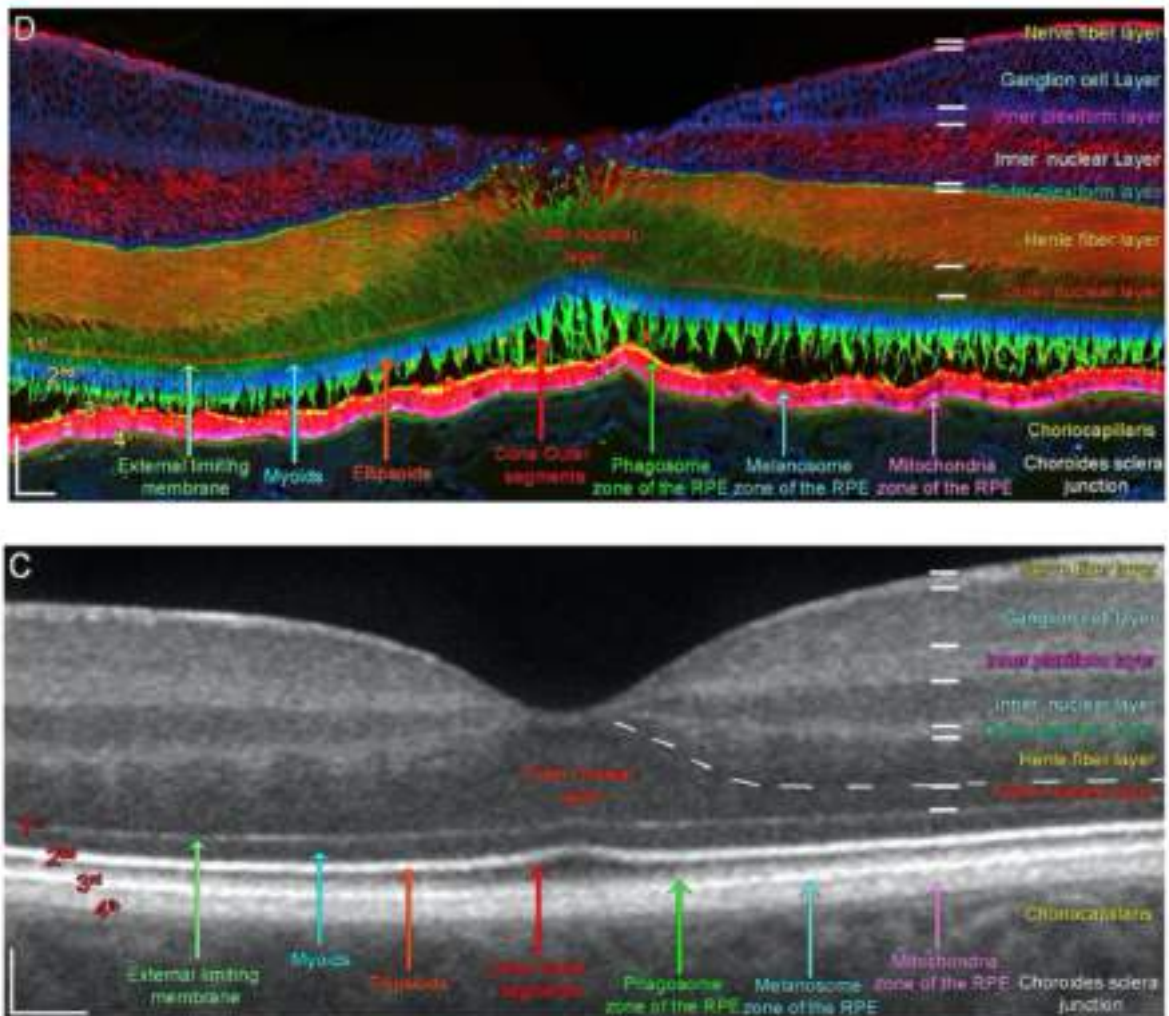


Figura 10. Correspondencia histológica y en OCT de las capas de la retina(42)

- **Nervio óptico.** El II par craneal está formado por los axones de las células ganglionares de la retina, en el que anatómicamente se diferencian cuatro porciones:
 - **Porción intraocular.** Es la cabeza del nervio óptico, papila óptica o disco óptico, donde convergen las fibras nerviosas de la retina.
 - **Porción intraorbitaria.** Comprende toda la longitud del nervio óptico en el interior de la órbita hasta el foramen óptico.
 - **Porción intracanalicular.** Es una pequeña región en la que el nervio óptico atraviesa el foramen óptico para ingresar en la cavidad craneal.
 - **Porción intracraneal.** Es el trayecto del nervio óptico desde el foramen óptico hasta el quiasma.

4.4.3. FOTOTRASDUCCIÓN

El proceso de **fototransducción**(43) es el fenómeno mediante el cual el estímulo luminoso se convierte en señal nerviosa que es enviada a la corteza cerebral visual occipital. Los fotones de luz son percibidos por los segmentos externos de los fotorreceptores y estimulan los pigmentos de rodopsina (bastones) y opsina (conos). La rodopsina está vinculada a un cromóforo derivado de la vitamina A, denominado retinal, que presenta dos estados conformaciones o formas isoméricas, de manera que el retinal se encuentra en la forma “cis”, y se configura en la forma “trans” cuando un fotón de luz es percibido, en un proceso denominado **isomerización**. En presencia de luz, los niveles de guanosilmonofosfato cíclico (GMPc) disminuyen ocasionando en último término el cierre de canales de sodio y el aumento de su concentración extracelular, lo que provoca un cambio en el potencial de membrana. Esta alteración del equilibrio iónico tiene como consecuencia el cierre de canales de calcio inhibiendo la conexión sináptica de los fotorreceptores con las células bipolares. Dado que la sinapsis entre los fotorreceptores y las células bipolares es inhibitoria, se produce un estímulo nervioso que se transmite a las células ganglionares y a toda la vía visual.

4.4.4. VÍA VISUAL

La vía visual comprende diferentes estructuras anatómicas (*Figura 11*) hasta llegar a la corteza visual. Los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico se decusan en el quiasma óptico, de manera que las fibras que provienen de la retina temporal se mantienen ipsilaterales mientras que los axones de la retina nasal cruzan al hemisferio contralateral.(44) De esta manera, el campo visual derecho (fotorreceptores de la retina temporal del ojo izquierdo y retina nasal del ojo derecho) será percibido por la corteza cerebral del hemisferio izquierdo, y viceversa. Los tractos ópticos que salen del quiasma llegan a los cuerpos geniculados laterales, en los que se produce la integración del estímulo. Las radiaciones ópticas comunican los cuerpos geniculados laterales con la corteza visual primaria (área 17 de Brodmann) donde se produce la interpretación y detección consciente del estímulo luminoso.

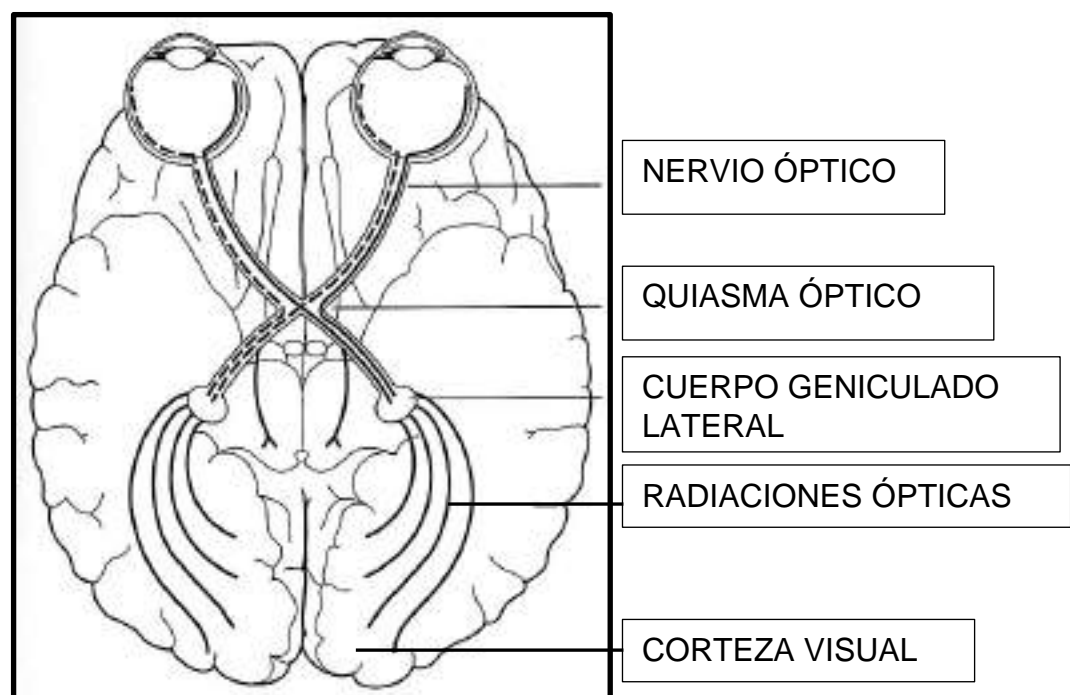


Figura 11. Estructuras de la vía visual

4.5 FISIOPATOLOGÍA DE LA RETINA Y COROIDES

4.5.1 DESPRENDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina es consecuencia de una separación patológica entre la retina interna y la retina externa, generalmente a nivel de la unión del EPR y la capa de fotorreceptores. En función de la fisiopatología el desprendimiento de retina puede ser:

- **Regmatógeno.** Se produce a consecuencia de una desinserción del humor vítreo. A partir de la sexta década de la vida el vítreo sufre un proceso normal de licuefacción por lo que en la mayoría de las personas se separa de la retina de manera fisiológica. En algunos casos, puede provocar un desgarro en las zonas en las que su unión a la retina es más fuerte, fundamentalmente la base del vítreo, en la periferia de la retina. Es el subtipo de desprendimiento de retina más frecuente (más del 90% de los casos) y su tratamiento es quirúrgico en prácticamente todos los casos. Es más frecuente en pacientes con miopía alta y puede ser consecuencia de un traumatismo contuso.
- **Traccional.** En algunas patologías que generan inflamación ocular, como la diabetes mellitus y algunos síndromes uveítics, el vítreo sufre un proceso de fibrosis y se genera tracciones que se anclan fuertemente a la retina. La contracción de estas áreas de fibrosis puede generar en algunos casos la rotura y desprendimiento de la retina. El tratamiento es siempre quirúrgico.

- **Exudativo.** Se produce una separación de la retina neurosensorial por la acumulación de fluido a consecuencia de una disfunción de la barrera hematorretiniana. Puede producirse en el contexto de algunas uveítis posteriores o en la presencia de tumores coroideos. El tratamiento pocas veces es quirúrgico, depende de la causa y requiere un tratamiento médico sistémico en la mayoría de los casos.

4.5.2 PATOLOGIA VASCULAR DE LA RETINA

La vascularización de la retina depende de dos sistemas diferenciados. De esta manera, la nutrición de la retina externa (fundamentalmente el EPR) depende de la coroides y de la barrera hematorretiniana, mientras que la retina neurosensorial (fotorreceptores y células ganglionares) reciben el aporte sanguíneo a través del plexo vascular superficial y el plexo vascular profundo de la retina, dependientes de la arteria central de la retina. De ellos, sólo el plexo vascular superficial puede explorarse de manera directa mediante oftalmoscopia en los pacientes, y es el responsable de la mayor parte de la patología vascular de la retina.

- **Oclusiones arteriales.** La **OACR** y **ORAR** son cuadros clínicos consecuencia de una interrupción brusca de la vascularización de determinadas áreas de la retina, generalmente de causa tromboembólica aunque en algunas pacientes jóvenes pueden observarse en el contexto de cefaleas vasculares, en las que se produce un fenómeno vasoespástico. En las oclusiones arteriales tromboembólicas puede realizarse intervenciones de repermeabilización vascular disminuyendo la

presión intraocular, aunque generalmente a partir de las 6 horas de isquemia el pronóstico visual es malo. La retina subsidiaria del aporte sanguíneo interrumpido pasa por tres fases reconocibles mediante pruebas de OCT: primera fase inflamatoria con hiperreflectividad retiniana, segunda fase post-inflamatoria con hiporreflectividad retiniana; tercera fase atrófica con adelgazamiento de las capas internas de la retina afectada.

- **Oclusiones venosas.** La **OVCR** y **ORVR** se producen a consecuencia de un estasis venoso por interrupción del flujo de salida sanguíneo. Generalmente se produce en pacientes con hipertensión ocular en los que existe un aumento de la rigidez arteriolar, que compromete el flujo venoso en las áreas de cruce. El tratamiento de las oclusiones venosas depende de las características clínicas de cada paciente, del grado de isquemia y del edema macular secundario, pero en general la mayoría se benefician de tratamiento anti-VEGF intravítreo y de técnicas de fotocoagulación con láser argón.

4.5.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA

La Diabetes Mellitus es una patología endocrinológica en la que se produce una alteración en el metabolismo de la glucosa, de etiología multifactorial y afectación multisistémica. La prevalencia actual en España es cercana al 14%, lo que equivale más de 5 millones de habitantes en nuestro país.(45) Además, la prevalencia de la Diabetes Mellitus está influenciada por edad y sexo, siendo más frecuente en pacientes varones y de mayor edad.

La Diabetes Mellitus y las comorbilidades derivadas de la enfermedad suponen un alto impacto social y económico en el Sistema Nacional de Salud, con unos costes directos e indirectos de casi 6 mil millones de euros (aproximadamente un 8.2% del gasto sanitario total)(46) sólo en el caso de la Diabetes Mellitus de tipo 2.

La retinopatía diabética es una microangiopatía o enfermedad de pequeño vaso que aparece en el contexto de la Diabetes Mellitus, fundamentalmente en pacientes en los que existe un mal control glucémico. Supone una de las patologías más prevalentes de la retina. En la retinopatía diabética se produce una alteración en la autorregulación del flujo sanguíneo a la retina que se traduce en una cascada de eventos isquémicos e inflamatorios. La prevalencia actual de retinopatía diabética no proliferativa en España es del 15.38% en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, mientras que los casos de retinopatía diabética proliferativa o clínicamente significativa suponen el 1.92% de todos los casos.(47) La enfermedad se presenta en dos etapas principales:

- **Retinopatía diabética no proliferativa.** En esta etapa los vasos sanguíneos se dañan y aumentan su permeabilidad, lo que puede dar lugar a exudados y hemorragias en la retina.
- **Retinopatía diabética proliferante.** En esta etapa la vascularización de la retina es deficiente dando lugar a grandes áreas isquémicas, lo que supone un estímulo para la creación de nuevos vasos sanguíneos (neovasos) que pueden provocar una serie de complicaciones como hemorragias vítreas, hemorragias subhialoideas, glaucoma neovascular o desprendimientos de retina traccionales.

La retinopatía diabética en estadios preclínicos (retinopatía diabética no proliferante y sin edema macular clínicamente significativo) es asintomática, por lo que los pacientes afectados no suelen demandar asistencia sanitaria. Sin embargo, la intervención terapéutica precoz con diferentes estrategias (fotocoagulación láser de la retina, tratamiento con fármacos antiangiogénicos o corticoides intravítreos) puede mejorar el pronóstico de la enfermedad, previniendo su evolución a estadios clínicos que supongan un impacto en la calidad de vida y actividad laboral de los pacientes. La retinopatía diabética y el edema macular diabético es la principal causa de discapacidad visual en pacientes en edad laboral,(48) lo que supone un alto impacto socioeconómico en nuestra población. Por ello es conveniente establecer los mecanismos de prevención secundaria necesarios para identificar a estos pacientes subsidiarios de recibir un tratamiento en estadios precoces de la enfermedad. Las Guías de Práctica Clínica de la Diabetes Mellitus tipo 2 del Ministerio de Sanidad

recomiendan una evaluación del fondo de ojo cada 3 años en pacientes sin retinopatía diabética y cada 2 años en grados iniciales de retinopatía diabética (no proliferante).(49) Los pacientes con retinopatía diabética en estadios clínicos o proliferantes requieren un manejo individualizado por parte de los servicios hospitalarios de oftalmología.

4.5.4 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La DMAE es una enfermedad de la retina que se caracteriza por una pérdida de la función de los fotorreceptores de etiología multifactorial, aunque los mecanismos fisiopatológicos concretos que se producen en esta enfermedad son desconocidos. Es la causa más importante de discapacidad visual en población por encima de los 65 años en los países occidentales. Clínicamente se diferencian dos fases o estadios de la enfermedad, aunque no son necesariamente consecutivos y algunas teorías fisiopatológicas abogan por diferenciar ambas fases clínicas en dos subtipos patológicos distintos.

- **DMAE seca, senil o atrófica.** Se caracteriza clínicamente por la aparición de “drusas maculares” resultado de depósitos de lipofucsina junto al epitelio pigmentario de la retina. En fases avanzadas de la DMAE seca se produce una lesión de los fotorreceptores en la fovea, lo que provoca clínicamente la disminución progresiva de la visión central. Actualmente no existe tratamiento, y el manejo clínico de los pacientes con DMAE seca se basa en la prevención de los factores de riesgo (tabaco, alcohol, radiación ultravioleta) y en la complementación vitamínica. En fases

avanzadas de la DMAE seca se produce una atrofia macular (atrofia geográfica central) que provoca una discapacidad visual importante. Recientemente la FDA (Food and Drugs Administration) ha aprobado el uso de inhibidores del complemento C3 (pegcetacoplan) de administración intraocular, para frenar la progresión en pacientes con atrofia geográfica. Se espera que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) apruebe su uso en el año 2024.

- **DMAE húmeda, exudativa o neovascular.** El subtipo neovascular de la DMAE se caracteriza por la aparición de membranas neovasculares subepiteliales (membranas neovasculares de tipo 1), subretinianas (tipo 2) o intraretinianas (tipo 3 – proliferación angiomatosa de la retina). Estas membranas u ovillos neovasculares aparecen a consecuencia de un estímulo proangiogénico vinculado a la actividad del Factor de Crecimiento Vascular del Endotelio (VEGF), habitualmente en el contexto de una DMAE seca. La DMAE neovascular activa provoca una pérdida rápida de la función visual de los pacientes, dando lugar a la formación de cicatrices retinianas que limitan de manera importante la visión. El tratamiento de los pacientes se basa en la administración intraocular de fármacos antiangiogénicos (aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, faricimab, brolucizumab) y corticoides (dexametasona).

4.5.5 PATOLOGÍA PAQUICOROIDEA

El espectro paquicoroideo(50) comprende una serie de entidades clínicas que tienen en común una disfunción de la barrera hematorretiniana, formada por capilares fenestrados entre la capa coriocapilar de la coroides y la membrana de Bruch de la retina. Está asociada a alteraciones estructurales de la coroides, generalmente con un aumento de su grosor, y en los pacientes con patologías paquicoroideas es frecuente observar un engrosamiento de los vasos coroides externos y adelgazamiento de las capas internas de la coroides.

Esta alteración estructural provoca una situación clínica de isquemia e hiperpermeabilidad de la barrera hematorretiniana que da lugar a distintas manifestaciones patológicas coroides y retinianas y que configuran las diferentes entidades clínicas del espectro paquicoroideo. Estas alteraciones de la permeabilidad hematorretiniana pueden dar lugar a la aparición de fluido subretiniano, desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina y alteraciones focales del EPR. En los perfiles clínicos donde predomina la isquemia pueden aparecer membranas neovasculares típicamente sub-EPR.

Las entidades clínicas que conforman el espectro paquicoroideo son la Corioidopatía Serosa Central, Epiteliopatía Paquicoroidea Pigmentaria, Neovascularización Paquicoroidea, Dilatación Aneurismática de tipo 1, Excavación Focal Paquicoroidea y Paquicoroidopatía Peripapilar.

4.6 EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA RETINA Y COROIDES

4.6.1. OFTALMOSCOPIA DIRECTA E INDIRECTA

La oftalmoscopia consiste en la exploración de la retina mediante fuentes de luz y sistemas de lentes que permiten enfocar la imagen a través de la pupila de los pacientes. Los oftalmoscopios directos integran el sistema óptico y la fuente de luz en el mismo instrumento, y permiten la exploración directa de la retina, con imagen no invertida, aunque generalmente no permiten la evaluación de grandes campos. Por otro lado, la oftalmoscopia indirecta separa la fuente de luz del sistema óptico y utiliza lentes de oftalmoscopia para permitir la dirección del haz de luz hacia la retina de los pacientes. Las lentes más frecuentemente utilizadas son las de 60, 78 y 90 dioptrías cuando la fuente de luz proviene de la lámpara de hendidura, y de 20, 28 o 30 dioptrías cuando la fuente de luz proviene de un oftalmoscopio indirecto.

4.6.2. RETINOGRAFÍA

Es la obtención de fotografías de la retina mediante un retinógrafo, lo que permite documentar imágenes de pacientes con un objetivo asistencial, investigador y/o docente. Además, permite la reevaluación posterior y el análisis histórico de la evolución de los pacientes. Actualmente los retinógrafos de campo amplio se utilizan en estrategias de screening de patologías como la retinopatía diabética o la retinosis pigmentaria.

Por otro lado, las retinografías con **autofluorescencia** permite la evaluación de los cambios metabólicos del epitelio pigmentario de la retina(51) valorando los

depósitos de lipofucsina, que aporta mucha información para la evaluación del fondo de ojo en pacientes con patologías maculares como la DMAE(52) y las patologías del espectro paquicoroideo.

4.6.3. ECOGRAFÍA

La ultrasonografía permite la evaluación ecográfica de las estructuras intraoculares del segmento posterior en pacientes en los que existe una alteración en la transparencia de las estructuras anteriores (cornea y cristalino) que imposibilita el paso de la luz y la exploración de la retina. Es muy utilizada en pacientes con leucomas corneales, cataratas muy avanzadas o hemorragias del segmento anterior. Además, su utilización tiene especial interés en patología tumoral, especialmente en el diagnóstico del melanoma coroideo.(53)

4.6.4 ANGIOGRAFÍA

La angiografía consiste en la evaluación de la vascularización de la retina mediante la administración de sustancias fotosensibles que pueden ser detectadas por técnicas de imagen (angiógrafos). En función de la longitud de onda emitida por la sustancia utilizada es posible evaluar los plexos superficial y profundo de la retina (fluoresceína) y la circulación coroidea (verde de indocianina). La angiografía resulta de especial utilidad en la evaluación de pacientes con patologías vasculares de la retina, macroaneurismas retinianos, retinopatía diabética, vasculopatías polipoideas y corioidopatía serosa central.

4.6.5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (OCT) permite la obtención de imágenes transversales de las estructuras oculares de manera no invasiva, utilizando haces de luz. Existen varias tecnologías de OCT:

- **TD (Time-Domain) OCT.** Es la forma original de OCT, que se basa en medir la interferencia entre la luz reflejada desde el tejido y un brazo de referencia. Proporciona imágenes bidimensionales en escala de grises de alta resolución de la estructura del tejido.
- **SD (Spectral-Domain) OCT.** También conocido como Fourier-Domain OCT(54), es una evolución del TD-OCT que utiliza una espectroscopía de Fourier para obtener información más rápida y de mayor resolución. Puede proporcionar imágenes en 2D y 3D de alta calidad.
- **SS (Swept-Source) OCT.** La tomografía de coherencia óptica de Fuente de barrido es una técnica que utiliza una fuente de luz de barrido para obtener imágenes en profundidad. A diferencia de las tecnologías TD-OCT y SD-OCT que utiliza fuentes de luz de banda ancha, la SS-OCT emplea una fuente de luz láser que escanea rápidamente a través de un rango de longitudes de onda, lo que permite obtener imágenes de manera más rápida y mejorando la penetración en los tejidos.

- **OCTA (OCT Angiografía).** Permite la evaluación no invasiva de la circulación coriorretiniana, mediante la detección de flujo sanguíneo (*Figura 12, Figura 13*). Con una adecuada segmentación, las OCTA modernas son capaces de identificar adecuadamente los estratos vasculares de la retina.



Figura 12. Áreas vasculares de la retina identificadas mediante OCTA.

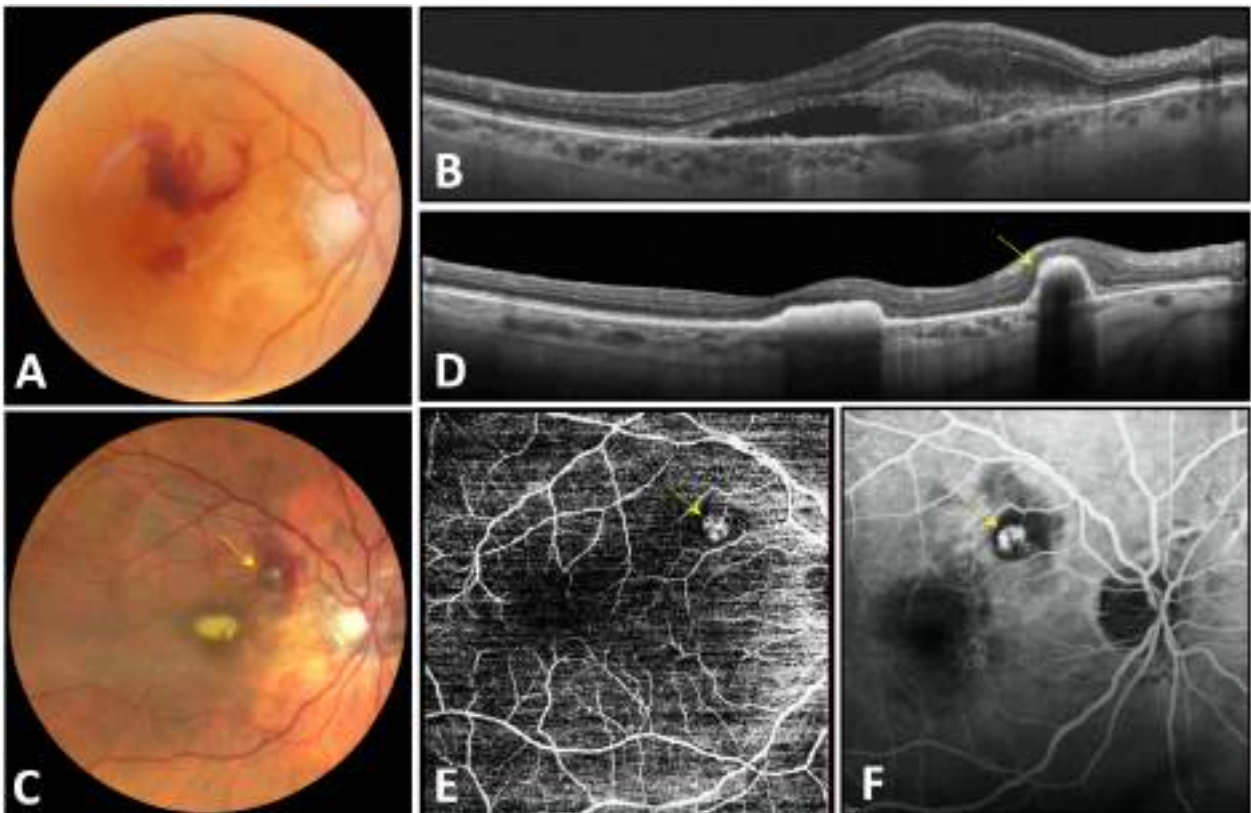


Figura 13. Exploración multimodal de la retina mediante diferentes técnicas de imagen en un caso de macroaneurisma retiniano. Se han utilizado técnicas de retinografía (A, C), OCT (B, D), OCTA (E) y Angiografía con fluoresceína (F).(55)

4.7 REPERCUSIÓN OFTALMOLÓGICA DE LA COVID-19

Desde el inicio de la emergencia sanitaria de la COVID-19 se ha sucedido las publicaciones de casos clínicos, generalmente de diferentes patrones de inflamación ocular, que relacionaban la infección por SARS-CoV-2 con la patología oftalmológica descrita.

Al igual que la mayoría de virus respiratorios que afecta al ser humano, el SARS-CoV-2 puede contaminar la flora de la superficie ocular. Las células epiteliales de la superficie ocular, tanto de la córnea como de la conjuntiva y el limbo expresan receptores ECA2 que las hace susceptibles a la interacción con el coronavirus (56–58) dando lugar a diferentes patrones clínicos. Además se ha reportado la positividad de pruebas PCR para detección de SARS-CoV-2 en la película lagrimal de pacientes con síntomas oculares en el contexto de la COVID-19(59–62), aunque la relación directa entre la carga viral y la intensidad de la sintomatología es actualmente controvertida. Por otro lado, la rentabilidad de las muestras de epitelio corneal para la detección de SARS-CoV-2 es mucho menor(63), aunque su potencial positividad ha condicionado durante estos años los protocolos de donación de córneas de pacientes fallecidos(63,64). Otros autores recientemente han rechazado la vulnerabilidad de las células epiteliales corneales y limbares a la replicación del SARS-CoV-2. (65)

La mayoría de los síntomas oculares relacionados con la infección aguda por SARS-CoV-2 son síntomas de superficie ocular como lagrimeo, enrojecimiento leve, sensación de quemazón y cuerpo extraño, en el contexto de conjuntivitis

virales similares a las adenovíricas. De esta manera, varios autores han reportado series de casos de pacientes con conjuntivitis foliculares por SARS-CoV-2,(66–69) con una prevalencia estimada de un 5% de los pacientes y una duración media de 5,9 días.(70)

La inflamación del segmento anterior en la forma clínica de uveítis o iritis anterior es muy infrecuente como consecuencia de la infección aguda por SARS-CoV-2(71,72). Algunos autores han reportado casos clínicos aislados de pacientes con uveítis anteriores en los que, sin embargo, no se puede establecer una relación de causalidad clara. Además, aunque algunos autores han declarado la positividad de pruebas PCR para SARS-CoV-2 en el humor acuoso de pacientes COVID asintomáticos(73) la relación potencial entre esta positividad y el desarrollo de cuadros clínicos de uveítis anterior no está actualmente bien definida. Por otro lado, sí que se han reportado varios casos de uveítis anteriores en pacientes tras la administración de diferentes vacunas, desarrolladas posteriormente, para la prevención del desarrollo de formas graves de COVID-19(74–78), aunque igualmente, la existencia de una relación clara de causalidad entre la administración de ciertas vacunas y el desarrollo de cuadros clínicos de inflamación ocular no tiene un nivel de evidencia alto y se sugiere que podría considerarse fundamentalmente como grupo de riesgo a los pacientes con enfermedades con compromiso inmunitario previas, siendo en la mayoría de los casos reactivaciones de uveítis previas.

La implicación patológica del segmento posterior del ojo (humor vítreo, retina y coroides) en la infección por SARS-CoV-2 tampoco está clara, y no existe un nivel de evidencia alto que determine esta asociación.

La retina también presenta receptores ECA2(79), lo que, unido a la bibliografía disponible que ha reportado la presencia de partículas de SARS-CoV-2 en la retina de pacientes fallecidos por COVID-19(80,81) apoya la potencial implicación patológica de la retina en estos pacientes, aunque las vías fisiopatológicas por las que puede ocurrir no están bien establecidas actualmente.

En el año 2020, Marinho et al.(82) describieron la existencia de lesiones hiperreflectivas en las capas de células ganglionares y plexiforme interna de la retina en estudios realizados con tomografía de coherencia óptica en pacientes COVID-19. Por otro lado, Landecho et al reportaron la presencia de exudados algodonosos en algunos pacientes con antecedentes de ingreso hospitalario por COVID-19(83) sugiriendo que dichos hallazgos podrían deberse a un estado de hipercoagulabilidad de los pacientes o a un efecto citopático directo del SARS-CoV-2 en la retina. Sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados por otros autores declarando que probablemente correspondían a una deficiente adquisición de los datos.(84,85) Otros autores han reportado la existencia de exudados algodonosos(86–88) o hemorragias retinianas.(89)

Una de las principales controversias radica en el hecho de que las lesiones hiperreflectivas descritas podían justificarse por la imagen tomográfica producida por los vasos sanguíneos normales de la retina.(85) Además, no está claro si la presencia o ausencia de estas lesiones tiene relación con la fase de la infección, dado que los pacientes incluidos en los estudios publicados son pacientes en fases tardías o de curación de la enfermedad.

Se ha sugerido que los exudados algodonosos representan infartos de la capa de fibras nerviosas de la retina y pueden aparecer en un espectro amplio de enfermedades, como la retinopatía diabética e hipertensiva, entre otras.(85) Debido a que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus son comorbilidades comunes en los pacientes ingresados por SARS-CoV-2, la presencia de estas lesiones retinianas en estos grupos de pacientes podría no deberse de manera específica a la infección por SARS-CoV-2.(85) Paradójicamente, estudios realizados por otros autores no encuentran afectación retiniana en los pacientes con infección por SARS-CoV-2,(90) aunque se sugiere que este hecho puede deberse a que la mayoría de los estudios se realizaron en fases tardías de la infección, por lo que las lesiones podrían haber desaparecido.

La retina supone una ventana ventajosa para la evaluación de la microcirculación de manera directa. De esta manera han proliferado los trabajos con técnicas de angiografía guiadas por tomografía de coherencia óptica (OCTA)(91–95), en los que de manera generalizada se observa una reducción en la densidad vascular de la retina en pacientes con COVID-19(90,96–98)

Por otro lado se han publicado casos de uveítis posteriores,(99–103) neuritis óptica,(104,105) oclusiones vasculares retinianas(86,106–108) o papiloflebitis(109) en pacientes con COVID-19. Recientemente se ha sugerido un aumento de la incidencia de endoftalmitis infecciosa en pacientes con historia de infección por SARS-CoV-2.(110)

En cuanto a los datos obtenidos por tomografía de coherencia óptica en pacientes con COVID-19, la variabilidad de los resultados obtenidos por los autores es muy elevada. Burgos-Blasco et al, (111) declararon un incremento en la capa de células ganglionares y en la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en pacientes recuperados de la enfermedad de COVID-19. Sumer F et al,(112) por su parte han reportado un adelgazamiento significativo del grosor macular y coroideo centrales en pacientes evaluados seis meses después de la infección. Mavi Yildiz A et al,(113) han comunicado un incremento en el grosor macular central y el grosor de la capa nuclear externa de la retina en pacientes recuperados de la enfermedad. Por otro lado, Oren B et al,(114) describe un incremento en el grosor macular central y un adelgazamiento en la capa de células ganglionares de la retina y nuclear interna en pacientes recién recuperados de la enfermedad, mientras que Abrishami M et al,(115) declaran la ausencia de cambios tomográficos retinianos reseñables aunque describen un aumento de vasos paquicoroideos en la coroides de estos pacientes, sin una implicación patológica clara. Por último, Abdelmassih Y et al,(116) destacan una reducción del grosor coroideo en hasta el 25% de los pacientes con COVID-19.

En resumen, los trabajos realizados hasta la fecha parece que establecen una repercusión patológica de la infección por SARS-CoV-2 en la microvasculatura retiniana reduciendo la densidad vascular, aunque la implicación clínica de esta reducción no está clara.

Por otro lado, no existe consenso acerca de los cambios tomográficos en la retina y coroides de los pacientes con COVID-19. Además, los trabajos publicados hasta el momento analizan pacientes en fases tardías de la enfermedad o ya recuperados, mientras que no existe evidencia acerca del alcance clínico y tomográfico de la infección por SARS-CoV-2 en la fase aguda de la infección.

4.8 IMPACTO DE LA COVID-19 EN LOS SERVICIOS DE OFTALMOLOGÍA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD EN ESPAÑA

Igual que en la mayoría de los servicios clínicos, la COVID-19 tuvo un impacto muy importante en la actividad de los servicios de oftalmología españoles, y este impacto se ha manifestado en diferentes áreas, como la asistencial, investigadora y formativa.

La mayoría de los actos médicos en oftalmología son procedimientos no urgentes y parcialmente demorables. Además, la importancia de la exploración clínica directa en la mayoría de estos procedimientos limita la implementación de estrategias de telemedicina en muchos casos. Es por ello que, en el contexto de emergencia sanitaria, muchos servicios optaron por cancelar la atención ordinaria a sus pacientes y atender únicamente patologías urgentes y no demorables.

Según datos del estudio IMPULSO(117) sobre el impacto de la COVID-19 en el presente de la oftalmología centrada en superficie ocular y tendencias de futuro, la actividad clínica durante la emergencia sanitaria se redujo un 50%, mientras que la actividad quirúrgica se redujo al 25%, debido, fundamentalmente, al aplazamiento de cirugías no urgentes de una prevalencia muy elevada (fundamentalmente cataratas).

La pandemia y los cambios en el estilo de vida que se han derivado de ellas han cambiado durante estos años el patrón de patologías oftalmológicas que

demandan asistencia sanitaria. Así, se ha incrementado el número de consultas por blefaritis y orzuelos, que han aumentado su prevalencia debido al uso generalizado de mascarillas durante varias horas al día. Por otro lado, debido a la universalización de la higiene de manos con soluciones hidroalcohólicas y las medidas de aislamiento respiratorio y de contacto, se ha reducido el número de conjuntivitis adenovíricas durante el mismo período.(118)

Además, se han modificado formas de trabajo y circuitos de flujo de pacientes, limitando consultas innecesarias e introduciendo estrategias de telemedicina para protocolos de detección precoz de glaucoma o retinopatía diabética y seguimiento de patologías crónicas como la degeneración macular (119–122) o el queratocono.(123)

Esto probablemente suponga un punto de inflexión en el manejo de estas patologías que, entre ellas, suponen más del 50% de la actividad en las consultas de oftalmología general.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de la gran cantidad de bibliografía reportada acerca de la repercusión oftalmológica de la infección por SARS-CoV-2, actualmente no existe evidencia definitiva sobre la fisiopatología y las manifestaciones clínicas oculares de los pacientes afectados. Existe mucha discordancia entre los trabajos publicados, realizados en diferentes fases de la enfermedad y con perfiles de pacientes muy diferentes. Por ello, es pertinente la realización de un estudio de investigación reglado para evaluar el grado de afectación oftalmológica de los pacientes con COVID-19.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

6. OBJETIVOS

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es determinar si la infección por SARS-CoV-2 tiene repercusión oftalmológica, y si esta afectación es cuantificable y definible por criterios clínicos y/o tomográficos.

Los objetivos específicos del trabajo son:

- Evaluar si existen cambios clínicos o tomográficos en la retina y la coroides de los pacientes hospitalizados por neumonía en el contexto de la enfermedad de COVID-19.
- Analizar si la fase clínica de la enfermedad tiene implicación en los hallazgos oftalmológicos.
- Estudiar si los hallazgos patológicos observados se asocian a mayor riesgo de padecer eventos vasculares sistémicos.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

7. MATERIAL Y MÉTODO

El trabajo de investigación plasmado en la presente Tesis Doctoral se ha realizado de acuerdo con la metodología que se describe a continuación.

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Hemos realizado un estudio longitudinal prospectivo, con seguimiento de una cohorte de pacientes diagnosticados de neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2 desde la fase aguda hasta la fase tardía o de recuperación de la enfermedad.

De manera previa, realizamos un análisis transversal comparando los datos obtenidos de los pacientes incluidos en la muestra con un grupo de pacientes controles sin patología COVID-19.

7.2 POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO

Dado que nuestro objetivo es determinar si existe afectación oftalmológica en la enfermedad COVID-19, la población del estudio, sobre la que se pretende inferir los resultados obtenidos en la investigación, son los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

7.3 MUESTRA DEL ESTUDIO

Para obtener una muestra representativa de la población diana del estudio se reclutó un grupo de pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 (Grupo 1) mediante una prueba de detección de antígenos en mucosa

nasofaríngea o prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y que desarrollasen una neumonía COVID-19 clínicamente relevante, que requiriese ingreso hospitalario en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. Dicha relevancia clínica se definió por los criterios habituales de los Servicios de Urgencias Hospitalarias (disnea, nivel de consciencia, hipoxemia o hipercapnia e hipotensión arterial).

Se incluyeron en el estudio mediante muestreo consecutivo a los pacientes mayores de 18 años ingresados por criterios clínicos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y que pudiesen ser explorados adecuadamente realizándose las pruebas de imagen previstas en el protocolo del estudio.

Se excluyeron los pacientes con dificultades de movilidad que condicionasen la exploración y obtención de los datos. Además, se excluyeron los pacientes con historia previa de cirugía ocular reciente (últimos tres meses), traumatismo ocular y/o comorbilidad ocular que impidiese la obtención de los datos (opacidad corneal, desprendimiento de retina, miopía magna, glaucoma avanzado).

La muestra de pacientes controles (Grupo 2) sin historia de infección por SARS-CoV-2 se obtuvo de una base de datos normativa e histórica de estudios de tomografía de coherencia óptica y retinografías alojada en la plataforma DRI Triton® de pacientes de la misma área de salud que los pacientes reclutados en la cohorte objeto de estudio, y con una distribución comparable por edad, sexo y comorbilidad.

7.4 PERIODO DE RECOGIDA DE DATOS

El reclutamiento de pacientes se ejecutó desde la aceptación del trabajo por parte de la Comisión de Investigación del Departamento de Salud hasta el inicio de la campaña masiva de vacunación de pacientes frente al SARS-CoV-2 en nuestro medio, con el objetivo de evitar el posible efecto enmascaramiento que la vacuna frente a la COVID-19 pudiese tener en nuestros resultados. El periodo de obtención de datos fue desde el 24 de Noviembre de 2020 al 20 de Diciembre de 2020.

La exploración de los pacientes y la recogida de datos se realizó en dos momentos. En primer lugar (T0), se recogieron datos durante el ingreso hospitalario de los pacientes en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche, que correspondía a una fase clínica de la enfermedad durante el periodo de infección aguda, con mayor riesgo de contagio. La media de días de demora desde el ingreso hospitalario y la realización de las exploraciones en esta primera fase fue de 3.1 días.

La obtención de datos para realizar el análisis longitudinal entre fases del curso natural de la infección se completó para cada paciente a las 12 semanas del alta hospitalaria (T1). Se definió este plazo por consenso con el resto de los especialistas clínicos, y se asumió como fase tardía y de curación de la infección, una vez que las pruebas de detección de antígeno en mucosa nasofaríngea o la prueba de reacción en cadena de la polimerasa resultaron negativas.

7.5 EXPLORACIONES Y OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Los pacientes incluidos en la muestra COVID eran propuestos para la realización de las pruebas y mediciones necesarias para la obtención de los datos del estudio. Todas las pruebas fueron exploraciones no invasivas, que únicamente requerían la instilación de midriáticos oculares (tropicamida) 30 minutos antes de las pruebas. Dado que la exploración de los pacientes durante el ingreso hospitalario suponía una exposición manifiesta al riesgo de contagio para el investigador, se adoptaron todas las medidas preventivas y de aislamiento recomendadas por las instituciones sanitarias (equipo de protección individual, aislamiento respiratorio, higiene de manos y del instrumental antes y después de la exploración...). Dado el aislamiento de los pacientes en cada una de las habitaciones del área de ingreso hospitalario, las plataformas y herramientas de exploración tuvieron que desplazarse para la exploración de cada individuo. Las exploraciones realizadas se detallan a continuación.

- Exploración de fondo de ojo con oftalmoscopio indirecto.
- Imágenes de retinografía de mácula y papila. Se utilizó el dispositivo DRI Triton® (Topcon Inc., Tokio, Japan).
- Tomografía de Coherencia Óptica en el área macular y peripapilar. Se utilizó el dispositivo DRI Triton® (Topcon Inc., Tokio, Japan). Se utilizó la opción de adquisición de imagen "Radial" (*Figuras 14A y 14B*) y se obtuvieron las variables de los grosores generados automáticamente por el software de la plataforma, en la opción "GRID" (*Figura 14 C*). Previamente, los examinadores comprobaron la adecuada segmentación

de las capas de la retina, para asegurar una correcta medición de las variables.

- Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (OCTA). Se utilizó la opción de adquisición de imágenes 3D con cortes de 12x12mm.

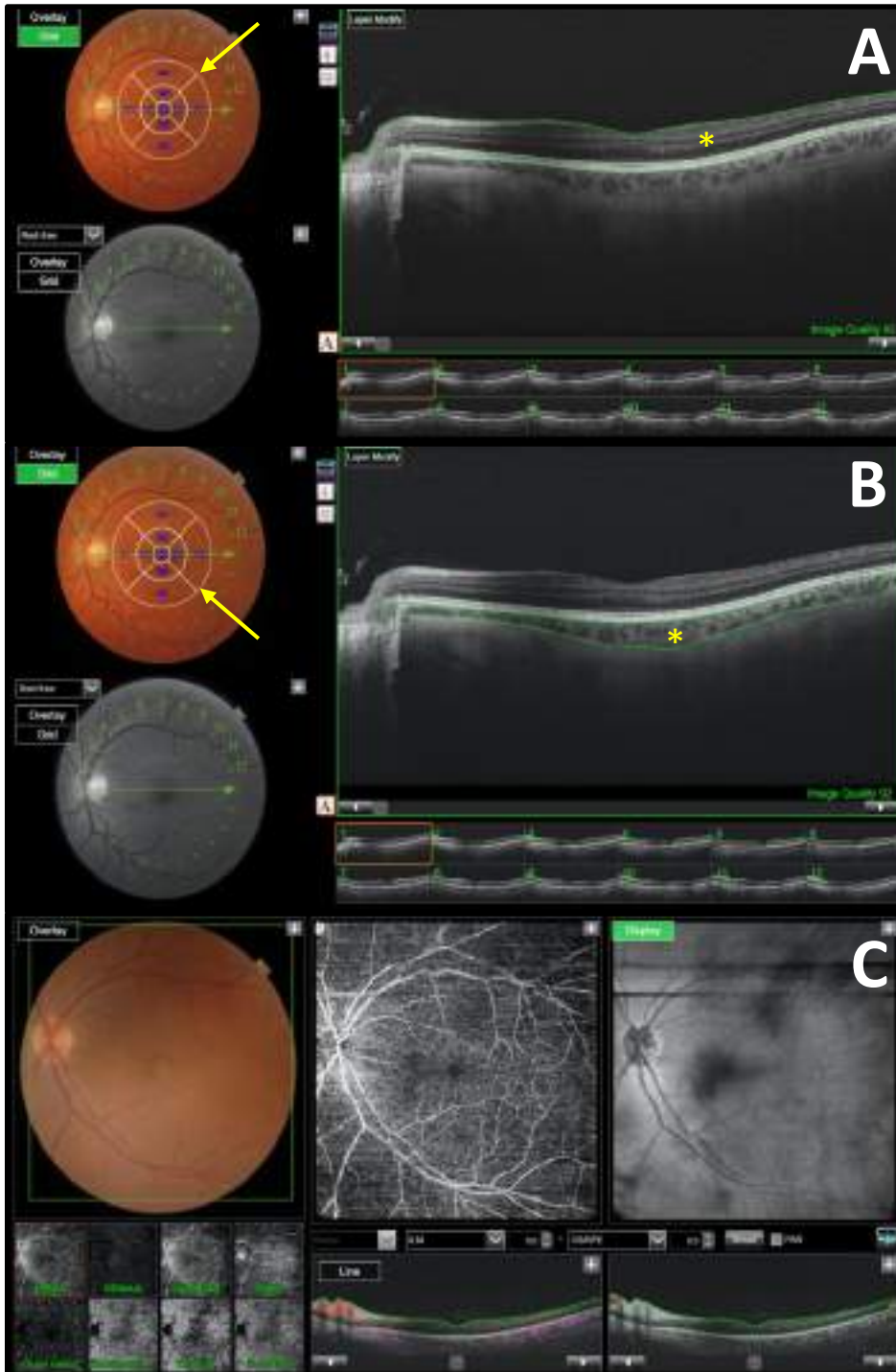


Figura 14. **Imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y Angiografía por OCT (OCTA) realizadas a los pacientes.** Mediante la herramienta “GRID” (flecha) obtenemos los grosores medios de todas las imágenes obtenidas de las capas analizadas (asterisco). Previamente el investigador debe comprobar la correcta identificación y segmentación de las capas de la retina, que habitualmente se realiza de manera automática por el software. En las imágenes A y B se observa un análisis del grosor central de la retina y de la coroides, respectivamente. En la imagen C se observa un estudio de OCTA que nos permite detectar alteraciones focales en la densidad del flujo sanguíneo en los plexos vasculares profundos de la retina e identificar potenciales lesiones neovasculares.

7.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

En la muestra de pacientes COVID se recogieron las siguientes variables basales en el momento de su reclutamiento: edad, sexo, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, fibrinógeno en plasma (mg/dL), Dímero D ($\mu\text{g/ml}$) en plasma e Interleukina 6 (pg/ml) en plasma. En la muestra de pacientes NO COVID se recogieron las variables edad y sexo dado que no se disponía de las variables analíticas en la base de datos.

Por otro lado, se recogieron las siguientes variables respuesta tanto en el grupo COVID como en el grupo NO COVID: presencia (sí/no) de signos clínicos isquémicos o inflamatorios en el segmento posterior (hemorragias retinianas, vasculitis retiniana, edema de papila, oclusión de arteria central de la retina, vitritis, exudados algodonosos, edema macular o áreas de isquemia retiniana), Grosor Central de la Retina "CRT" (μm), Grosor de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina "RNFL" (μm), Grosor de la Capa de Células Ganglionares "GCL" (μm) y Grosor Central de la Coroides "CCT" (μm).

Se estableció como variables dependientes principales el grosor central de la retina (CRT) y el grosor central de la coroides (CCT). Las variables secundarias fueron la RNFL, GCL y la presencia de signos patológicos en el segmento posterior.

7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Con los datos obtenidos se ha conformado una base de datos y un análisis estadístico de los mismos. Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables calculando proporciones para las variables cualitativas y medias para las cuantitativas. Se ha comprobado la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis entre pacientes COVID y NO COVID se han utilizado los datos obtenidos en el ingreso hospitalario (T0). Se ha analizado la homogeneidad entre grupos con la prueba Chi-Cuadrado y se ha realizado un test T de Student. Para analizar las variables CRT y CCT se realizó un procedimiento de Análisis de la Covarianza y se evaluó la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. Para analizar las variables RNFL y GCL se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney al no tener una distribución normal.

Para el análisis longitudinal de los pacientes COVID, los valores medios de CRT y CCT por sexos se han analizado mediante el test T de Student, dado que eran variables normales. Para analizar el cambio de CRT y CCT entre T0 y T1 se ha ajustado un modelo lineal general de medidas repetidas con factor inter-sujetos e intra-sujetos para limitar la influencia de las covariables edad, fibrinógeno, dímero D e IL6. Para analizar el cambio de las variables RNFL y GCL se aplicó el test no paramétrico de Wilcoxon, al no tener una distribución normal.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY:IBM Corp).

7.8 IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio se elaboró siguiendo los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como en base a los requisitos establecidos en la legislación española. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Médica del Hospital General Universitario de Elche (Elche, Alicante, España), y por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Elche, Alicante, España). Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento para someterse al estudio y dispusieron de acceso a toda la información relativa al protocolo del estudio.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

8. RESULTADOS

De los 65 pacientes detectados durante el período de reclutamiento del grupo COVID se excluyeron 13 (7 pacientes por imposibilidad de realizar las pruebas por su comorbilidad clínica; 2 pacientes por cirugía reciente de cataratas; 2 pacientes por comorbilidad ocular; 1 paciente por ser menor de 18 años; 1 paciente por no aceptar ser incluido en el estudio). De la muestra de 52 pacientes, en 7 de ellos las pruebas realizadas no tenían suficiente calidad para el análisis de los datos, por lo que se analizaron los datos de una muestra final de 45 pacientes y 89 ojos (45 ojos derechos y 44 ojos izquierdos) en el momento inicial (T0). Posteriormente, hubo una pérdida de seguimiento en 7 pacientes en el grupo COVID, que no pudieron ser evaluados a las 12 semanas (T1) de la primera evaluación, por lo que la muestra definitiva incluida en el estudio fue de 38 pacientes y 75 ojos (38 ojos derechos y 37 ojos izquierdos). El flujo de pacientes del estudio está representado en la Figura 15, y las características basales de los pacientes COVID se muestran en la Tabla 1.

Para obtener la muestra de pacientes NO COVID se utilizó una muestra de 30 pacientes (60 ojos) seleccionados aleatoriamente. Se utilizó únicamente un ojo de cada paciente con el fin de obtener individuos únicos. Se seleccionaron ojos derechos e izquierdos de manera aleatoria en grupos balanceados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de estudio en cuanto a la lateralidad entre los dos ojos del mismo paciente.

TABLE 1 (n=38)

AGE (yr)	M (SD)	57.3 (13.6)
SEX	FEMALE (%)	19 (50.0)
EYE LATERALITY	RIGHT (%)	19 (50.0)
TABACHISM	N (%)	0 (0)
AHT	N (%)	10 (26.3)
DM	N (%)	3 (7.9)
FIBRINOGEN (mg/dL)	M (SD)	781 (224.6)
D-DIMER ($\mu\text{g/ml}$)	M (SD)	2.1 (3.5)
IL-6 (pg/ml)	M (SD)	349 (496.2)
SYMPTOMS BEGINNING (days)	M (SD)	7.5 (4.1)
SARS-CoV-2 DX (days)	M (SD)	8.3 (4.1)
HOSPITALIATION (days)	M (SD)	3.1 (2.0)
POSTERIOR SEGMENT FINDINGS		
CRT (μM)	M (SD)	264.5 (34.0)
CCT (μM)	M (SD)	237.0 (62.7)
RNFL (μM)	Mdn (p25, p75)	9.0 (7.0, 14.0)
GCL (μM)	Mdn (p25, p75)	62.5 (52.0, 73.0)

Tabla 1. Características basales del Grupo 1 en la exploración en el momento del reclutamiento, durante el ingreso hospitalario (T0). Lista de abreviaturas: *Arterial Hypertension* “AHT”, *Diabetes Mellitus* “DM”, *Interleukine-6* “IL-6”, *Central Retinal Thickness* “CRT”, *Central Choroid Thickness* “CCT”, *Retina Nerve Fiber Layer* “RNFL”, *Ganglion Cell Layer* “GCL”, *Mean* “M”, *Median* “Mdn”, *Standard Deviation* “SD”, *micrometers* (μM), *years* “yr”, *milligram* “mg”, *microgram* “ μg ”, *picogram* “pg”, *milliliter* “ml”, *deciliter* “dl”, *sample* “n”.



Figura 15. Diagrama de flujo de pacientes. Se obtuvo una muestra final de 38 pacientes (75 ojos) y se realizó un análisis estadístico de los datos obtenidos de las exploraciones.

El análisis transversal de comparación de las variables respuestas entre los pacientes COVID en el momento del ingreso hospitalario y los controles históricos se muestra en la Tabla 2. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la variable CRT entre grupos, siendo el grosor de la retina significativamente mayor en los pacientes COVID. Las diferencias en el resto de las variables, a pesar de no ser estadísticamente significativas, mostraron una tendencia a ser más altas en los pacientes COVID respecto a los controles.

TABLE 2

		GROUP 1 (n=38)	GROUP 2 (n=30)	p-value
AGE (yr)	M (SD)	57.3 (13.6)	63.3 (15.7)	0.096
SEX	FEMALE (%)	19 (50.0)	21 (70.0)	0.096
EYE LATERALITY	RIGHT (%)	19 (50.0)	14 (46.7)	0.785
CRT (μM)	M (SD)	264.5 (34.0)	246.6 (20.7)	0.006*
CCT (μM)	M (SD)	237.0 (62.7)	227.1 (67.9)	0.537
RNFL (μM)	Mdn (p25, p75)	9.0 (7.0, 14.0)	7.0 (5.0-12.0)	0.169
GCL (μM)	Mdn (p25, p75)	62.5 (52.0, 73.0)	57.0 (50.0-66.0)	0.076

Tabla 2. Análisis transversal entre las variables basales y variables respuesta del Grupo 1 y el Grupo 2 al principio del seguimiento. No se observan diferencias estadísticamente significativas en las variables basales entre grupos (edad, sexo, lateralidad), aunque hay una mayor prevalencia de mujeres en el Grupo 2. Se observa una diferencia estadísticamente significativa en la variable “CRT” entre grupos. Se observa una tendencia estadística no significativa en las variables “RNFL” y “GCL”, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra.

El análisis longitudinal prospectivo de los pacientes COVID entre tiempos se muestra en la Tabla 3. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables respuesta evaluadas, aunque se aprecia una tendencia estadística no significativa en la variable CRT, inferior en la evaluación inicial respecto a la evaluación en la fase tardía.

TABLE 3 (n=38)

			T0	T1	p-value
CRT (μM)	FEMALE (n=19)	M (SD)	255.7 (32.5)	255.9 (27.4)	
CRT (μM)	MALE (n=19)	M (SD)	273.2 (34.1)	280.5 (36.7)	
CRT (μM)	TOTAL	M (SD)	264.5 (34.0)	268.2 (34.3)	0.056
CCT (μM)	FEMALE (n=19)	M (SD)	260.0 (71.2)	264.3 (77.4)	
CCT (μM)	MALE (n=19)	M (SD)	214.1 (62.7)	216.9 (56.4)	
CCT (μM)	TOTAL	M (SD)	237.0 (62.7)	240.6 (71.0)	0.991
RNFL (μM)	TOTAL	Mdn (p25, p75)	9.0 (7.0, 14.0)	11.0 (8.0, 16.0)	0.208
GCL (μM)	TOTAL	Mdn (p25, p75)	62.5 (52.0, 73.0)	66.0 (56.0, 76.0)	0.319

Tabla 3. Análisis longitudinal prospectivo del Grupo 1, comparando las variables respuesta en el momento del inicio del seguimiento con la evaluación a las 12 semanas. No se observan diferencias estadísticamente significativas en las variables evaluadas a lo largo del tiempo de seguimiento.

Por último, en cuanto a la variable cualitativa de hallazgos patológicos en el segmento posterior (sí/no), en ninguno de los pacientes evaluados (0%) fueron objetivadas, ni en la evaluación inicial (T0) ni en la evaluación posterior a las 12 semanas (T1).



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

9. DISCUSIÓN

El trabajo realizado por nuestro grupo aporta evidencia del estado tomográfico de la retina de los pacientes en la fase aguda de la enfermedad de COVID, sin la influencia de las vacunas. Los parámetros tomográficos de los pacientes con neumonía COVID no se alteran a lo largo del curso clínico de la enfermedad. El grosor central de la retina parece estar incrementado y estos cambios se mantienen estables sin variaciones significativas al menos 12 semanas tras la infección. Sin embargo, no se observan fenómenos inflamatorios, hemorragias, fluido subretiniano ni intrarretiniano. No se encontraron cambios estadísticamente significativos en el grosor central de la coroides, capa de células ganglionares ni capa de fibras nerviosas de la retina.

Los estudios realizados en pacientes COVID con pruebas de tomografía de coherencia óptica no son concluyentes, y existe mucha disparidad entre los diferentes autores. Beni AN, et al.(124) encontraron un aumento en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar y una disminución en la densidad de los vasos maculares en comparación con ojos sanos, en un estudio transversal en pacientes que habían sido ingresados previamente por complicaciones derivadas de la COVID. Yildiz AM, et al.(113) informaron sobre un aumento en la capa nuclear externa y el grosor foveal central en pacientes que se habían recuperado de la enfermedad. Burgos-Blasco B, et al.(125) reportaron un aumento de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en una población de niños que se había recuperado de la enfermedad, respecto a controles sanos. Seker ED, et al.(126) realizaron un estudio de corte transversal

en pacientes recuperados de la enfermedad respecto a sujetos sanos e identificaron un aumento del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina central y un adelgazamiento de la capa de células ganglionares y nuclear interna en algunos pacientes. Por otro lado, autores como Szkodny D, et al.(127) no encontraron ningún cambio significativo en los pacientes que se habían recuperado de la COVID-19 respecto a sujetos sanos.

Existen pocos trabajos que incluyan pacientes en la fase aguda de la enfermedad. Bayram N, et al.(128) realizaron un estudio transversal en pacientes ingresados por COVID 19 en la fase aguda de la enfermedad y comunicaron un aumento del grosor de la capa plexiforme externa y del grosor central de la coroides respecto a fases tardías de la enfermedad y respecto a controles sanos. Los pacientes incluidos en este estudio y la metodología de exploración fueron similares a la que realizamos nosotros en nuestro trabajo. Además, las fechas de recogida de datos también son similares. Los autores utilizaron una plataforma de OCT diferente a la nuestra (Spectralis HRA OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). En nuestro trabajo no encontramos las diferencias respecto al grosor central de la coroides que sí identifican los autores en el mencionado estudio.

En nuestro trabajo encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el grosor central de la retina en los pacientes con COVID-19 en fase aguda respecto a los controles históricos alojados en la base de datos. Esto puede deberse a un proceso de edematización de los tejidos de la retina interna por

una alteración en la función de la barrera hematorretiniana, por un efecto citopático del SARS-CoV-2 o por una alteración en la autorregulación del flujo sanguíneo. Además, no existe diferencias en las variables evaluadas al comparar los pacientes enfermos en las fases aguda y de recuperación de la enfermedad, por lo que este aumento del grosor parece que se podría mantener incrementado, al menos, hasta 12 semanas posteriores a la infección. Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las variables CFNR y GCL sí observamos una tendencia estadística, por lo que probablemente se trate de diferencias no evidenciadas por el tamaño de la muestra. Por otro lado, no encontramos diferencias significativas respecto al grosor central de la coroides, por lo que parece que la COVID-19 no tiene influencia directa en su estructura.

En nuestro estudio, además, no hemos encontrado ningún caso de hallazgos hemorrágicos o isquémicos agudos en la retina de los pacientes de nuestra serie. Esto supone un dato interesante dado que varios autores han reportado previamente hallazgos que han relacionado de manera causal con la enfermedad. Marinho et al.(82) describieron en mayo de 2020 la presencia de lesiones hiperreflectivas en las capas de células ganglionares y plexiforme interna de la retina en estudios con tomografía de coherencia óptica, en una serie de seis pacientes con antecedentes de COVID-19. Por otro lado, Landecho et al.,(83) reportaron la presencia de exudados algodonosos en seis pacientes de una serie de veintisiete pacientes con antecedentes de ingreso hospitalario por COVID-19, lo que sugiere que estos hallazgos pueden deberse a un estado de

hipercoagulabilidad de los pacientes o a un efecto citopático directo del SARS-CoV-2 sobre la retina. Otros autores discrepan e indican que estos hallazgos podrían justificarse por el efecto microangiopático que la infección por SARS-CoV-2 podría provocar en la retina.(23,24). Invernizzi et al.(86) describieron la presencia aumentada de hemorragias, exudados algodonosos, tortuosidad vascular en los pacientes con COVID respecto a los controles. Por otro lado, Patel et al.(130) describieron la presencia de hemorragias y exudados algodonosos en la retina de hasta el 30% de los pacientes con COVID, en un estudio retrospectivo.

El hecho de que la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y tabaquismo fuese muy baja en nuestra serie de pacientes puede influir en la ausencia de resultados, dado que estas comorbilidades suponen un factor de confusión al estar asociados de manera independiente con la aparición de lesiones isquémicas, hemorrágicas e inflamatorias en la retina.

Hasta donde sabemos, nuestro trabajo es el primero que se reporta en pacientes en el periodo aguda de la enfermedad, durante la fase de mayor riesgo de contagio, en pacientes no vacunados. Dado el riesgo de infección por parte del investigador, la realización de las pruebas a los pacientes resultaba muy dificultosa, con el inconveniente añadido del tamaño de la plataforma de OCT y de la necesidad de material de exploración, que debían ser desinfectados tras evaluar a cada uno de los pacientes. Sin embargo, nuestro trabajo presenta algunas limitaciones.

Utilizamos como grupo de comparación una base de datos normativa de estudios de imagen por tomografía de coherencia óptica. El periodo de la recogida de datos y trabajo de campo estuvo condicionado por las medidas estrictas de higiene y aislamiento propias del periodo de pandemia previo a la introducción de las vacunas anti-SARS-CoV-2. Una vez iniciados los protocolos de vacunación decidimos no incluir más pacientes por el sesgo de selección que supondría incluir a pacientes que habían recibido alguna de las dosis de la vacuna, cuyos efectos a medio y largo plazo se desconocían. Por tanto, todos los pacientes incluidos en el estudio son pacientes con neumonía COVID y sin vacunar. Este contexto influye en la baja potencia del estudio por el tamaño de la muestra. Es posible que se hubiesen podido detectar asociaciones más fuertes en variables como RNFL y GCL con un tamaño muestral mayor. Por otro lado, la ausencia de un grupo control con seguimiento longitudinal nos impide establecer un diseño clásico de cohortes. Durante el periodo de reclutamiento de los pacientes decidimos, condicionados por la coyuntura sanitaria y debido a su dificultad, no recoger un grupo de pacientes control dado que no podíamos tener la garantía de que se tratasen de verdaderos controles sanos o de pacientes con formas asintomáticas de COVID-19, dada la baja disponibilidad de pruebas de detección en el momento de la realización del estudio. En su lugar, decidimos utilizar una base de datos histórica de pacientes de la misma área, con características similares al grupo de estudio, y para asegurar la comparabilidad de los grupos realizamos los análisis estadísticos pertinentes.

Por otro lado, los pacientes incluidos en el estudio son pacientes con neumonía COVID que requirieron ingreso hospitalario, pero no precisaron cuidados intensivos, ya que esto hubiese impedido la realización de las exploraciones al precisar en la mayoría de los casos intubación orotraqueal y soporte ventilatorio mecánico. Consideramos que esto puede suponer un sesgo de selección dado que, si bien se incluyeron pacientes con gravedad suficiente como para requerir ingreso hospitalario, los pacientes de mayor gravedad no pudieron ser incluidos. Es posible que la exploración de estos pacientes en la fase aguda hubiese aportado más evidencias a nuestro trabajo, pero resulta imposible realizar un estudio de tomografía de coherencia óptica a estos pacientes con los medios actuales.

Es importante interpretar con cautela los resultados obtenidos en esta investigación, así como los resultados de otras investigaciones similares. La dificultad en la adquisición de datos de pacientes en la fase aguda de enfermedades contagiosas como la COVID-19 es un desafío para los investigadores. Del mismo modo, la selección de pacientes probablemente condiciona los resultados obtenidos. Sería conveniente la realización de estudios con una muestra mayor, probablemente multicéntricos, con el fin de evidenciar diferencias en los estudios OCT de los pacientes con COVID-19. Sin embargo, la influencia que las vacunas pueden ejercer en los resultados obtenidos es actualmente una incógnita.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

10. CONCLUSIONES

La investigación realizada por nuestro grupo y plasmada en esta Tesis Doctoral nos permite establecer las siguientes conclusiones:

- El alcance del efecto patológico de la enfermedad de COVID-19 en los ojos es prácticamente nulo. Hemos observado que podría existir un aumento del grosor central de la retina en pacientes con infección aguda, sin embargo, es importante destacar que dicho hallazgo no tiene una implicación clínica significativa. Esto pone de manifiesto el bajo efecto citopático del SARS-CoV-2 en la retina y coroides de los pacientes.
- No existen diferencias en los datos tomográficos y clínicos de los pacientes en función de la fase clínica de la enfermedad. Los parámetros analizados se mantuvieron constantes durante todo el seguimiento. Esto nos permite afirmar que los pacientes que en estadios precoces de la infección por SARS-CoV-2 se mantengan asintomáticos y sin hallazgos oftalmológicos significativos probablemente no los presentarán tampoco en fases más avanzadas.
- La utilización de la OCT y la exploración clínica oftalmológica no nos permiten identificar pacientes COVID-19 con mayor riesgo o probabilidad de padecer eventos vasculares sistémicos.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

11. REFERENCIAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
2. World Health Organization (30 Jan 2020). Novel Coronavirus 2019-nCoV Situation Report - 10. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2.
3. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 25 de noviembre de 2020;10:587269.
4. Magazine N, Zhang T, Wu Y, McGee MC, Veggiani G, Huang W. Mutations and Evolution of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Viruses.* 19 de marzo de 2022;14(3):640.
5. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 15 de septiembre de 2020;883:173375.
6. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* marzo de 2021;61(3):180-202.
7. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* enero de 2022;23(1):3-20.
8. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med*

Microbiol. 2022;40(2):182-6.

9. Bai Z, Cao Y, Liu W, Li J. The SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein and Its Role in Viral Structure, Biological Functions, and a Potential Target for Drug or Vaccine Mitigation. *Viruses.* 10 de junio de 2021;13(6):1115.
10. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* junio de 2020;7(6):e438-40.
11. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* junio de 2020;46(6):1089-98.
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* abril de 2020;18(4):844-7.
13. Páramo JA. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatol Clínica.* enero de 2022;18(1):1-4.
14. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Arch Bronconeumol.* enero de 2021;57:55-64.
15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 8 de mayo de 2020;126(10):1456-74.

16. José Soler M, Lloveras J, Batlle D. *Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. Med Clínica. julio de 2008;131(6):230-6.*
17. González-Rayas JM, Rayas-Gómez AL, García-González JJ, González-Yáñez JM, Hernández-Hernández JA, López-Sánchez RDC. *COVID-19 and ACE -inhibitors and angiotensin receptor blockers-: The need to differentiate between early infection and acute lung injury. Rev Colomb Cardiol. mayo de 2020;27(3):129-31.*
18. Suresh MV, Balijepalli S, Solanki S, Aktay S, Choudhary K, Shah YM, et al. *Hypoxia-Inducible Factor 1 α and Its Role in Lung Injury: Adaptive or Maladaptive. Inflammation. abril de 2023;46(2):491-508.*
19. *Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. Odontostomatología [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 25 de septiembre de 2023];24. Disponible en: <https://odon.edu.uy/ojs/index.php/ode/article/view/379>*
20. Medina Gamero AR, Regalado Chamorro ME, Rosario Pacahuala EA. *Síndrome de distrés respiratorio agudo en los pacientes con la COVID-19. Aten Primaria Práctica. noviembre de 2021;3(4):100097.*
21. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. *COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. Cochrane Heart Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 11 de marzo de 2021 [citado 25 de septiembre de 2023];2022(4). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013879>*
22. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV, et al. *COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. Circ Res.*

16 de abril de 2021;128(8):1214-36.

23. Abdel Moneim A, Radwan MA, Yousef AI. COVID-19 and cardiovascular disease: manifestations, pathophysiology, vaccination, and long-term implication. *Curr Med Res Opin.* julio de 2022;38(7):1071-9.
24. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50.
25. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 1 de julio de 2020;5(7):811.
26. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVGD, Ferreira LVL, Junqueira De Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens.* enero de 2021;35(1):4-11.
27. Srinivasan A, Wong F, Couch LS, Wang BX. Cardiac Complications of COVID-19 in Low-Risk Patients. *Viruses.* 17 de junio de 2022;14(6):1322.
28. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* junio de 2021;34(3):1062-71.
29. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence [Internet]. *MEDICINE & PHARMACOLOGY*; 2020 abr [citado 26 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0204/v1>
30. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 1 de agosto

de 2020;77(8):1018-27.

31. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* octubre de 2020;41(10):2657-69.
32. Robertson J, Beaulieu JM, Doroudchi MM, Durham HD, Julien JP, Mushynski WE. Apoptotic death of neurons exhibiting peripherin aggregates is mediated by the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α . *J Cell Biol.* 15 de octubre de 2001;155(2):217-26.
33. Baig AM. Counting the neurological cost of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* enero de 2022;18(1):5-6.
34. Maldonado Cabrera BR, Ortiz Benavides AL, Ortega Niveló II. Manifestaciones neurológicas en pacientes con diagnóstico de COVID-19. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna.* 31 de marzo de 2023;10(1):74-86.
35. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 1 de junio de 2020;77(6):683.
36. Garg R. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India.* 2020;68(3):560.
37. Duong-Quy S, Huynh-Truong-Anh D, Nguyen-Thi-Kim T, Nguyen-Quang T, Nguyen-Chi T, Tran-Xuan Q, et al. Guillain-Barré Syndrome in Patient With SARS-CoV-2 PCR Positivity Treated Successfully With Therapeutic Exchange Plasma: A First Case Report From Vietnam. *Front Neurol.* 25 de mayo de 2022;13:868667.

38. Khan S, Karim M, Gupta V, Goel H, Jain R. *A Comprehensive Review of COVID-19–Associated Endocrine Manifestations*. *South Med J*. abril de 2023;116(4):350-4.
39. Shekhar S, Wurth R, Kamilaris CDC, Eisenhofer G, Barrera FJ, Hajdenberg M, et al. *Endocrine Conditions and COVID-19*. *Horm Metab Res*. julio de 2020;52(07):471-84.
40. Chen M, Zhou W, Xu W. *Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study*. *Thyroid*. 1 de enero de 2021;31(1):8-11.
41. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. *Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study*. *Eur J Endocrinol*. octubre de 2020;183(4):381-7.
42. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Kutsyr O, Albertos-Arranz H, Fernández-Sánchez L, et al. *Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications*. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2020;77:100828.
43. Lledo Riquelme MD, Campos Mollo E, Cuenca N. *La transducción visual*. *Annals d'Oftalmologia* 2010;18(1):26-28.
44. Eichhorn J. *Applications of Kernel Machines to Structured Data*. 5 de marzo de 2007 [citado 10 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://depositonce.tu-berlin.de/handle/11303/1844>
45. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. *Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study*. *Sci Rep*. 17 de febrero de 2020;10(1):2765.
46. *Informe sobre el impacto económico de la Diabetes Mellitus tipo 2 en*

- España. Federación Española de la Diabetes. 2021.
<https://fedesp.es/documentacion/informe-impacto-economico-diabetes-espana/>.
47. Romero-Aroca P, López-Galvez M, Martínez-Brocca MA, Pareja-Ríos A, Artola S, Franch-Nadal J, et al. Changes in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 16 de julio de 2022;10(7):1318.
48. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HRB, Jonas JB, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. febrero de 2021;9(2):e144-60.
49. Guías de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 2. Guías de Práctica Clínica del SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.
https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_compl.pdf.
50. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye*. enero de 2019;33(1):14-33.
51. Tsang SH, Sharma T. Fundus Autofluorescence. En: Tsang SH, Sharma T, editores. *Atlas of Inherited Retinal Diseases [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 9 de noviembre de 2023]. p. 15-6. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1085). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-95046-4_4
52. Flores R, Carneiro A, Serra J, Gouveia N, Pereira T, Mendes JM, et al.

CORRELATION STUDY BETWEEN DRUSEN MORPHOLOGY AND FUNDUS AUTOFLUORESCENCE. *Retina*. marzo de 2021;41(3):555-62.

53. Stael Apolo JA, Conde I, Fernández D, Fernández S, Bande M, Pardo M, et al. Identification of extraocular extension in uveal melanoma by ophthalmological ultrasound. *Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed*. febrero de 2022;97(2):70-6.
54. Bouma BE, Yun SH, Vakoc BJ, Suter MJ, Tearney GJ. Fourier-domain optical coherence tomography: recent advances toward clinical utility. *Curr Opin Biotechnol*. febrero de 2009;20(1):111-8.
55. Monera Lucas CE, Escolano Serrano J, Romero Valero D. Diagnóstico por imagen multimodal en macroaneurisma arterial retiniano. A propósito de un caso. *Arch Soc Esp Oftalmol*. noviembre de 2022;97(11):659-60.
56. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. julio de 2020;18(3):360-2.
57. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf*. octubre de 2020;18(4):537-44.
58. Ma D, Chen CB, Jhanji V, Xu C, Yuan XL, Liang JJ, et al. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea. *Eye*. julio de 2020;34(7):1212-9.
59. Rodríguez-Ares T, Lamas-Francis D, Treviño M, Navarro D, Cea M, López-

- Valladares MJ, et al. SARS-CoV-2 in Conjunctiva and Tears and Ocular Symptoms of Patients with COVID-19. *Vision*. 22 de octubre de 2021;5(4):51.
60. Arora R, Goel R, Kumar S, Chhabra M, Saxena S, Manchanda V, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Tears of Patients with Moderate to Severe COVID-19. *Ophthalmology*. abril de 2021;128(4):494-503.
61. Ciloglu E, Dogan NC, Ozdemir E, Kaya H, Cetinkaya PD. The Presence of SARS-CoV-2 in Conjunctival Secretions of COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 19 de mayo de 2021;29(4):652-5.
62. Daryabari SH, Asadollah A, Moghadam FA, Dorostkar R, Bahramifar A, Aghamollaei H. Detection of COVID-19 in tears of ICU-admitted patients with SARS-CoV-2 infection. *Int Ophthalmol*. marzo de 2022;42(3):723-7.
63. Aiello F, Ciotti M, Gallo Afflitto G, Rapanotti MC, Caggiano B, Treglia M, et al. Post-Mortem RT-PCR Assay for SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 Patients' Corneal Epithelium, Conjunctival and Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Med*. 20 de septiembre de 2021;10(18):4256.
64. Sawant OB, Singh S, Wright RE, Jones KM, Titus MS, Dennis E, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in human post-mortem ocular tissues. *Ocul Surf*. enero de 2021;19:322-9.
65. Bayyoud T, Vavouras Syrigos G, Ruetalo Buschinger N, Wude J, Businger R, Hu D, et al. Absence of detectable SARS-CoV-2 replication in ex vivo cultured cornea and cornea-derived epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. febrero de 2023;261(2):435-46.
66. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijó J, Sáenz-Francés F, Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, et al. Conjunctivitis in COVID-

- 19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* noviembre de 2020;258(11):2501-7.
67. Loffredo L, Oliva A, Parainfi A, Ceccarelli G, Orlando F, Ciacci P, et al. An observed association between conjunctivitis and severity of COVID-19. *J Infect.* septiembre de 2021;83(3):381-412.
68. Loffredo L, Fallarino A, Parainfi A, Pacella F, Pacella E, Oliva A, et al. Different rates of conjunctivitis in COVID-19 eastern and western hospitalized patients: a meta-analysis. *Intern Emerg Med.* abril de 2022;17(3):925-8.
69. Binotti W, Hamrah P. COVID-19-related Conjunctivitis Review: Clinical Features and Management. *Ocul Immunol Inflamm.* 21 de abril de 2023;31(4):778-84.
70. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol (Copenh) [Internet].* diciembre de 2020 [citado 29 de octubre de 2023];98(8). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14472>
71. List W, Regitnig P, Kashofer K, Gorkiewicz G, Zacharias M, Wedrich A, et al. Occurrence of SARS-CoV-2 in the intraocular milieu. *Exp Eye Res.* diciembre de 2020;201:108273.
72. Hada M, Khilnani K, Vyas N, Chouhan J, Dharawat K, Bhandari S, et al. Evaluating the presence of SARS-CoV-2 in the intraocular fluid of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(9):2503.
73. 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.* octubre de 2021;230:151-5.
74. Bolletta E, Iannetta D, Mastrofilippo V, De Simone L, Gozzi F, Croci S, et al. *Uveitis and Other Ocular Complications Following COVID-19 Vaccination.* *J Clin Med.* 19 de diciembre de 2021;10(24):5960.
75. Habet-Wilner Z, Neri P, Okada AA, Agrawal R, Xin Le N, Cohen S, et al. *COVID Vaccine-Associated Uveitis.* *Ocul Immunol Inflamm.* 3 de julio de 2023;31(6):1198-205.
76. Ferrand N, Accorinti M, Agarwal M, Spartalis C, Manni P, Stuebiger N, et al. *COVID-19 Vaccination and Uveitis: Epidemiology, Clinical Features and Visual Prognosis.* *Ocul Immunol Inflamm.* 4 de julio de 2022;30(5):1265-73.
77. Cherif YYS, Djefal C, Abu Serhan H, Elnahas A, Yousef H, Katamesh BE, et al. *The Characteristics of COVID-19 Vaccine-Associated Uveitis: A Summative Systematic Review.* *Vaccines.* 28 de diciembre de 2022;11(1):69.
78. Jain A, Kalamkar C. *COVID-19 vaccine-associated reactivation of uveitis.* *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(10):2899.
79. Land MR, Patel PA, Bui T, Jiao C, Ali A, Ibnamasud S, et al. *Examining the Role of Telemedicine in Diabetic Retinopathy.* *J Clin Med.* 18 de mayo de 2023;12(10):3537.
80. Sen S, Kannan NB, Kumar J, Rajan RP, Kumar K, Baliga G, et al. *Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review.* *Int Ophthalmol.* enero de 2022;42(1):323-36.
81. Casagrande M, Fitzek A, Spitzer M, Püschel K, Glatzel M, Krasemann S, et al. *Detection of SARS-CoV-2 genomic and subgenomic RNA in retina and*

- optic nerve of patients with COVID-19. Br J Ophthalmol. septiembre de 2022;106(9):1313-7.*
82. *Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. Lancet Lond Engl. 23 de mayo de 2020;395(10237):1610.*
83. *Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, Sunsundegui P, Quiroga J, Alcaide AB, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? J Intern Med. enero de 2021;289(1):116-20.*
84. *Vavvas DG, Sarraf D, Sadda SR, Elliott D, Ehlers JP, Waheed NK, et al. Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication. Eye Lond Engl. diciembre de 2020;34(12):2153-4.*
85. *Duh EJ. Seeking clarity on retinal findings in patients with COVID-19. Lancet Lond Engl. 19 de septiembre de 2020;396(10254):e39.*
86. *Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Ocul Immunol Inflamm. 16 de noviembre de 2020;28(8):1290-2.*
87. *Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, Veiga GLD, et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. Br J Ophthalmol. enero de 2022;106(1):102-5.*
88. *Markan A, Bansal R, Gautam N, Ahuja C, Agarwal A, Katoch D, et al. Longitudinal analysis of cotton wool spots in COVID -19 with high-resolution spectral domain optical coherence tomography and optical coherence*

- tomography angiography. *Clin Experiment Ophthalmol.* mayo de 2021;49(4):392-5.
89. Lani-Louzada R, Ramos CDVF, Cordeiro RM, Sadun AA. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. Lewin AS, editor. *PLOS ONE.* 3 de diciembre de 2020;15(12):e0243346.
90. Savastano MC, Gambini G, Cozzupoli GM, Crincoli E, Savastano A, De Vico U, et al. Retinal capillary involvement in early post-COVID-19 patients: a healthy controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1 de febrero de 2021;
91. Cetinkaya T, Kurt MM, Akpolat C. Analysis of swept-source optical coherence tomography angiography measurement alterations in adult patients recovered from COVID-19. *Clin Exp Optom.* 17 de noviembre de 2022;105(8):848-52.
92. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* julio de 2021;227:182-90.
93. Chiosi F, Campagna G, Rinaldi M, Manzi G, dell'Omo R, Fiorentino G, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Vessel Density Indices in Early Post-COVID-19 Patients. *Front Med.* 28 de junio de 2022;9:927121.
94. Rodman J, Ferraz M, Baran A, Zhang B. Optical coherence tomography angiography of retinal vasculature in recovered COVID-19 patients compared to age and ethnic matched controls. *Clin Exp Optom.* 17 de noviembre de

2022;105(8):842-7.

95. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. *Can J Ophthalmol.* abril de 2021;56(2):83-7.
96. Teo KY, Invernizzi A, Staurenghi G, Cheung CMG. COVID-19-Related Retinal Micro-vasculopathy – A Review of Current Evidence. *Am J Ophthalmol.* marzo de 2022;235:98-110.
97. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Donate-López J, De La Muela MH, López-Guajardo L, et al. Reduced macular vessel density in COVID-19 patients with and without associated thrombotic events using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* agosto de 2021;259(8):2243-9.
98. McGrath OE, Aslam TM. Use of Imaging Technology to Assess the Effect of COVID-19 on Retinal Tissues: A Systematic Review. *Ophthalmol Ther.* junio de 2022;11(3):1017-30.
99. Gupta A, Dixit B, Stamoulas K, Akshikar R. Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. *Eur J Ophthalmol.* enero de 2022;32(1):NP94-6.
100. Kakarla P, Venugopal RC, Manechala U, Rijey J, Anthwal D. Bilateral multifocal choroiditis with disc edema in a 15-year-old girl following COVID-19 vaccination. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(9):3420.
101. Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME. Vitritis and Outer Retinal Abnormalities in a Patient with COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm.* 16 de noviembre de 2020;28(8):1298-300.

102. Ozdemir Yalcinsoy K, Ozdamar Erol Y, Ozdal PC. *Bilateral Granulomatous Panuveitis in A Patient with COVID-19. Ocul Immunol Inflamm.* 3 de julio de 2023;31(6):1206-9.
103. Smeller L, Toth-Molnar E, Sohar N. *White Dot Syndrome Report in a SARS-CoV-2 Patient. Case Rep Ophthalmol.* 30 de septiembre de 2022;13(3):744-50.
104. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. *COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. J Investig Med High Impact Case Rep.* diciembre de 2020;8:2324709620976018.
105. Jossy A, Jacob N, Sarkar S, Gokhale T, Kaliaperumal S, Deb A. *COVID-19-associated optic neuritis – A case series and review of literature. Indian J Ophthalmol.* 2022;70(1):310.
106. Finn AP, Khurana RN, Chang LK. *Hemi-retinal vein occlusion in a young patient with COVID-19. Am J Ophthalmol Case Rep.* junio de 2021;22:101046.
107. Shiroma HF, Lima LH, Shiroma YB, Kanadani TC, Nobrega MJ, Andrade G, et al. *Retinal vascular occlusion in patients with the Covid-19 virus. Int J Retina Vitreol.* diciembre de 2022;8(1):45.
108. Güven Y, Akbalık T, Akay F. *Nasal vein occlusion after COVID-19: A case report. Indian J Ophthalmol.* 2022;70(6):2195.
109. Insausti-García A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, López Vázquez Á, Ferro-Osuna M. *Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. Eur J Ophthalmol.* 30 de julio de 2020;1120672120947591.

110. American Academy of Ophthalmology. *New Study Finds Possible Link Between Sight-Threatening Eye Infection and Coronavirus*. American Academy of Ophthalmology; 2020 Dec [Accesed Feb 25, 2020]. Available at: <https://www.aao.org/newsroom/news-releases/detail/study-finds-link-between-eye-infection-coronavirus>. En.
111. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Vidal-Villegas B, Martínez-de-la-Casa JM, Donate-Lopez J, Martín-Sánchez FJ, et al. *Optic nerve and macular optical coherence tomography in recovered COVID-19 patients*. *Eur J Ophthalmol*. enero de 2022;32(1):628-36.
112. Sumer F, Subasi S. *Effects of COVID-19 on Retinal and Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography*. *J Glaucoma*. julio de 2023;32(7):569-74.
113. Mavi Yildiz A, Ucan Gunduz G, Yalcinbayir O, Acet Ozturk NA, Avci R, Coskun F. *SD-OCT assessment of macular and optic nerve alterations in patients recovered from COVID-19*. *Can J Ophthalmol*. abril de 2022;57(2):75-81.
114. Oren B, Aksoy Aydemir G, Aydemir E, Atesoglu HI, Goker YS, Kızıltoprak H, et al. *Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients*. *Clin Exp Optom*. 18 de agosto de 2021;104(6):717-22.
115. Abrishami M, Daneshvar R, Emamverdian Z, Saeedian N, Tohidinezhad F, Eslami S, et al. *Spectral-domain optical coherence tomography assessment of retinal and choroidal changes in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study*. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. diciembre de 2022;12(1):18.

116. *Abdelmassih Y, Azar G, Bonnin S, Scemama Timsit C, Vasseur V, Spaide RF, et al. COVID-19 Associated Choroidopathy. J Clin Med. 13 de octubre de 2021;10(20):4686.*
117. *Benítez Del Castillo JM, Alejandre Alba N, Henares I, Ferraris MP, Águila M. Estudio IMPULSO: impacto de la COVID-19 en el presente de la oftalmología centrada en superficie ocular y tendencias de futuro. Arch Soc Esp Oftalmol. abril de 2023;98(4):213-9.*
118. *Conde Bachiller 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. febrero de 2022;97(2):63-9.*
119. *Arntz A, Khaliliyeh D, Cruzat A, Rao X, Rocha G, Grau A, et al. Telemedicina en oftalmología durante la pandemia de COVID-19: una experiencia piloto. Arch Soc Esp Oftalmol. diciembre de 2020;95(12):586-90.*
120. *Galiero R, Pafundi PC, Nevola R, Rinaldi L, Acierno C, Caturano A, et al. The Importance of Telemedicine during COVID-19 Pandemic: A Focus on Diabetic Retinopathy. Tatti P, editor. J Diabetes Res. 14 de octubre de 2020;2020:1-8.*
121. *Lam PY, Chow SC, Lai JSM, Choy BNK. A review on the use of telemedicine in glaucoma and possible roles in COVID-19 outbreak. Surv Ophthalmol. noviembre de 2021;66(6):999-1008.*
122. *Liu H, Ying S, Kamat S, Tukul C, Serle J, Fallar R, et al. The Role of Telemedicine in Glaucoma Care Triggered by the SARS-CoV-2 Pandemic: A Qualitative Study. Clin Ophthalmol. agosto de 2023;Volume 17:2251-66.*

123. Barequet D, Gutfreund S, Goldstein M, Loewenstein A, Gamzu R, Varssano D. Evaluation of a Telemedicine Model for Following Keratoconus Patients in the Era of COVID-19 Pandemic. *Telemed E-Health*. 1 de julio de 2022;28(7):1023-7.
124. Naderi Beni A, Dehghani A, Kianersi F, Ghanbari H, Habibidastenaee Z, Memarzadeh SE, et al. Retinal findings of COVID-19 patients using ocular coherence tomography angiography two to three months after infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. junio de 2022;38:102726.
125. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Vidal-Villegas B, Garcia-Feijoo J, Donate-Lopez J, Martin-Sanchez FJ, et al. Optic Nerve Head Vessel Density Assessment in Recovered COVID-19 Patients: A Prospective Study Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Glaucoma*. agosto de 2021;30(8):711-7.
126. Dag Seker E, Erbahceci Timur IE. COVID-19: more than a respiratory virus, an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol*. noviembre de 2021;41(11):3815-24.
127. Szkodny D, Wylęgała E, Sujka-Franczak P, Chlasta-Twardzik E, Fiolka R, Tomczyk T, et al. Retinal OCT Findings in Patients after COVID Infection. *J Clin Med*. 22 de julio de 2021;10(15):3233.
128. Bayram N, Gundogan M, Ozsaygılı C, Adelman RA. Posterior ocular structural and vascular alterations in severe COVID-19 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. marzo de 2022;260(3):993-1004.
129. Gonzalez-Lopez JJ, Felix Espinar B, Ye-Zhu C. Symptomatic Retinal Microangiopathy in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19):

Single Case Report. Ocul Immunol Inflamm. 7 de diciembre de 2020;1-3.

130. *Patel NS, Moon JY, Katz R, Wai KM, Sobrin L, Vavvas DG, et al. Retrospective Analysis of Retinal Imaging in COVID-19 Positive Patients at a Tertiary Eye Care Center. Clin Ophthalmol. septiembre de 2021;Volume 15:3727-31.*



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

12. ANEXO I – DIFUSIÓN CIENTÍFICA

ARTÍCULO REVISTA INDEXADA

Monera Lucas CE, Baeza Diaz MV, Quesada JA, Lopez-Pineda A, Fernandez Martinez C, Martinez Toldos JJ, Gil-Guillén VF. Tomographic Findings in the Retina of Unvaccinated Patients with COVID Pneumonia: Prospective Longitudinal Study. Int J Environ Res Public Health. 2023 Apr 27;20(9):5659. doi: 10.3390/ijerph20095659. PMID: 37174177; PMCID: PMC10178088.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37174177/>

Artículo Open Access.



Article

Tomographic Findings in the Retina of Unvaccinated Patients with COVID Pneumonia: Prospective Longitudinal Study

Carlos Enrique Monera Lucas ^{1,2}, Manuel Vicente Baeza Diaz ^{1,2}, Jose A. Quesada ^{2,3,*},
Adriana Lopez-Pineda ^{2,3}, Cristian Fernandez Martinez ¹, Jose Juan Martinez Toldos ^{1,4}
and Vicente F. Gil-Guillén ^{2,3}

¹ Retina Unit, Ophthalmology Service, General University Hospital of Elche, 03203 Elche, Spain

² Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University, 03550 San Juan de Alicante, Spain

³ Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS), 03550 Alicante, Spain

⁴ Department of Pathology and Surgery, Miguel Hernandez University, 03550 San Juan de Alicante, Spain

* Correspondence: jquesada@umh.es; Tel.: +34-965919309

Abstract: There is no definitive evidence on the extent of SARS-CoV-2's effect on the retina. This study aims to determine if the natural history of SARS-CoV-2 infection affects tomographic findings in the retina of patients with COVID-19 pneumonia. This is a prospective cohort study of patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. The patients underwent ophthalmological explorations and optical coherence tomography during the acute phase of the infection and at a follow-up 12 weeks later. The primary outcomes were the central retinal thickness and central choroidal thickness, which were compared longitudinally and with non-COVID-19 historical controls. No statistically relevant differences were observed in the longitudinal analysis of the thickness of the central retina ($p = 0.056$), central choroid ($p = 0.99$), retinal nerve fiber layer ($p = 0.21$), or ganglion cell layer ($p = 0.32$). Patients with acute COVID-19 pneumonia showed significantly greater central retinal thickness than non-COVID controls ($p = 0.006$). In conclusion, tomographic measures of the retina and choroid are not influenced by the phase of COVID-19 infection and remain stable during 12 weeks. The central retinal thickness may increase in the acute phase of COVID-19 pneumonia, but more epidemiological studies using optical coherence tomography in the early stages of the disease are needed.

Keywords: eye; retina; COVID-19; coronavirus infection; pneumonia; tomography; X-ray computed



Citation: Monera Lucas, C.E.; Baeza Diaz, M.V.; Quesada, J.A.; Lopez-Pineda, A.; Fernandez Martinez, C.; Martinez Toldos, J.J.; Gil-Guillén, V.F. Tomographic Findings in the Retina of Unvaccinated Patients with COVID Pneumonia: Prospective Longitudinal Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 5659. <https://doi.org/10.3390/ijerph20095659>

Academic Editors: Stephen H. Linder and Amal K. Mitra

Received: 24 February 2023

Revised: 3 March 2023

Accepted: 23 April 2023

Published: 27 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The determinants of the severity of the clinical course of COVID-19 are not completely clear, although ongoing research is exploring new hypotheses related to the involvement of different inflammatory cytokines, which may have an important role in the pathophysiology of the disease [1]. In addition, there have been reports of coagulation disorders [2] in patients with COVID-19 and of thromboembolic events [3,4] in people with a history of the disease, with some authors raising the possibility of a cytopathic effect of the virus on the vascular endothelium and other cell groups [5]. Although most patients with COVID-19 experience respiratory symptoms, the disease is systemic, encompassing a very broad clinical spectrum including gastrointestinal [6], neurological [7], skin [8], and ophthalmological symptoms [9].

At the ocular level, COVID-19 mainly causes surface symptoms and conjunctivitis, and the presence of SARS-CoV-2 has been detected in the tear film. Some cases of thrombotic events in the great vessels of the retina, along with findings of inflammatory signs and exudates in the posterior segment, have also been reported [10,11]. Studies using retinal optical coherence tomography (OCT) tests in patients with COVID-19 are inconclusive, as they are influenced by both the clinical phase of the disease and by patient selection. However, knowing whether there are clinical or tomographic impacts on the retina during the acute phase of COVID-19 would help determine if the SARS-CoV-2 infection is a risk

factor for vascular complications in the retina later on. Moreover, studying the choroid in these patients is of interest, since changes in the choroidal structure can affect the function of the blood-retinal barrier and the metabolism of the retinal pigment epithelium, giving rise to retinal pathologies with visual repercussions [12,13]. The determination of structural alterations in the retina and choroid of patients affected by COVID-19 could be useful for identifying patients at higher risk of long-term visual sequelae, and potentially for signaling a worse prognosis at the systemic level. This study aims to assess differences in the tomographic findings of the retina and choroid in patients with acute COVID pneumonia versus controls without COVID-19 and to evaluate if these differences are maintained in the recovery phase.

2. Materials and Methods

A cross-sectional study was performed to compare OCT findings in a sample of patients with acute COVID-19 pneumonia versus a group of non-COVID controls. The COVID-19 group was followed longitudinally and prospectively to compare the tomographic status of the retina in the acute phase (T0) versus the recovery phase (T1). The study took place between November 2020 and April 2021 at the Elche General University Hospital (Spain).

2.1. Study Population

The patients included were adults with an active SARS-CoV-2 infection, confirmed by polymerase chain reaction (PCR) or an antigen test, diagnosed with COVID pneumonia in the emergency department of the Elche General University Hospital, and admitted to the hospital's infectious diseases unit. All participants signed their informed consent. The clinical severity of pneumonia and the indication for hospital admission were defined by the presence of any of the following symptoms: dyspnea, altered level of consciousness, hypoxemia or hypercapnia at rest, and/or arterial hypotension. The exclusion criteria were as follows: history of trauma or recent eye surgery (<3 months), clinical condition that impeded the performance of tests or collection of data (mobility problems, poor collaboration, or contraindication for sitting), and ocular comorbidity that could affect the outcome variables (refractive surgery, high myopia, diabetic retinopathy, maculopathy, and advanced glaucoma). Patients in the COVID-19 group were recruited by consecutive sampling from 24 November to 20 December 2020.

Non-COVID controls were drawn from a normative, historical database of OCT studies performed with the DRI Triton platform in adults from the same health department (Elche General University Hospital) as the patients in the COVID-19 group. Patient characteristics (age, sex, comorbidity) were comparable between groups. Controls were selected from a time period prior to the COVID pandemic to ensure that they had never been infected nor received the vaccine.

2.2. Data Collection and Measurement

Recruitment and follow-up were performed in all participants before the introduction of COVID-19 vaccines. The data from the COVID-19 group were collected at two time points: during hospital admission (T0, in the acute, contagious phase of the infection) and 12 weeks after hospital discharge (T1, in the late phase of the infection, once all PCR and antigen detection tests were negative).

Patients in the COVID-19 group were invited to carry out the tests and measurements necessary to obtain the study data. All tests were non-invasive, requiring the instillation of ocular mydriatics (tropicamide) 30 min beforehand. Since examining the patients during hospital admission represented a clear exposure risk for the researcher, all preventive and isolation measures recommended by health institutions were adopted (personal protective equipment, respiratory isolation, hand hygiene, and sterilization of the instruments before and after the examination). Because patients were isolated in their hospital rooms on

the admission ward, and the testing platform and tools had to be moved to examine each participant.

Patients underwent a fundus examination with an indirect ophthalmoscope. Using a DRI Triton device (Topcon Inc., Tokyo, Japan), macula and papilla retinography images were taken, and an OCT angiography was performed in the macular and peripapillary area using the “radial” image acquisition option (Figure 1). The thickness variables automatically generated by the platform software were obtained in the GRID option (Figure 1C). Using the GRID tool (arrow), we obtained the mean thicknesses of all the images in the analyzed layers (asterisk). Previously, the researchers had verified the correct identification and segmentation of the retinal layers, which the software usually does automatically.

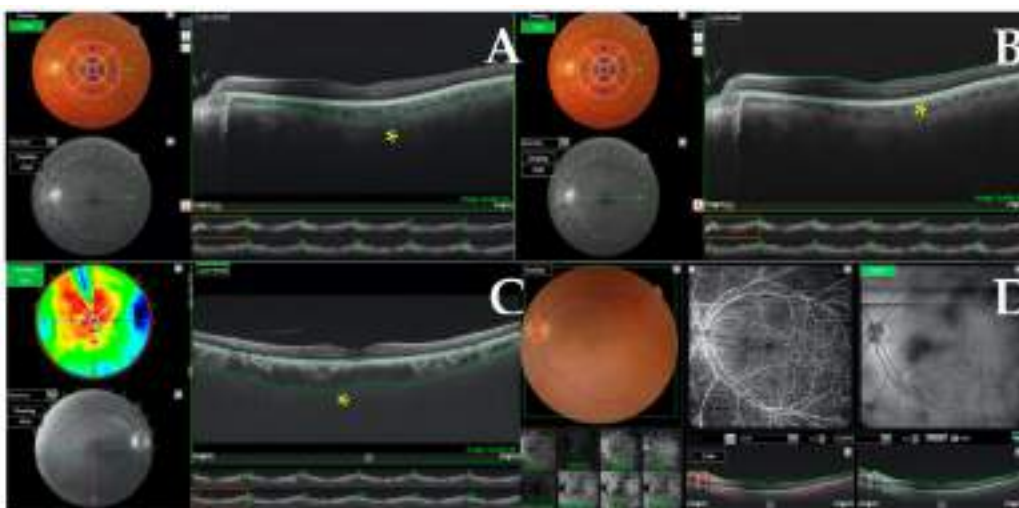


Figure 1. Optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography performed in patients. (A,B) show an analysis of the choroidal thicknesses and central retina, respectively, marked with (*). (C) shows an increased choroidal thickness with morphological pachychoroid changes. (D) shows an OCT-angiography, which detects focal changes in blood flow density in the deep vascular plexuses of the retina and enables identification of potential neovascular lesions.

2.3. Study Variables

In the COVID-19 group, the following variables were collected at baseline: age, sex, smoking (yes/no), and diagnosis of diabetes mellitus (yes/no) and hypertension (yes/no). Analytical variables from the blood tests performed upon admission were also recorded: plasma fibrinogen (mg/dL), D-dimers ($\mu\text{g}/\text{mL}$), and interleukin 6 (IL-6, pg/mL). The other variables were the eye evaluated (right/left), plus the intervals in days from the onset of symptoms to admission, diagnosis of the SARS-CoV-2 infection on admission, and admission to optical examinations. Finally, the following outcome variables were collected both in the acute phase (T0) and in the recovery phase (T1): presence (yes/no) of ischemic or inflammatory clinical signs in the posterior segment (retinal hemorrhage, vasculitis papilledema, central retinal artery occlusion, vitritis, cotton wool exudates, macular edema, or areas of retinal ischemia), central retinal thickness (CRT, μm), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness (μm), and ganglion cell layer (GCL) thickness (μm) and central choroid thickness (CCT, μm).

Variables collected in non-COVID-19 controls were age, sex, the eye examined tomographically (right/left), and the results of the tomography (CRT, RNFL, GCL, and CCT in μm). No other variables were recorded because they were not available in the database.

The primary outcome variables were CRT and CCT; and the secondary variables were RNFL and GCL.

2.4. Statistical Analysis

The variables were entered into a database and statistically analyzed. In the descriptive analysis, qualitative variables were expressed as absolute frequencies and proportions, and quantitative ones as the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), as appropriate. The normality of the distribution was verified with the Kolmogorov-Smirnov test.

To compare the tomographic findings between COVID-19 and non-COVID-19 patients, we used the measurements obtained on admission to hospital (T0) and from the most recent tomography study available, respectively. Homogeneity between groups was analyzed using the chi-squared test and Student's *t* test. An analysis of covariance was performed for CRT and CCT, variables which were normally distributed, and the homogeneity of variances was evaluated using Levene's test. RNFL and GCL did not have a normal distribution, so the non-parametric Mann-Whitney U test was used.

For the longitudinal analysis in COVID-19 patients, the mean values of CRT and CCT were compared at T0 and T1 using Student's *t* test. A general linear model of repeated measures was fitted with between- and within-subject factors to limit the effect of the covariates age, fibrinogen, D-dimer, and IL-6. To analyze changes in RNFL and GCL (variables with non-normal distribution), the Wilcoxon non-parametric test was applied. Statistical analyses were performed using SPSS software (IBM Corp. SPSS Statistics for Windows, Version 28.0, 2021, Armonk, NY, USA: IBM Corp).

3. Results

Of the 65 patients with COVID-19 who were initially identified during the study period, 13 were excluded: 7 because they could not undergo the tests due to clinical comorbidities; 2 who had recently had cataract surgery; 2 due to ocular comorbidity; 1 who was under 18 years of age; and 1 who did not agree to participate. An additional 7 patients who met the inclusion criteria were excluded because the data collected were not of sufficient quality for analysis. Therefore, the sample size at the study's baseline (T0) was 45 COVID-19 patients. Over the study period, seven others were lost in the follow-up and did not contribute data at the second time point after 12 weeks (T1), leaving a final sample of 38 COVID patients who were included in the analysis (Figure 2). Their baseline characteristics are shown in Table 1. The mean age of the COVID-19 patient group was 57.3 years (standard deviation [SD] 13.6), and 50% ($n = 19$) were women. The mean interval from hospital admission to completion of the examinations was 3.1 days.

A sample of 30 non-COVID-19 patients was randomly selected from the historical database. Their mean age was 63.3 years, and 70% ($n = 21$) were women. In both groups, only one eye from each patient was included in the study in order to obtain independent observations. The right and left eyes were randomly selected in balanced groups. No statistically significant differences in terms of laterality were found between the two eyes of the same patient. The study of the right eye was included in 50% ($n = 19$) of the group of COVID patients and in 46.7% ($n = 14$) of the controls (Table 2).

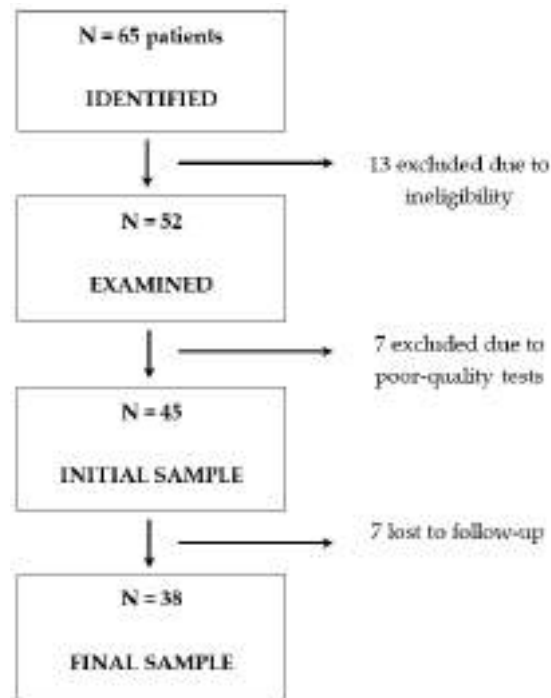


Figure 2. Patient flow chart.

Table 1. Baseline characteristics in patients with COVID-19 ($n = 38$) during hospital admission and in non-COVID-19 controls ($n = 30$).

Baseline Variables	COVID-19 Group ($n = 38$)	Control Group ($n = 30$)
Age in years, mean (SD)	57.3 (13.6)	63.3 (15.7)
Women, n (%)	19 (50.0)	21 (70.0)
Tobacco use, n (%)	0 (0)	5 (16.7%)
Hypertension, n (%)	10 (26.3)	8 (26.7%)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (7.9)	6 (20%)
Fibrinogen (mg/dL), mean (SD)	781 (224.6)	
D-dimers(μ g/mL), mean (SD)	2.1 (3.5)	
IL-6 (pg/mL), mean (SD)	349 (496.2)	
Days from onset of symptoms to admission, mean (SD)	7.5 (4.1)	
Days from diagnosis to admission, mean (SD)	8.3 (4.1)	
Days from hospitalization to completion of eye exams, mean (SD)	3.1 (2.0)	
Posterior segment findings, n (%)	0 (0)	

SD: standard deviation.

Table 2. Cross-sectional analysis of tomographic findings in patients with acute COVID-19 versus non-COVID-19 controls.

Variables	Acute COVID-19 (n = 38)	Control Group (n = 30)	p Value
Age in years, mean (SD)	57.3 (13.6)	63.3 (15.7)	0.096
Women, n (%)	19 (50.0)	21 (70.0)	0.096
Eye laterality, right, n (%)	19 (50.0)	14 (46.7)	0.79
Central retinal thickness, μm , mean (SD)	264.5 (34.0)	246.6 (20.7)	0.006 *
Central choroidal thickness, μm , mean (SD)	237.0 (62.7)	227.1 (67.9)	0.54
Retinal nerve fiber layer, μm , median (IQR)	9.0 (7.0, 14.0)	7.0 (5.0, 12.0)	0.17
Ganglion cell layer, μm , median (IQR)	62.5 (52.0, 73.0)	57.0 (50.0, 66.0)	0.076

IQR: interquartile range; SD: standard deviation; * statistically significant difference.

Table 2 shows the cross-sectional analysis comparing the tomographic results of the COVID-19 patients at the time of hospital admission and with the historical non-COVID-19 controls. The only outcome showing significant differences was CRT, which was greater in the COVID-19 group. The rest of the variables also showed higher levels in patients with acute COVID-19, but these differences were not statistically significant.

Table 3 shows the results of the prospective longitudinal analysis of tomographic findings in COVID-19 patients during the acute (T0) versus late (T1) phase of the disease. None of the outcome variables showed statistically significant differences between time points, although the CRT values were slightly lower at T0 compared to T1. Regarding the presence of pathological findings in the posterior segment, none were observed in any of the participants at baseline or at the 12-week follow-up.

Table 3. Prospective longitudinal analysis of tomographic outcomes in COVID-19 patients in the acute phase (T0) and at 12-week follow-up (T1).

Outcome Measure	Acute Phase	12-Week Follow-Up	p Value
Central retinal thickness, μm , mean (SD)	264.5 (34.0)	268.2 (34.3)	0.056 ¹
Central choroidal thickness, μm , mean (SD)	237.0 (62.7)	240.6 (71.0)	0.99 ¹
Retinal nerve fiber layer, μm , median (IQR)	9.0 (7.0, 14.0)	11.0 (8.0, 16.0)	0.21 ²
Ganglion cell layer, μm , median (IQR)	62.5 (52.0, 73.0)	66.0 (56.0, 76.0)	0.32 ²

IQR: interquartile range; SD: standard deviation. ¹ General linear model of repeated measures; ² Wilcoxon non-parametric test.

4. Discussion

The present study describes the tomographic status of the retina in unvaccinated patients during both the acute and recovery phase of COVID-19 and compares them with historical controls who had never been infected. Our results show that tomographic parameters in patients with COVID pneumonia do not change over the clinical course of the disease. The central retina seems to thicken and remain so for at least 12 weeks after infection. However, there was no evidence of inflammatory phenomena, hemorrhages, or subretinal or intraretinal fluid. No statistically significant changes were found in the central thickness of the choroid, ganglion cell layer, or retinal nerve fiber layer.

Previous OCT studies in COVID-19 patients were not conclusive, with notable disparities between authors. In a cross-sectional study in patients who had been previously admitted for complications derived from COVID-19, Beni et al. [14] found greater thickness

of the peripapillary RNFL and lower density of the macular vessels compared with healthy eyes. Yildiz et al. [15] reported thickening in the outer nuclear layer and central fovea in patients who had recovered from the disease, while Burgos-Blasco et al. [16] observed greater thickness in the peripapillary RNFL in a population of children who had recovered from the disease compared to healthy controls. Seker et al. [17] also performed a cross-sectional study comparing patients who had recovered from the disease and healthy controls, identifying an increase in the thickness of the central RNFL and a thinning of the ganglion cell layer and internal nuclear layer in some patients. In contrast, Szkodny et al. [18] observed no significant changes in patients who had recovered from COVID-19 compared to healthy controls.

Investigations of patients during the acute phase of the disease are scarce. Bayram et al. [19] carried out a cross-sectional study in hospitalized patients with acute COVID-19, reporting a greater thickness of the external plexiform layer and the central choroid compared to people in the late phase of the disease and healthy controls. The participants of that study, the examination methods employed, and the study period were similar to those in our work, although a different OCT platform was used (Spectralis HRA OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). However, our results did not corroborate the differences in the central choroidal thickness observed by Bayram et al. [19]. For their part, Oren et al. [20] described an increase in the central retinal thickness in patients in the early stages of recovery compared to healthy controls, along with thinning in the inner nuclear and ganglion cell layers.

Our results show a statistically significant difference in the central retinal thickness between patients with acute COVID-19 compared to historical controls. This may be due to the process of the swelling of the inner retinal tissues, stemming from an alteration in the function of the blood-retinal barrier, a cytopathic effect of SARS-CoV-2, or an alteration in the autoregulation of blood flow. In addition, no longitudinal differences were observed between the acute and recovery phases of the disease, suggesting that this thickening persists for at least 12 weeks after infection. Although the differences in the RNFL or GCL between acute COVID-19 patients and controls did not reach statistical significance, the COVID-19 group tended to present higher values, so the lack of statistical significance is likely affected by the small sample size. However, we did not find significant differences in CCT, suggesting that COVID-19 does not have a direct effect on the choroidal structure.

Furthermore, in our series there were no cases of acute ischemic or hemorrhagic findings in the retina. This result is of interest, as it contrasts with some previous reports. In May 2020, Marinho et al. [21] described hyperreflective lesions in the ganglion cell and inner plexiform layers of the retina in a series of six patients with a history of COVID-19 who underwent OCT studies. Moreover, Landecho et al. [22] observed cotton-wool exudates in 6 out of 27 patients with a history of hospital admission for COVID-19, suggesting that these findings may be due to a hypercoagulable state or a direct cytopathic effect of SARS-CoV-2 on the retina. Other authors disagree, indicating that these findings could be justified by a microangiopathic effect of SARS-CoV-2 in the retina [23,24]. Invernizzi et al. [25] described a greater frequency of hemorrhages, cotton-wool exudates, and vascular tortuosity in patients with COVID-19 compared to controls. Similarly, Patel et al. [26] reported in a retrospective study that hemorrhages and cotton-wool exudates were present in the retina of up to 30% of patients with COVID-19. The low prevalence of diabetes mellitus, hypertension, and smoking in our series of patients may be related to the absence of pathological findings, since these comorbidities are confounders independently associated with the appearance of ischemic, hemorrhagic, and inflammatory lesions in the retina.

To the best of our knowledge, this is the first study of its kind in unvaccinated patients in the acute phase of the disease, when contagion risks are highest. Indeed, performing the tests on the patients was very difficult given the risk to the research staff, the size of the OCT platform, the requirement for examination material, and the need to disinfect all equipment and instruments after examining each patient.

The study also has some limitations. First, a normative database of OCT imaging studies was used as the comparison group. Second, there could be unmeasured variables that could be associated with the response variable or that could be potentially confusing. Third, Lin et al. [27] suggested that the use of tropicamide prior to OCT imaging may increase the thickness of the retina and choroid in myopic patients. It is possible that this effect could be an explanation for the study's findings, although it would be advisable to study this interaction in future research studies. Fourth, the period of data collection and field work was conditioned by strict hygiene and isolation measures that characterized the pandemic period before the introduction of SARS-CoV-2 vaccines. Once the vaccination protocols began, we decided not to include more patients due to the selection bias entailed in including patients who had received the vaccine, whose effects in the medium and long term were unknown. Therefore, all patients included in the study are unvaccinated patients with COVID pneumonia.

These circumstances help explain the low power of the study and its small size. A larger sample could have revealed stronger associations for variables such as RNFL and GCL. Furthermore, the lack of a control group with longitudinal follow-up precluded the implementation of a classic cohort design. The patient recruitment period was marked by a challenging healthcare context and low availability of screening tests, so we decided not to recruit a concurrent control group, since there was no guarantee that they would have been true healthy controls or simply patients with asymptomatic forms of COVID-19. Instead, we used a historical database of patients from the same area, with similar characteristics to the study group, and we performed the pertinent statistical analyses to ensure the comparability of the groups. Additionally, participants were people with COVID pneumonia who required hospital admission but not intensive care, as typical intensive care interventions such as orotracheal intubation and mechanical ventilatory support would have made it impossible to conduct the examinations. This selection of patients may imply a selection bias, because within the population of patients who required hospital admission due to the severity of their condition, those with the most severe disease could not be included. Examining such patients in the acute phase may have provided more evidence for our study, but performing OCT studies on these patients is impracticable with the current means. In addition, the follow-up time would not be sufficient to detect changes in retinal morphology. It would be useful to perform larger, multicenter studies with a longer follow-up in order to investigate tomographic differences in patients with COVID-19. However, the effect that vaccines might have on the results obtained is uncertain.

The increase in the central thickness of the retina might be due to a viral-induced inflammatory response of the retina. This increased thickness does not necessarily imply a clinical impact on patients, and, in the study patients, it was not related to pathologic changes, such as macular edema, neurosensory detachments, or retinal pigment epithelium detachments. However, as previous authors have suggested [15], this alteration might aggravate existing retinal diseases. Thus, these patients should be closely followed in case new pathologies emerge during the late recovery phase.

5. Conclusions

The results of this study show an increase in the central retinal thickness in patients with acute COVID pneumonia, which persists in the recovery phase. The rest of the clinical and tomographic variables evaluated showed no differences between patients in the acute phase of the disease and controls without COVID-19. In patients with COVID-19, the tomographic measures remained stable over both the acute and recovery phases.

Author Contributions: Conceptualization and study design, C.E.M.L., M.V.B.D. and V.F.G.-G.; methodology, C.E.M.L., J.A.Q., A.L.-P. and V.F.G.-G.; data collection and curation C.E.M.L., M.V.B.D., C.F.M. and J.J.M.T.; statistical analysis, J.A.Q.; writing—original draft preparation, C.E.M.L.; writing—review and editing, M.V.B.D., J.A.Q., A.L.-P., C.F.M., J.J.M.T. and V.F.G.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was designed and performed in compliance with the fundamental principles established in the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and Spanish law. The Medical Research Ethics Committee of the Elche General University Hospital (Elche, Alicante, Spain) approved the study protocol.

Informed Consent Statement: All patients included in the COVID-19 group signed their informed consent to take part in the study and had access to all the information related to the study protocol.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to confidentiality reasons.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Soy, M.; Keser, G.; Atagündüz, P.; Tabak, F.; Atagündüz, I.; Kayhan, S. Cytokine storm in COVID-19: Pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.* **2020**, *39*, 2085–2094. [\[CrossRef\]](#)
- Levi, M.; Thachil, J.; Iba, T.; Levy, J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* **2020**, *7*, e438–e440. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Helms, J.; Tacquard, C.; Severac, F.; Leonard-Lorant, I.; Ohana, M.; Delabranche, X.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Fagot Gandet, F.; et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 1089–1098. [\[CrossRef\]](#)
- Ribes, A.; Vardon-Bouines, F.; Mémier, V.; Poette, M.; Au-Duong, J.; Garcia, C.; Minville, V.; Sié, P.; Bura-Rivière, A.; Voisin, S.; et al. Thromboembolic events and COVID-19. *Adv. Biol. Regul.* **2020**, *77*, 100735. [\[CrossRef\]](#)
- Chu, H.; Chan, J.F.W.; Yuen, T.T.T.; Shuai, H.; Yuan, S.; Wang, Y.; Hu, B.; Yip, C.C.Y.; Tsang, J.O.L.; Huang, X.; et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: An observational study. *Lancet Microbe* **2020**, *1*, e14–e23. [\[CrossRef\]](#)
- Dahiya, D.S.; Kichloo, A.; Albosta, M.; Pagad, S.; Wani, F. Gastrointestinal implications in COVID-19. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* **2020**, *68*, 1397–1401. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Orsini, A.; Corsi, M.; Santangelo, A.; Riva, A.; Peroni, D.; Foadelli, T.; Savasta, S.; Striano, P. Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **2020**, *41*, 2353–2366. [\[CrossRef\]](#)
- Wollina, U.; Karadağ, A.S.; Rowland-Payne, C.; Chiriach, A.; Lotti, T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol. Ther.* **2020**, *33*, e13549. [\[CrossRef\]](#)
- Douglas, K.A.A.; Douglas, V.P.; Moschos, M.M. Ocular Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Critical Review of Current Literature. *In Vivo* **2020**, *34* (Suppl. 3), 1619–1628. [\[CrossRef\]](#)
- Sen, S.; Kannan, N.B.; Kumar, J.; Rajan, R.P.; Kumar, K.; Baliga, G.; Reddy, H.; Upadhyay, A.; Ramasamy, K. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: A systematic review. *Int. Ophthalmol.* **2022**, *42*, 323–336. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Teo, K.Y.; Invernizzi, A.; Staurengi, G.; Cheung, C.M.G. COVID-19-Related Retinal Micro-vasculopathy—A Review of Current Evidence. *Am. J. Ophthalmol.* **2022**, *235*, 98–110. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Cheung, C.M.G.; Lee, W.K.; Koizumi, H.; Dansingani, K.; Lai, T.Y.Y.; Freund, K.B. Pachychoroid disease. *Eye* **2019**, *33*, 14–33. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Mazzeo, T.J.M.M.; Leber, H.M.; da Silva, A.G.; Freire, R.C.M.; Barbosa, G.C.S.; Criado, G.G.; Jacob, G.A.V.; Machado, C.G.; Gomes, A.M.V. Pachychoroid disease spectrum: Review article. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2022**, *260*, 723–735. [\[CrossRef\]](#)
- Naderi Beni, A.; Dehghani, A.; Kianersi, F.; Ghanbari, H.; Habibidastena, Z.; Memarzadeh, S.E.; Naderi Beni, Z. Retinal findings of COVID-19 patients using ocular coherence tomography angiography two to three months after infection: Ocular appearance recovered COVID-19 patient. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2022**, *38*, 102726. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Yıldız, A.M.; Gunduz, G.U.; Yalcinbayir, O.; Ozturk, N.A.A.; Avci, R.; Coskun, F. SD-OCT assessment of macular and optic nerve alterations in patients recovered from COVID-19. *Can. J. Ophthalmol.* **2022**, *57*, 75–81. [\[CrossRef\]](#)
- Burgos-Blasco, B.; Güemes-Villahoz, N.; Vidal-Villegas, B.; Garcia-Feijoo, J.; Donate-Lopez, J.; Martin-Sanchez, F.J.; Gonzalez-Armengol, J.J.; Mendez-Hernandez, C.D. Optic Nerve Head Vessel Density Assessment in Recovered COVID-19 Patients: A Prospective Study Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J. Glaucoma* **2021**, *30*, 711–717. [\[CrossRef\]](#)
- Dag Seker, E.; Erbahceci Timur, I.E. COVID-19: More than a respiratory virus, an optical coherence tomography study. *Int. Ophthalmol.* **2021**, *41*, 3815–3824. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Szkodny, D.; Wylegała, E.; Sujka-Franczak, P.; Chlasta-Twardzik, E.; Fiolka, R.; Tomczyk, T.; Wylegała, A. Retinal OCT Findings in Patients after COVID Infection. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3233. [\[CrossRef\]](#)
- Bayram, N.; Gundogan, M.; Ozsaygılı, C.; Adelman, R.A. Posterior ocular structural and vascular alterations in severe COVID-19 patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2022**, *260*, 993–1004. [\[CrossRef\]](#)

20. Oren, B.; Aksoy Aydemir, G.; Aydemir, E.; Atesoglu, H.I.; Goker, Y.S.; Kızıltoprak, H.; Ozcelik, K.C. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients. *Clin. Exp. Optom.* **2021**, *104*, 717–722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Marinho, P.M.; Marcos, A.A.A.; Romano, A.C.; Nascimento, H.; Belfort, R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* **2020**, *395*, 1610. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Landecho, M.F.; Yuste, J.R.; Gándara, E.; Sundegui, P.; Quiroga, J.; Alcaide, A.B.; García-Layana, A. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J. Intern. Med.* **2021**, *289*, 116–120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Gonzalez-Lopez, J.J.; Felix Espinar, B.; Ye-Zhu, C. Symptomatic Retinal Microangiopathy in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Single Case Report. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **2020**, *29*, 642–644. [[CrossRef](#)]
24. Savastano, M.C.; Gambini, G.; Cozzupoli, G.M.; Crincoli, E.; Savastano, A.; De Vico, U.; Culiarsi, C.; Falsini, B.; Martelli, F.; Minnella, A.M.; et al. Retinal capillary involvement in early post-COVID-19 patients: A healthy controlled study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2021**, *259*, 2157–2165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Invernizzi, A.; Torre, A.; Parrulli, S.; Zicarelli, F.; Schiuma, M.; Colombo, V.; Giacomelli, A.; Cigada, M.; Milazzo, L.; Ridolfo, A.; et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine* **2020**, *27*, 100550. [[CrossRef](#)]
26. Patel, N.S.; Moon, J.Y.; Katz, R.; Wai, K.M.; Sobrin, L.; Vavvas, D.G.; Miller, J.B. Retrospective Analysis of Retinal Imaging in COVID-19 Positive Patients at a Tertiary Eye Care Center. *Clin. Ophthalmol.* **2021**, *15*, 3727–3731. [[CrossRef](#)]
27. Lin, C.Y.; Wang, I.; Lin, C.J.; Lai, C.T.; Bair, H.; Chen, W.L.; Lin, J.M.; Tien, P.T.; Hsia, N.Y.; Tsai, Y.Y. Short-term anatomic response of the choroid to tropicamide in myopic patients. *Medicine* **2022**, *101*, e30481. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

13. ANEXO II – APROBACIÓN COMITÉS

COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE (ALICANTE, ESPAÑA)



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. Leticia Soriano Irigaray, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta referida al estudio titulado “**Análisis de los hallazgos retinianos en pacientes hospitalizados por COVID-19**” con código PI 35/2021 y cuyo Investigador Principal es el Dr. Carlos Enrique Monera Lucas del servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario de Elche.

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (si aplica).
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Los miembros del CEIm, en su reunión del 27 de abril de 2021 (acta 4/2021), tras la lectura y evaluación del proyecto de investigación, acuerdan emitir **Informe Favorable**.

* El CEIm aprueba la exención del Consentimiento Informado.

Lo que firmo en Elche a 04 de mayo de 2021

The image shows a handwritten signature in blue ink on the left. To its right is a circular official stamp. The stamp contains the text 'CONSELLERIA DE SANIDAD' at the top, 'DEPARTAMENT DE SALUT D'ELX - HOSPITAL GENERAL' at the bottom, and 'COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA' in the center. In the center of the stamp is a small emblem featuring a figure holding a staff with a snake, similar to the Rod of Asclepius.

Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray
Secretaría CEIm HGU de Elche

OFICINA DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE (ALICANTE, ESPAÑA)

Dr. D. Vicente F. Gil Guillem
Dpto. Medicina Clínica



Elche, 4 de noviembre de 2022

Director tesis	Vicente F. Gil Guillem	
Doctorando	Carlos Enrique Monera Lucas	
Tipo de actividad	Otros	Doctorado
Título del proyecto	Análisis con OCT de los hallazgos en retina y coroides en la fase aguda de la COVID-19 en pacientes no vacunados.	
Códigos GIS estancias donde se desarrolla la actividad	-	
Evaluación riesgos laborales	Conforme (Autodeclaración)	
Evaluación ética uso muestras biológicas humanas	No solicitado	
Evaluación ética humanos	Favorable (Aprobado por el CEIm del Hospital General Universitario de Elche)	
Evaluación ética animales	No solicitado	
Registro	2022/187829	
Referencia	DMC.VGG.02.22	
Caducidad	5 años	

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

No se ha evaluado el uso de muestras biológicas humanas porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

No se ha evaluado el uso de animales en un proyecto de investigación porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

La evaluación de la participación de voluntarios humanos en un proyecto de investigación, desde el punto de vista ético, ha sido evaluado por el CEIm del Hospital General Universitario de Elche, siendo este favorable.

Por todo lo anterior, el dictamen del CEII es **favorable**.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Vicerrectorado Investigación

Domingo Orozco Beltrán
Presidente CEII
Vicerrectorado Investigación

Página 1 de 2

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE



Código Seguro de Verificación(CSV): UMH0wQLD6JBuQ0-qKIZzoxue
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su integridad en <https://sede.umh.es/csv>
Firmado por ALBERTO PASTOR CAMPOS el día 2022-11-04
Firmado por DOMINGO LUIS OROZCO BELTRAN el día 2022-11-04



