

Manifestaciones Otorrinolaringológicas, Neurológicas y Oftalmológicas del COVID-19

Laura Camila Botero Díaz¹, Kelly Marcela Cerón Benavides², Eliana Matilde Lache Gonzalez³, Lenid Andrea Pérez Mora⁴, Derian Yamil Bustamante Ángel⁵

1 Laura Camila Botero Díaz*, Universidad de La Sabana; lcboterod@gmail.com

2 Kelly Marcela Cerón Benavides, Universidad Cooperativa de Colombia; marcelaceron28@hotmail.com

3 Eliana Matilde Lache Gonzalez, Universidad del Sinú Elias Bechara Zainum; elianalachemd@gmail.com

4 Lenid Andrea Pérez Mora, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia; lenidmora@gmail.com

5 Derian Yamil Bustamante Ángel, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; dbustamante@udca.edu.co

Historia del Artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2021

Aceptado el 4 de abril de 2021

On-line el 15 de abril de 2021

Palabras Clave:

Otolaringología, SARS-CoV-2, COVID-19, complicaciones, neurología, otorrinolaringología, oftalmología.

Keywords:

Otolaryngology, SARS-CoV-2, COVID-19, complications, neurology, otorhinolaryngology, ophthalmology.

Resumen

El COVID-19 es una enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2, cuyos primeros casos fueron informados como cuadros respiratorios de etiología viral en Wuhan, la ciudad más poblada en la zona central de la República Popular China [1].

Al menos el 80 % de los pacientes infectados por el virus SARS Cov-2, presentan una recuperación espontánea de la enfermedad sin requerir de tratamiento hospitalario, alrededor del 15% desarrollan una enfermedad grave y el 5% llegan a un estado crítico [2]. Aún cuando la mayor parte de las manifestaciones son pulmonares, a medida de que se ha extendido el virus en el mundo, se ha reportado más casos de manifestaciones extrapulmonares en diferentes órganos, algunos secundarios a la gran reacción inflamatoria generada, lo que implica una alta morbilidad de los pacientes contagiados por este nuevo virus [1].

En el presente artículo se revisarán las manifestaciones otorrinolaringológicas, neurológicas y oftalmológicas más importantes de la infección por SARS-CoV-2.

Abstract

COVID-19 is a disease caused by the new coronavirus named as SARS-CoV-2, the first cases of which were reported as respiratory symptoms of viral etiology in Wuhan, the most populous city in the central area of the People's Republic of China [1].

At least 80% of patients infected by the SARS Cov-2 virus have a spontaneous recovery from the disease without requiring hospital treatment, about 15% develop a serious illness and 5% become critical [2]. Even though most of the manifestations are pulmonary, as the virus has spread throughout the world, more cases of extrapulmonary manifestations have been reported in different organs, some of them are secondary to the great inflammatory reaction generated, which implies a high morbidity of patients infected [1].

In this article, the ENT, neurological and ophthalmological most important manifestations of SARS-CoV-2 infection will be reviewed.

* Autor para correspondencia:

Laura Camila Botero Díaz, Universidad de la Sabana, e-mail: lcboterod@gmail.com

Cómo citar:

Botero Díaz et al. Manifestaciones Otorrinolaringológicas, Neurológicas y Oftalmológicas del COVID-19. S&EMJ. Año 2021; Vol.2: 174-184.

Objetivo

Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre las manifestaciones otorrinolaringológicas, neurológicas y oftalmológicas más prevalentes y significativas en pacientes con enfermedad COVID-19

Metodología

Para el desarrollo de este artículo, se realizó una búsqueda sistemática en la literatura médica en cuanto las manifestaciones presentadas a nivel otorrinolaringológicas, neurológico, y oftalmológico como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. La búsqueda fue realizada en las bases de datos de: *Pubmed, Scopus, Ovid, Sage, Google Scholar, Science, Clinicalkey, Embase y Up To Date*, en un rango de fechas desde el 2019 al 2021. Se obtuvieron 250 artículos que cumplían los criterios de búsqueda, de los cuales fueron preseleccionados 50 artículos los cuales cumplieron los criterios de validez científica para ser incluidos en este artículo. Las búsquedas fueron realizadas bajo las palabras *MESH: Otolaryngology, SARS-CoV-2, COVID-19, complicaciones, neurology, otorhinolaryngology, ophthalmology*.

Conclusión

Con la presente revisión podemos concluir que dentro de las manifestaciones más frecuentes otorrinolaringológicas secundarias a la infección *COVID-19* se encuentra la odinofagia, congestión nasal, hiposmia, disgeusia, rinorrea [3,4,5]. Sin embargo, se ha descrito en la literatura algunos otros síntomas otorrinolaringológicos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 como epistaxis, sensación de rotacional o vertiginosa, sordera y disfonía. La persistencia de los síntomas depende de factores relacionados con cada paciente [3,4,5].

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 presentan un amplio espectro de presentación, que puede ser desde manifestaciones leves como cefalea, sensación de mareo, hiposmia, disgeusia, hasta manifestaciones con gran compromiso clínico como síndrome de *Guillain Barré*, enfermedad cerebrovascular hemorrágica o isquémica, encefalitis viral o encefalitis infecciosa tóxica, alteraciones del estado de consciencia o episodios ictales, entre otros [6,7,8]. Existe un especial tropismo del virus hacia el tejido neuronal [6,7,8].

Dentro de los síntomas oftalmológicos más comúnmente ocasionadas por la infección por SARS-CoV-2 se encuentran: la conjuntivitis por *COVID-19*, la conjuntivitis inmunomediada y la parálisis oculomotora, las cuales son muy poco frecuentes en comparación con las manifestaciones presentadas en otros órganos por la enfermedad *COVID-19*, aunque vale la pena mencionar que su presencia se asocia a con formas más graves de

la enfermedad [9]. Se considera que se deben realizar mayores estudios para identificar las principales manifestaciones oculares del *COVID-19*.

In this article, the ENT, neurological and ophthalmological most important manifestations of SARS-CoV-2 infection will be reviewed.

Aim

Carry out a systematic review of the literature on the most prevalent and significant ENT, neurological, and ophthalmologist manifestations in patients with COVID-19 disease.

Methods

For the development of this article, a systematic search was carried out in the medical literature regarding the manifestations presented at the ENT, neurological, and ophthalmological levels as a consequence of the SARS-CoV-2 infection. The search was performed in the databases of: *Pubmed, Scopus, Ovid, Sage, Google Scholar, Science, Clinicalkey, Embase and Up To Date*, in a range of dates from 2019 to 2021. 250 articles were obtained that met the search criteria, of which 50 articles were preselected, which met the scientific validity criteria to be included in this article. The searches were carried out under the words *MESH: Otolaryngology, SARS-CoV-2, COVID-19, complications, neurology, otorhinolaryngology, ophthalmology*.

Conclusions

Through this review we can conclude that among the most frequent ENT manifestations secondary to COVID-19 infection is odynophagia, nasal congestion, hyposmia, dysgeusia, rhinorrhea [3,4,5]. However, some other ENT symptoms related to SARS-Cov-2 infection have been described in the literature, such as epistaxis, rotational or vertiginous sensation, deafness and dysphonia. The persistence of symptoms depends on factors related to each patient [3,4,5].

The neurological manifestations of the disease caused by the SARS CoV-2 virus present a wide spectrum of presentation, which can range from mild manifestations such as headache, dizziness, hyposmia, dysgeusia, to manifestations with great clinical involvement such as Guillain barré syndrome, hemorrhagic cerebrovascular disease, viral encephalitis or toxic infectious encephalitis, altered state of consciousness or ictal episodes, among others [6,7,8]. There is a special tropism of the virus towards neuronal tissue [6,7,8].

Among the ophthalmological symptoms most caused by SARS-CoV-2 infection are: COVID-19 conjunctivitis, immune-mediated conjunctivitis and oculomotor paralysis, which are very rare compared to the manifestations that COVID-19 disease presents in other

organs. although it should be mentioned that its presence is associated with more severe forms of the disease [9]. It is considered that further studies should be carried out regarding the ocular manifestations of COVID 19

Introducción

Historia

Los coronavirus, son una gran familia de virus de ARN monocatenario, que pueden infectar tanto animales como a humanos, causando enfermedades respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas, entre otras [10]. Como la familia de virus de ARN más grandes conocidos, los coronavirus se dividen en cuatro géneros: alfa-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus y delta-coronavirus[10].

A finales de diciembre de 2019, fueron notificados casos de pacientes con neumonía de etiología desconocida, que estaban epidemiológicamente vinculados a un mercado en *Wuhan*, provincia de *Hubei*, en China [11]. El patógeno, un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), fue identificado por los hospitales locales utilizando un mecanismo de vigilancia para la "neumonía de etiología desconocida" que se estableció a raíz del brote de SARS de 2003 con el objetivo de permitir la identificación oportuna de nuevos patógenos [11].

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad *COVID-19* como una -emergencia de salud pública importancia internacional- [10]. La pandemia progresa rápidamente, recibiendo informes de casos de infección ocasionada por el SARS-CoV-2 a escala global, hasta ser declarado pandemia.

Epidemiología

Desde los primeros casos reportados de COVID-19 en diciembre del 2019 a la fecha, se ha confirmado un total de 125.384.934 casos diagnosticados y registrados, además se tiene un registro de 2.753.444 muertes ocasionadas por el virus, según lo reportado para el día 25 de marzo del 2021, por el centro de investigación para coronavirus de la universidad de *Johns Hopkins*.

Las edades de las personas infectadas oscilan entre las 4 semanas de vida y los mayores de 90 años, siendo mucho menor la prevalencia de la enfermedad en los grupos etarios correspondientes a las primeras etapas de la vida, mientras que la población más afectada tiene un promedio de 55,5 años [11].

Los hombres son los más afectados por el virus, representando entre el 59 al 68% del total de los casos, además resulta de gran importancia mencionar que las personas de edad más avanzada (mayores de 65 años) tiene tasas de mortalidad más altas, al igual que las personas inmunocomprometidas (*VIH*, procedimientos quirúrgicos recientes, cáncer, entre otros) y con

comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, además de otras) son más susceptibles a padecer síntomas graves de la infección por SARS-CoV-2 y sufrir complicaciones con altos índices de letalidad [11].

Conformación viral

El SARS-CoV-2 hace parte de la familia de coronavirus específicamente de los beta coronavirus, los cuales son virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario (de cadena simple) que mide aproximadamente entre 80-120 nanómetros de diámetro, presenta una estructura en secuencia de nucleótidos muy similar al virus SARS-CoV y al virus *MERS-CoV*, siendo entre el 70-80% similar al virus SARS-CoV [11,12]. Debido a la similitud genética del SARS-CoV, con el SARS-CoV-2 se considera que el huésped natural de este virus es el murciélago, siendo su huésped intermediario el pangolín [11,12].

Posee 4 proteínas en su estructura: 1. la proteína (S), 2. proteína de la nucleocápside (N), 3. proteína de membrana (M), 4. proteína de envoltura (E). Las proteínas de superficie, sobre todo la proteína S, dan la apariencia de una corona, la proteína más abundante en la membrana viral es la glicoproteína M [11,12] (Figura 1). La proteína S posee dos dominios: el primero es un dominio especial que le permite la unión a los receptores de conversión de la enzima angiotensina (*ECA-II*), el segundo dominio posee la función de realizar la fusión de la estructura viral a la célula del huésped [11,12].

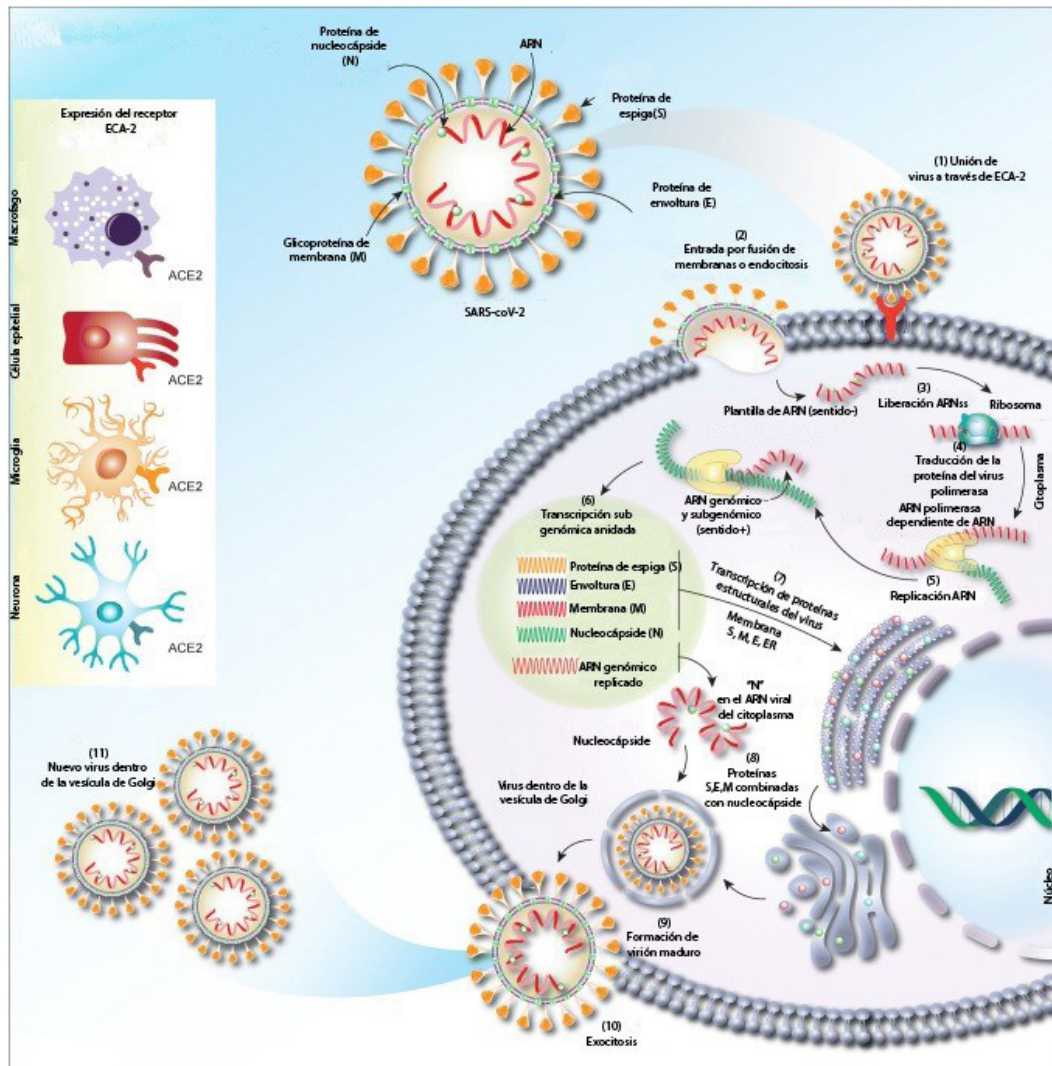
Al evaluar la estructura tridimensional del virus, se encuentra que está conformado por una bicapa lipídica que se encuentra sobre las proteínas N y la información genética del virus [11,12]. Las proteínas N, protegen el genoma viral de las células del huésped [11,12]. Las proteínas E, M y S, forman la envoltura viral. La proteína M, actúa uniendo el genoma del virus con la parte interna de la membrana celular de la célula del huésped [11,12].

Fisiopatología

El *COVID 19* es considerado una enfermedad zoonótica, una vez en el huésped, el virus ingresa a la célula por medio de endocitosis o la fusión de la membrana lipídica, su unión se produce predominantemente en células que expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II, el cual se encuentra principalmente en células del tracto respiratorio y en macrófagos, una vez en la célula, el virus es replicado y sus viriones son liberados a células circundantes [11,12,13].

El sistema inmunitario, entra en contacto con el virus produciendo citocinas de forma caótica, generando lo que se conoce como "tormenta de citocinas", lo cual proporciona aumento del reclutamiento de leucocitos [11,12,13]. El principal indicador de la presencia de la tormenta de citocinas es la proporción de neutrófilos con respecto a los linfocitos [11,12,13].

Figura 1: Estructura del SARS-CoV-2 y ciclo de infección.



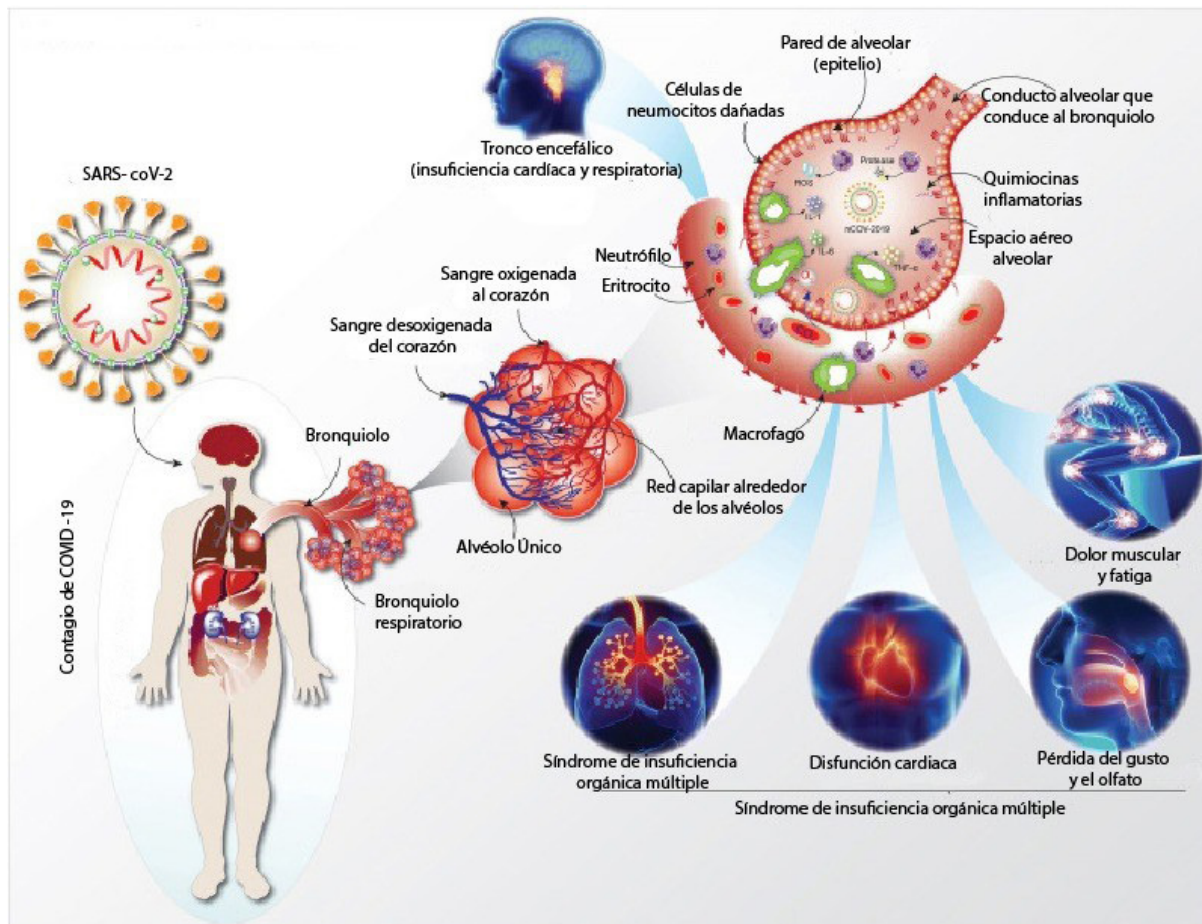
Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de *The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections* de la revista *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2020, VOL. 15, PAG. 359-386

El contacto con las células endoteliales, produce de forma secundaria un infiltrado vascular de linfocitos, respuesta inflamatoria exagerada con gran liberación de citocinas, en muchos casos generando disfunción endotelial y con ello, un estado pro-inflamatorio y pro-coagulante [11,12,13].

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad podrían clasificarse en manifestaciones leves, moderadas y graves, siendo su espectro tan amplio que puede presentarse desde síntomas respiratorios de un resfriado común como congestión nasal, cefalea y fiebre, o presentarse con síntomas más graves de compromiso sistémico como la coagulación intravascular diseminada debida al compromiso del sistema hemostático, compromiso de sistema respiratorio con manifestaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía entre otros, también se encuentra el compromiso en diferentes niveles de gravedad de otros sistemas como el nervioso, cardiovascular, órganos de los sentidos, entre otros [11,12,13].

Sin embargo, es importante recalcar que dentro del espectro clínico de las manifestaciones de infección por COVID-19 se encuentra también una fase en la que los pacientes infectados permanecen asintomáticos, la cual, puede durar un par de días durante los cuales se está generando una replicación local del virus en el tracto respiratorio superior. En algunos pacientes la fase asintomática puede prolongarse en toda la enfermedad, por lo cual, estos pacientes no presentan manifestaciones clínicas a pesar de la infección activa [11,12,13].

El periodo de incubación del SARS-Cov-2 es de 2 a 15 días. Las principales vías de contagio son por medio de la exposición de las superficies mucosas es decir boca, nariz, ojos, a través de microgotas de una persona infectada que tose, estornuda o habla sin cubrir boca y nariz [11,12,13]. Sin embargo, otras posibles vías de contagio incluyen contacto con superficies u objetos contaminados, tocarse los ojos, la nariz o la boca con manos contaminadas y por medio del microbiota fecal.

Figura 2: Fisiopatología del COVID-19.

Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de *The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections* de la revista *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2020, VOL 15, PAG 359-386

Los principales síntomas son: malestar general, picos febriles, mialgias, cefalea, tos seca, dolor abdominal, episodios eméticos y deposiciones líquidas [11,12,13].

Diagnóstico Clínico

Para realizar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se debe inicialmente tener la sospecha clínica ante un paciente con sintomatología de inicio reciente y consistente en algunos de los siguientes síntomas: fiebre, congestión nasal, tos, rinorrea, malestar general, mialgias, cefalea, disnea, odinofagia, deposiciones líquidas, náuseas, episodios eméticos, alteración del gusto o del olfato, fatiga y pacientes con enfermedad grave del tracto respiratorio inferior sin etiología clara.

Posteriormente se debe establecer posible contacto estrecho epidemiológico en los últimos 15 días antes del inicio de los síntomas con pacientes diagnosticados o sospechosos de COVID-19 a menos de dos metros de distancia sin elementos de protección personal o si ha realizado viaje reciente en los últimos 14 días. Se debe hacer énfasis en que la presentación clínica inicial puede ser muy inespecífica ya que los síntomas iniciales son comunes en diferentes patologías respiratorias virales.

No obstante, la alteración del gusto y del olfato son síntomas que se asocian mayormente a la enfermedad COVID-19 [19].

Se debe sospechar igualmente la enfermedad COVID 19 en pacientes que presentan manifestaciones extrapulmonares como eventos cerebrovasculares, eventos tromboembólicos, alteraciones cardíacas entre otros [19].

Diagnóstico de laboratorio

1. Pruebas moleculares: Consiste en la amplificación del material genético viral por medio de la transcriptasa inversa, se sintetiza ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario a partir del ácido ribonucleico (ARN) viral por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). La muestra se obtiene a través de hisopado nasofaríngeo, orofaríngeo o lavado bronquioalveolar [12].

2. Serología: Para la detección de anticuerpos de memoria o recientes contra COVID 19 [12].

3. Prueba antigénica: La muestra se obtiene

a través de hisopado nasofaríngeo, orofaríngeo y el objetivo es detectar las proteínas del SARS-CoV-2 [12].

Manifestaciones otorrinolaringológicas

A partir del mes de diciembre de 2019, tras el descubrimiento del nuevo virus SARS-CoV-2, se han descrito diferentes manifestaciones clínicas, la mayoría de los síntomas descritos se orientan al compromiso del tracto respiratorio inferior [20]. Sin embargo, como será expuesto a continuación, los síntomas respiratorios superiores cumplen un papel importante dentro de la enfermedad. Si bien, no son los más frecuentes, si pueden ser una pista para reconocer a los pacientes paucisintomáticos y realizar un aislamiento preventivo temprano [20].

Incidencia de los síntomas otorrinolaringológicos del SARS-CoV-2

Los síntomas de la vía aérea superior usualmente descritos dentro de la infección por SARS-CoV-2 son comunes a cualquier otra enfermedad viral, entre ellos encontramos congestión nasal, odinofagia y rinorrea hialina. En un estudio realizado a 1.650 personas diagnosticadas con COVID-19 el 80% de ellos presentaban síntomas otorrinolaringológicos secundarios a la infección por SARS-CoV-2, de estos pacientes, el 80% presentaron odinofagia, el 44% presento hiposmia, el 32% presentó disgeusia y el 28% congestión nasal [4].

Dentro del estudio de Salepci et al. fueron incluidos 223 pacientes con síntomas leves, moderados o severos, dentro los cuales se encontró que los síntomas más comunes de origen otorrinolaringológicos secundarios al COVID-19 son la pérdida del gusto, con una frecuencia del 34,5%, la pérdida del olfato en un 31,8% y la odinofagia en un 26% [21]. La pérdida del olfato estuvo relacionada con el grupo de pacientes con sintomatología leve a moderada [21].

La academia americana de otorrinolaringología cirugía de cabeza y cuello por medio de la evaluación de 237 pacientes, encontraron una relación directa con la presentación de anosmia y el diagnóstico de COVID-19, observado que, el 76% de los pacientes presentaban anosmia previa al diagnóstico de COVID-19 y en el 26% de los pacientes la anosmia fue el síntoma inicial de la infección por SARS-CoV-2 [22].

La anosmia (alteración de la percepción del olfato) junto a la disgeusia (alteración de la percepción del gusto) son síntomas que se presentan los días iniciales de la infección por COVID-19, se describe la presencia los 5 a 7 primeros día de la infección [4], con lo cual, se ha mostrado la importancia de reconocer estos síntomas de forma temprano de manera que se realice de manera oportuna una sospecha diagnóstica de infección por COVID-19 en un estado poco sintomático, de forma que se realice un aislamiento preventivo temprano, y así

disminuir el número de nuevos contactos.

Se han descrito en la literatura algunos otros síntomas otorrinolaringológicos relacionados con infección por COVID-19 tales como: disfonía (secundario a parálisis de cuerda vocal) [26], neuritis vestibular [23], pérdida auditiva neurosensorial repentina [23], tinnitus descrito en un reporte de caso clínico [25] y epistaxis. Este último ha sido estudiado para evaluar su relación con respecto a una manifestación grave de la infección por COVID-19 [24].

Tratamiento de las manifestaciones otorrinolaringológicas del SARS-CoV-2

No existe hasta el momento un tratamiento específico para las manifestaciones otorrinolaringológicas presentadas tras la infección por COVID-19. Para los síntomas comunes (tales como odinofagia, congestión nasal o rinorrea) el tratamiento basta con aliviar los síntomas mediante analgésicos, antihistaminicos y otros tratamientos específicos que deben ser instaurados tras la individualización de cada paciente y sus requerimientos.

Sin embargo, en cuanto a los síntomas de ageusia y anosmia, se ha descrito una duración promedio de 7,2 días aproximadamente. No obstante se han descrito casos en los cuales los síntomas pueden persistir más de 10 días y en algunos reportes escasos, pueden durar algunos meses.

Es importante que se realicen estudios prospectivos de seguimiento y retrospectivos de los pacientes que presentan específicamente síntomas de alteración del gusto y del olfato de una forma persistente por más de un mes, para definir una posible indicación de manejo que impacte en la calidad de vida de los pacientes que persisten con esta sintomatología molesta [22].

Manifestaciones Neurológicas

Desde el inicio de la descripción de los primeros casos de pacientes con neumonía de origen desconocido en el 2019 en China, hasta la actualidad, el SARS-CoV-2 ha presentado entre sus síntomas más comunes síntomas relacionados con el sistema neurológico [7,8]. Los síntomas principalmente descritos relacionados con el sistema nervioso podrían ser clasificados en: 1. Manifestaciones del sistema nervioso central (encefalopatía, meningitis/encefalitis, evento cerebrovascular, crisis epilépticas, mielitis, trastorno neuropsiquiátrico, evento desmielinizante, cefalea), 2. Manifestaciones en el sistema nervioso periférico (anosmia y ageusia, Guillain Barre, Miller Fisher, Polineuropatía craneal). 3. Manifestaciones musculares (rabdomiolisis) [7,8].

El SARS-CoV-2 se ha caracterizado en comparación con el SARS-CoV por su tropismo con el sistema nervioso, debido a su capacidad de replicación en las células

nerviosas. Existe una característica especial del sistema nervioso central y es la alta expresión de receptores *ECA-II* lo que puede suponer un mayor ingreso del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central por los mecanismos previamente explicados en este artículo, el posible ingreso del virus al sistema nervioso puede ser por vía de las células olfatorias, sin embargo también se ha propuesto la posibilidad de la infección secundaria al paso del virus a través de la barrera hematoencefálica, es decir, vía hemática [7].

Los mecanismos por los cuales se produce infección del sistema nervioso por el SARS-CoV-2 son los siguientes: 1. Lesión directa, 2. Transporte neuronal retrógrado o anterógrado, 3. Proliferación del virus en células pulmonares que conlleva a trastornos en el intercambio gaseoso y como consecuencia hipoxia del sistema nervioso central. lo cual debido a la ausencia del oxígeno propicia un metabolismo anaeróbico, consecuente mente en donde aumenta del ácido, el cual puede generar vasodilatación central, edema cerebral intersticial y celular, obstrucción del flujo sanguíneo, 4. Daño mediado por el sistema inmune, siendo demostrado la secreción de factores inflamatorios por las células gliales tales como interleucinas y factor de necrosis tumoral, 5. Relación del SARS-CoV-2 con *ECA-II*, consecuentemente aumentando la presión arterial y el riesgo de hemorragia cerebral, interacción en el endotelio alterando la triada de *Virchow* con la subsecuente posibilidad de generar trombos o al tener afinidad en el endotelio se present la probabilidad del paso de la barrera hematoencefálica [6].

Incidencia de los síntomas Neurológicos del SARS-CoV-2

1. Manifestaciones del sistema nervioso central: de acuerdo con *Giraldo et al* la incidencia de presentación de mareo es del 6.1-16.8%, Cefalea del 11.3-16%, la encefalopatía, así como la alteración del estado de la conciencia tiene una incidencia entre el 7,5 al 69% y están especialmente relacionados a la manifestación severa de la enfermedad [8]. En cuanto a la manifestación

del evento cerebrovascular agudo *Yanan et al* realizaron un estudio de 219 pacientes diagnosticados de *COVID-19* de los cuales solo el 4.6% presentaron un ataque cerebrovascular isquémico y el 0.5% evento cerebrovascular hemorrágico, estos eventos se presentaron predominantemente en pacientes con manifestaciones severas de la enfermedad [27]. Con menor frecuencia se han reportado casos de meningitis, encefalitis, crisis epilépticas o encefalomiелitis aguda diseminada [8].

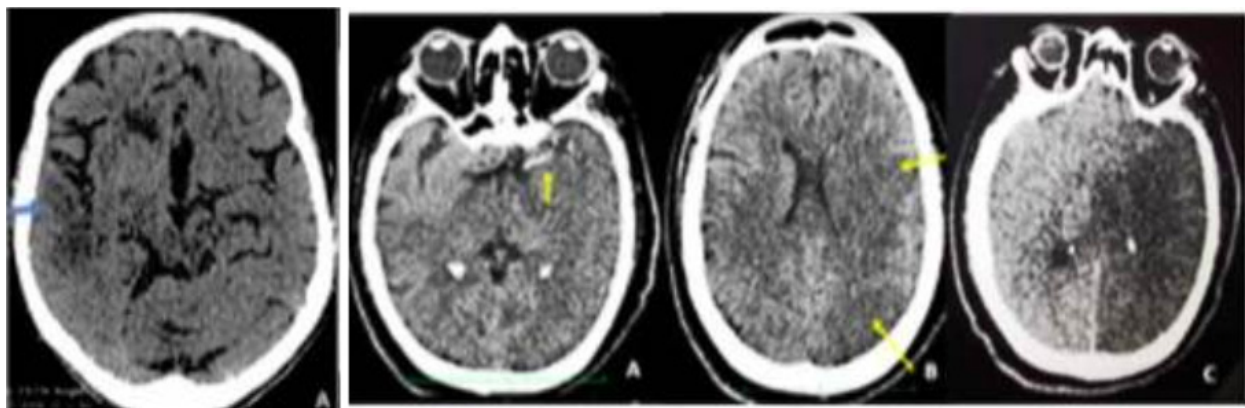
2. Manifestaciones del sistema nervioso periférico: las incidencias con respecto a la anosmia y ageusia ya fueron descritas en la sección de manifestaciones otorrinolaringológicas del presente artículo. Se han reportado algunos casos de presentación de *Guillain Barre*, síndrome de *Miller Fisher* y polineuritis craneal asociados a diagnósticos de *COVID-19* los cuales han sido relacionados a mecanismos autoinmunes secundarios al proceso inflamatorio desplegado por la presentación de la enfermedad, sin embargo, la asociación directa de estas enfermedades con el *COVID-19* así como su incidencia debe continuar en estudio [8,28].

3. Manifestaciones musculares: se conoce por la presencia de mialgias y la elevación de la creatina fosfoquinasa (*CPK*), en el artículo de *Giraldo et al* describen una incidencia de 9.2% de pacientes con *CPK* elevada, 3.1% con miopatía y 1.1% con rabdomiolisis, se ha relacionado la presencia de estas manifestaciones con compromiso grave de la enfermedad y estancias prolongadas en cuidados intensivos [8].

Tratamiento de las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2

Aunque no es el objetivo del presente artículo, es importante mencionar que el tratamiento de las manifestaciones neurológicas debe ser individualizados de acuerdo a la situación del paciente, la patología presentada y las guías actuales de tratamiento.

Figura 3: Evento cerebrovascular isquémico asociado a paciente COVID-19



Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de *Accidente cerebrovascular isquémico asociado a COVID-19: primer reporte de casos en Perú* de la revista de *neuro-psiquiatría*, 2020, VOL 83, PAG 127-133.

Infección por SARS-CoV-2, un vistazo desde la oftalmología

Desde el mes de diciembre de 2019, mes en el que fueron reportados los primeros casos de pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2, se han publicado gran cantidad de material científico enfocado en el estudio del virus y las consecuencias sobre personas afectadas por el mismo.

A continuación compartiremos de manera breve, la evidencia encontrada en la literatura escrita hasta la fecha en la que se escribe el presente artículo, acerca de las manifestaciones a nivel oftalmológico producidas por el virus.

Incidencia de las manifestaciones oftalmológicas del SARS-Cov-2

Luego de revisar la literatura disponible de las manifestaciones oftalmológicas del virus, se puede afirmar que las principales manifestaciones clínicas son aquellas que afectan el sistema respiratorio, dejando en segundo plano las manifestaciones otorrinolaringológicas, gastrointestinales, neurológicas, trombóticas y el daño específico a ciertos órganos (hígado, riñones, corazón, en otros) [9]. Mientras que las manifestaciones oftalmológicas del COVID-19 en todos los artículos revisados fue baja, sobre todo en comparación con las demás manifestaciones ocasionadas por la infección.

En un metaanálisis realizado por Ulhaq y Soraya en el que se incluyeron 735 pacientes, todos diagnosticados con SARS-Cov-2, llegaron a la conclusión de que la prevalencia de las manifestaciones oftalmológicas en la enfermedad COVID-19 era muy baja [5,5% (42/735 sujetos); IC 95% (1,6-9,4%)] [16]. Además pudieron concluir que la conjuntivitis puede estar asociada a una forma más grave de enfermedad [16].

Manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2

Hasta el momento, la única manifestación oftalmológica confirmadas por la infección con COVID-19, ha sido, la conjuntivitis [9]. algunas series de casos en las cuales se han reportado parálisis oculomotoras y un reporte de caso de una posible retinopatía [9].

Desde el reporte de los primeros casos de SARS-CoV-2, se han realizado múltiples comparaciones con otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) de los cuales se tiene reporte, de haber sido hallados en secreciones lagrimales, células conjuntivales y corneales, pero no está descrita la conjuntivitis en humanos [9, 15]. A diferencia de los coronavirus que precedieron al SARS-CoV-2, este puede ocasionar cuadros de conjuntivitis severa con marcada hiperemia cilio-conjuntival, queratitis punteada superficial, folicúlos en la conjuntiva tarsal e, incluso, pseudomembranas [9, 15]. Puede haber edema del borde

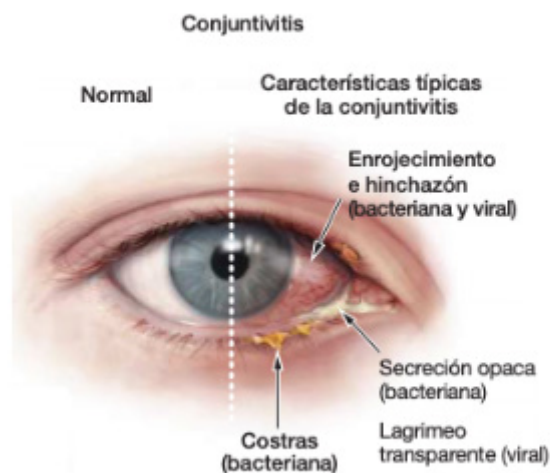
palpebral y secreción mucosa [9].

Como se comentó en la fisiopatología del COVID-19 el periodo de incubación del virus oscila entre 5 y 15 días. La clínica ocular de la infección varía en cuanto a su momento de presentación, pudiendo aparecer como pródromo de la infección o manifestarse tras el comienzo de la clínica en otros sistemas y órganos afectados, en cuanto a su tiempo de evolución, también es variable, habiéndose descrito remisiones entre 5 y 20 días, posteriores a su aparición [9, 15, 16].

En cuanto a las manifestaciones oculares del SARS-CoV-2 de origen vascular, como la retinopatía, aún están siendo estudiadas, pues teniendo en cuenta el conocimiento sobre la afectación vascular de diferentes órganos, como el pulmón, el riñón o el cerebro además de cuadro de coagulación intravascular diseminada ocasionados por la infección del virus, se podría pensar que la etiología de la retinopatía podría ser algún tipo vasculopatía retiniana [9, 18].

Sin embargo, durante la revisión en la literatura realizada para la redacción del presente artículo, solo se encontró un reporte de caso en el que se relaciona la oclusión de la arteria central de la retina con el COVID-19. Se trató de un varón de 60 años con hipertensión arterial,

Figura 4: Conjuntivitis Viral.



Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de *Enfermedades OcuAZlares, Conjuntivitis* de la revista *Journal of the American Medical Association*, 2013, VOL 309, PAG 2176.

dislipemia, enfermedad coronaria estable, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con COVID-19 (confirmada con PCR-RT) que presentó una disminución brusca e indolora de la visión de su ojo derecho. Los autores relacionan el estado de hipercoagulabilidad del paciente, producido por la inflamación atribuible al SARS-CoV-2, con la complicación oftalmológica, subsecuente siendo coherente con otras complicaciones vasculares descritas en la literatura [9, 17, 18].

Los pacientes con parálisis oculomotora ocasionada por SARS-CoV-2 presentaban también ataxia e hiporreflexia, por lo que fueron diagnosticados de un síndrome de *Miller-Fisher* (variante oftalmológica del síndrome de *Guillain-Barré*, tratado con anterioridad en este artículo). Todos ellos presentaron el cuadro de diplopía y/o visión borrosa días después de presentar síntomas sistémicos de *COVID-19* y la fisiopatología más repetida en estos casos fue una limitación de la abducción (parálisis del VI par craneal), seguido de la parálisis incompleta del III par craneal [9].

Tratamiento de las manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2

No existe un tratamiento específico para las manifestaciones oftalmológicas de la infección por SARS-CoV-2, además, la bibliografía con respecto al tema es poca. Dentro de los artículos revisados, vale la pena mencionar al estudio realizado por *Chen et al.* los cuales utilizaron colirio de ribavirina, 4 veces al día durante 6 días en pacientes diagnosticados con *COVID-19*, observando una remisión completa de los

síntomas oculares al quinto día de tratamiento [14].

Shetty et al. estudiaron la posibilidad de emplear hidroxycloroquina tópica al 0,03%, dado que su empleo en el síndrome del ojo seco, no ha registrado efectos adversos [15]. En relación con el posible efecto nocivo de su administración oral en pacientes con neumonía, no se encontró evidencia en la literatura sobre que el uso extendido de la hidroxycloroquina en pacientes graves podría aumentar el riesgo de hipertensión ocular y cataratas, pues, es poco probable dado el corto periodo de su administración [9, 15].

Conclusiones

Con la presente revisión podemos concluir que dentro de las manifestaciones más frecuentes otorrinolaringológicas secundarias a la infección *COVID-19* se encuentra la odinofagia, congestión nasal, hiposmia, disgeusia, rinorrea [3,4,5]. Sin embargo, se ha descrito en la literatura algunos otros síntomas otorrinolaringológicos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 como epistaxis, sensación de rotacional o

Tabla 1: Manifestaciones frecuentes otorrinolaringológicas-Neurológicas-Oftalmológicas en *COVID-19*

Manifestaciones otorrinolaringológicas			
Síntomas	Asociación diagnóstica	Manejo Farmacológico	Seguimiento
Odinofagia	Síntoma común a diferentes infecciones virales	Analgesicos o antiinflamatorios tópicos o sistémicos	No requiere seguimiento específico
Hiposmia-Anosmia	Gran asociación diagnóstica con <i>COVID-19</i>	No descrito	No requiere de seguimiento específico, tiempo de recuperación promedio 7,2 días
Disgeusia	Asociación positiva diagnóstica con <i>COVID-19</i>	No descrito	No requiere seguimiento específico
Congestión nasal	Síntoma común a diferentes infecciones virales	Antihistamínicos	No requiere seguimiento específico
Manifestaciones Neurológicas			
Síntomas	Asociación diagnóstica	Manejo Farmacológico	Seguimiento
Cefalea	Síntoma común a diferentes infecciones virales y patologías clínicas	Analgesico	De acuerdo a las guías de cefalea y presencia o no de signos de alarma
Evento cerebrovascular	Asociado a pacientes diagnosticados <i>COVID-19</i> , no es la única causa etiológica	Según guías de manejo para evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico	Según guías de manejo para evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico
Encefalopatía	Relacionado con manifestaciones severas de <i>COVID-19</i>	De acuerdo a la causa de la encefalopatía	Estricto, evolución neurológica
Manifestaciones Oftalmológicas			
Síntomas	Asociación diagnóstica	Manejo Farmacológico	Seguimiento
Conjuntivitis	Síntoma común a diferentes infecciones y patologías clínicas	Colirios antivirales y lubricantes	No requiere seguimiento específico

Fuente: Elaboración propia.

vertiginosa, sordera y disfonía. La persistencia de los síntomas depende de factores relacionados con cada paciente [3,4,5].

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 presentan un amplio espectro de presentación, que puede ser desde manifestaciones leves como cefalea, sensación de mareo, hiposmia, disgeusia, hasta manifestaciones con gran compromiso clínico como síndrome de *Guillain Barré*, enfermedad cerebrovascular hemorrágica o isquémica, encefalitis viral o encefalitis infecciosa tóxica, alteraciones del estado de consciencia o episodios ictales, entre otros [6,7,8]. Existe un especial tropismo del virus hacia el tejido neuronal [6,7,8].

Dentro de los síntomas oftalmológicos más comúnmente ocasionadas por la infección por SARS-CoV-2 se encuentran: la conjuntivitis por COVID-19, la conjuntivitis inmunomediada y la parálisis oculomotora, las cuales son muy poco frecuentes en comparación con las manifestaciones presentadas en otros órganos por la enfermedad COVID-19, aunque vale la pena mencionar que su presencia se asocia a con formas más graves de la enfermedad [9]. Se considera que se deben realizar mayores estudios para identificar las principales manifestaciones oculares del COVID-19.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Ricaurte A, Hernández V, Garnica M, . Características clínicas de las manifestaciones extrapulmonares de la infección COVID-19. *Salutem Scientia Spiritus* 2020; 6(1): 116-123.
2. OMS. Información básica sobre la COVID-19. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> (accessed 15 Marzo 2021).
3. Mohammad W, Saad E, Yasser A. ENT manifestation in COVID-19 patients. *Auris Nasus Larynx* 2020; 47(4): 559-564.
4. Hironya B, Sunita D, Abhilasha G. Otorhinolaryngological Manifestations and Its Management in COVID 19 Patients. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2021; 17: 1-4.
5. Egehan S, Bilge T, Safiye N, Merve E, Alperen A, Ilyas D, et al. Symptomatology of COVID-19 from the otorhinolaryngology perspective: a survey of 223 SARS-CoV-2 RNA-positive patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* 2021; 278(2): 525-535.
6. Ortiz E, Escobar C, Vásconez E, Paz C, Espinosa P. Complicaciones Neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2) Revisión de la Literatura. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2020; 29(2): 78-82.
7. Arriola L, Palomino K. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. *Neurología Argentina* 2020; 12(4): 271-274.
8. Giraldo L, Aguirre H. NEURO - COVID 6 MESES DE APRENDIZAJE. *Corporación para investigaciones biológicas* 2020; 1(4): 1-5.
9. Pérez F, Sánchez J.. Manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2: Revisión de la literatura. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2021; 96(1): 32-40.
10. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 94(2020): 44-48.
11. Machhi J, Herskovitz J, Senan A, Dutta D, Nath B, Oleynikov M, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2020; 15(2020): 359-386.
12. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate Medical Journal* 2020; 0(): 1-9.
13. Ganesha B, Rajakumara T, Malathia M, Manikandana N, Nagaraja J, Santhakumara A, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clinical Epidemiology and Global Health* 2021; 10(): 1-10.
14. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *British Journal of Ophthalmology* 2020; 104(6): 748-751.
15. Shetty R, D'Souza S, Lalgudi V. What ophthalmologists should know about conjunctivitis in the COVID-19 pandemic?. *Indian Journal of Ophthalmology* 2020; 68(5): 683-687.

16. Ulhaq Z, Soraya G. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020; 258(2020): 1351-1352.
17. Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases* 2020; 21(): 1-3.
18. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood - The American Society of Hematology* 2020; 135(23): 2033-2040.
19. Caliendo A, Hanson K,. COVID-19: Diagnosis. *UpToDate* 2021.
20. Vaira L, Deiana G, Fois A, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head & Neck* 2020; 42(6): 1252-1258.
21. Salepci E, Turk B, Ozcan S, Bektas M, Aybal A, Dokmetas LL. Symptomatology of COVID-19 from the otorhinolaryngology perspective: a survey of 223 SARS-CoV-2 RNA-positive patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2021; 278(2): 525-535.
22. Kaye R, Chang D, Kazahaya K, Brereton J, Denny J. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2020; 163(1): 1-3.
23. Mat O, Noel A, Lindsay L, Tainmont S, Chiesa-Estomba C, Lechien J, et al. Vestibular Neuritis as Clinical Presentation of COVID-19. *Ear, Nose & Throat Journal* 2021; 2: 1-4.
24. Hussain M, Mair M, Rea P. Epistaxis as a marker for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 status - a prospective study. *The Journal of Laryngology & Otology* 2020; 134(8): 717-720.
25. Chirakka P, Nasser A, Zada N, Vijayakumar D.. COVID-19 and Tinnitus. *Ear, Nose & Throat Journal* 2021; 100(2): 160S-162S.
26. Saniasiaya J, Kulasegarah J, Narayanan P. New-Onset Dysphonia: A Silent Manifestation of COVID-19. *Ear, Nose & Throat Journal* 2021; 1: 1-2.
27. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *stroke and vascular neurology* 2020; 5(3): 279-284.
28. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurology* 2020; 19(5): 383-384.