

Retinopatía Post-Covid-19

Post-Covid-19 Retinopathy

ALONSO V¹, PEÑATE H², COMBARRO M¹, OGANDO RI¹, CÁCERES N¹, ALEMÁN A¹,
SANTANA AP¹, BENÍTEZ R¹, RODRÍGUEZ D¹

RESUMEN

Objetivo: Definir los hallazgos patológicos típicos en pacientes afectados por retinopatía por la infección de virus SARS-CoV-2.

Materiales y métodos: Se estudió el curso clínico de una paciente de 33 años con pérdida brusca de AV con afectación retiniana. Se realizó búsqueda bibliográfica de todos los casos reportados y de los artículos publicados en relación con la retinopatía por COVID-19.

Resultados: La afectación a nivel endotelial, así como la hipercoagulabilidad asociada a la infección por SARS-CoV-2 pueden ser el origen de oclusiones microvasculares que generan alteraciones similares a la neurorretinopatía macular aguda o incluso a la maculopatía media central aguda.

Conclusión: La descripción de los casos, así como el estudio de los mismos, ayuda a mejorar en el diagnóstico de esta entidad. Tanto el desconocimiento del mecanismo exacto de la retinopatía como la falta de dianas terapéuticas provoca que esta patología, en el momento actual, carezca de tratamiento.

Palabras clave: COVID-19; Retinopatía; SARS-CoV-2; Neurorretinopatía macular aguda; Maculopatía central aguda.

SUMMARY

Objective: To define the typical pathological findings in patients affected by retinopathy due to SARS-CoV-2 virus infection.

Materials and methods: The clinical course of a 33-year-old patient with sudden loss of VA with retinal involvement was studied. A bibliographic research of all reported cases and articles published in relation to COVID-19 retinopathy was performed.

Results: The involvement at the endothelial level, as well as the hypercoagulability associated with SARS-CoV-2 infection, may be the origin of microvascular occlusions that generate alterations similar to acute macular neuroretinopathy or even paracentral acute middle maculopathy.

¹ Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

² Doctora en Medicina. Servicio de Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:

Vicent Alonso Pons

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

Barranco La Ballena s/n, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, España

vialpo8@hotmail.com

Conclusion: The description of the cases, as well as their study, helps to improve the diagnosis of this entity. Both the ignorance of the exact retinopathy mechanism and the lack of therapeutic targets means that this pathology, at the present time, lacks treatment.

Keywords: COVID-19; Retinopathy; SARS-CoV-2; Acute macular neuroretinopathy; Para-central acute middle maculopathy.

INTRODUCCIÓN

La infección por coronavirus SARS-CoV-2 es, actualmente, uno de las patologías más presentes en la actualidad, definiéndose esta como pandemia en marzo de 2020. Este virus, de la familia de los Coronaviridae, provoca infecciones respiratorias en mamíferos como murciélagos, camellos o aves. Su transmisión es tanto por vía aérea como por fómites (1,2). En humanos, la patología provocada puede ser desde asintomática hasta provocar fiebre, tos, alteraciones gastrointestinales y neumonía que puede llegar a ser muy grave llegando incluso a la muerte (3,4).

En el momento actual, en las Islas Canarias, se han detectado 333.243 casos positivos, más de un 15% de la población total, con una cifra de 1.633 fallecidos por esta patología (5). Con la aparición de las vacunas, tanto la contagiosidad como la morbimortalidad ha descendido notablemente (6).

A nivel ocular el COVID-19 (*coronavirus disease of 2019* – enfermedad por coronavirus de 2019) causa múltiples manifestaciones, entre las cuales destaca la conjuntivitis, uveítis e incluso fenómenos trombóticos causantes de neuropatía óptica isquémica anterior u obstrucción de vena central o rama venosa de la retina. Otra de las entidades que encontramos asociadas en algunos casos publicados es la neuroretinopatía macular aguda (AMN), una entidad poco frecuente de etiología desconocida que afecta principalmente a mujeres jóvenes entre la segunda y la cuarta década de la vida (7).

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años que acude a consulta por pérdida de agudeza visual (AV) progresiva en ojo derecho (OD) que empezó 5 meses antes, 48 h tras el inicio de síntomas gripales, en el contexto de una infección por SARS-CoV-2. La paciente había previamente consultado con un oftalmólogo privado quien le pautó nepafenaco 3mg/ml cada 24 h en OD. No aportó informe de dicha visita por lo que se desconocen los hallazgos de la exploración oftalmológica. No refirió ningún antecedente personal de interés.

El examen oftalmológico realizado en nuestra consulta presentó una mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 0,2 en el OD y 1,2 en el ojo izquierdo (OI). En cuanto a la biomicroscopía de segmento anterior (BSA) se observó en ambos ojos (AO) la córnea transparente, cámara anterior formada y amplia sin presencia de Tyndall. La presión intraocular fue de 14 mmHg en AO. En cuanto a la funduscopía, en OD se pudo observar alteración del brillo foveolar con papilas nítidas. En cuanto al OI el fondo de ojo (FO) fue normal. La tomografía de coherencia óptica (OCT) reflejó un perfil macular sin alteraciones remarcables (fig. 1). No se realizó ningún tratamiento en este momento.

La paciente fue reevaluada al mes siguiente, apreciándose una mejoría en la agudeza visual, con una MAVC de 0,4. El FO del OD se apreció una imagen de pseudoagujero macular

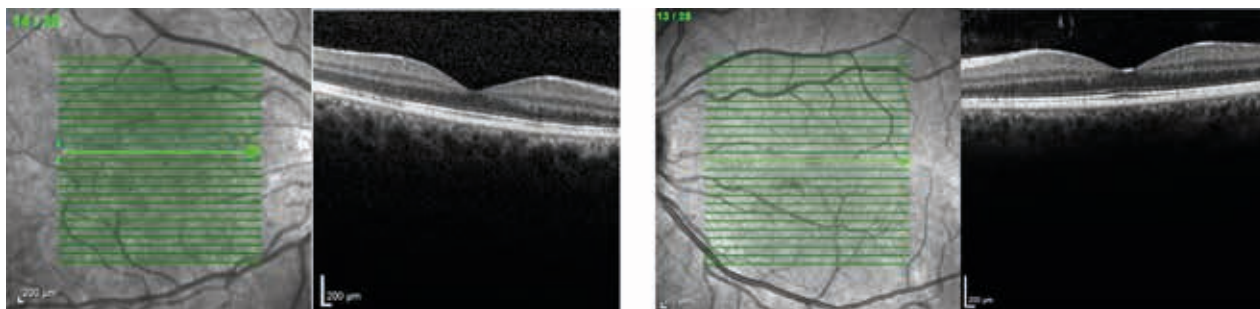


Fig. 1: OCT macular en la primera consulta realizada en nuestro hospital. Se aprecia un perfil macular normal sin alteraciones.

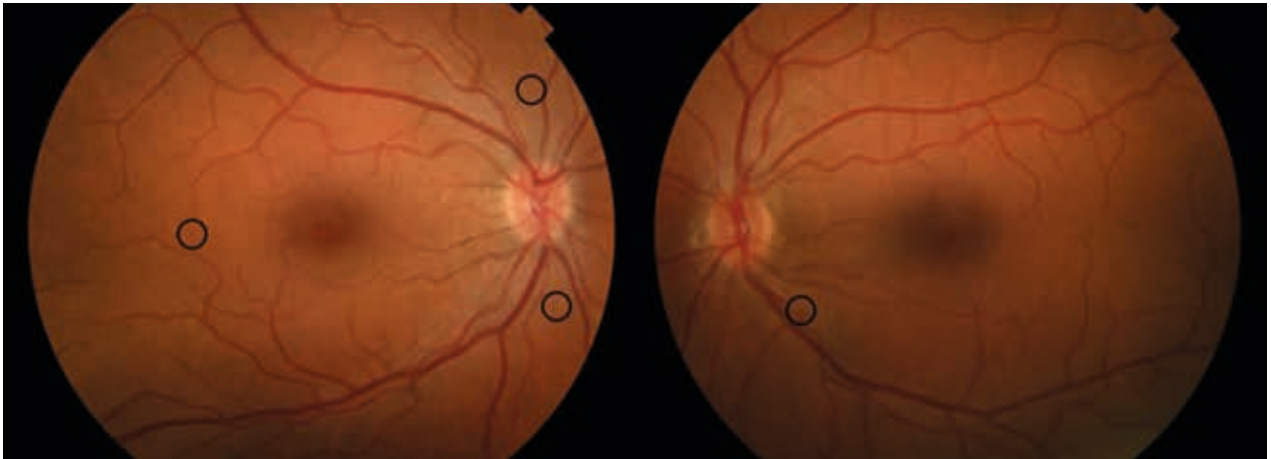


Fig. 2: Retinografía al mes de la primera visita. Se observa en el ojo derecho una imagen de pseudoagujero macular con halo periférico y una cierta borrosidad papilar; placas drusenoides y hemorragias puntiformes (señaladas con circunferencias). En el ojo izquierdo se puede apreciar ligera borrosidad papilar con hemorragia numular asociada.

con halo hipopigmentado perimacular y cierta borrosidad papilar además de mínimas placas blanquecinas de aspecto drusenoides en el haz papilomacular. En el FO del OI se observó una sutil borrosidad papilar y una hemorragia numular asociada a un exudado algodonoso periférico a la arcada temporal inferior (fig. 2).

En esta visita se realizó una autofluorescencia (AF) que reflejó en el OD una hipofluorescencia parcheada peripapilar y perivascular difusa mientras que en el OI cierta hipofluorescencia perivascular (fig. 3). Además, se realizó una retinografía con filtro vende en la que se observó una imagen de pseudoagujero macular en OD siendo el OI normal. En cuanto a la OCT en el OD se observan hallazgos compatibles con neurorretinopatía macular

aguda con un área focal hiperreflectiva en la capa plexiforme externa, una lesión hiperreflectiva en las capas internas de la retina coincidente con las zonas drusenoides del haz papilomacular. También se observó una rotura en la zona de interdigitación temporal. En el OI la OCT era normal (fig. 4).

Posteriormente se realizó una angiografía vascular fluoresceínica que mostró en OD una ampliación de la zona avascular foveolar generando una morfología ovalada con una hiperfluorescencia parcheada que iba disminuyendo en tiempos tardíos con cierto deflecamiento vascular en la periferia superior (fig. 5). En OI no se observaron alteraciones más allá de cierto deflecamiento vascular en la zona periférica superior.

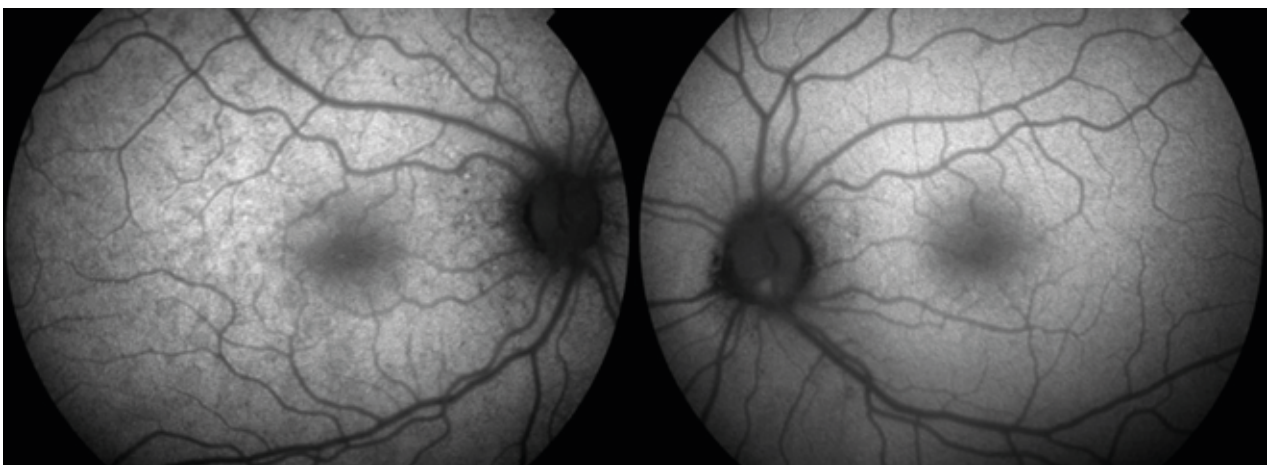
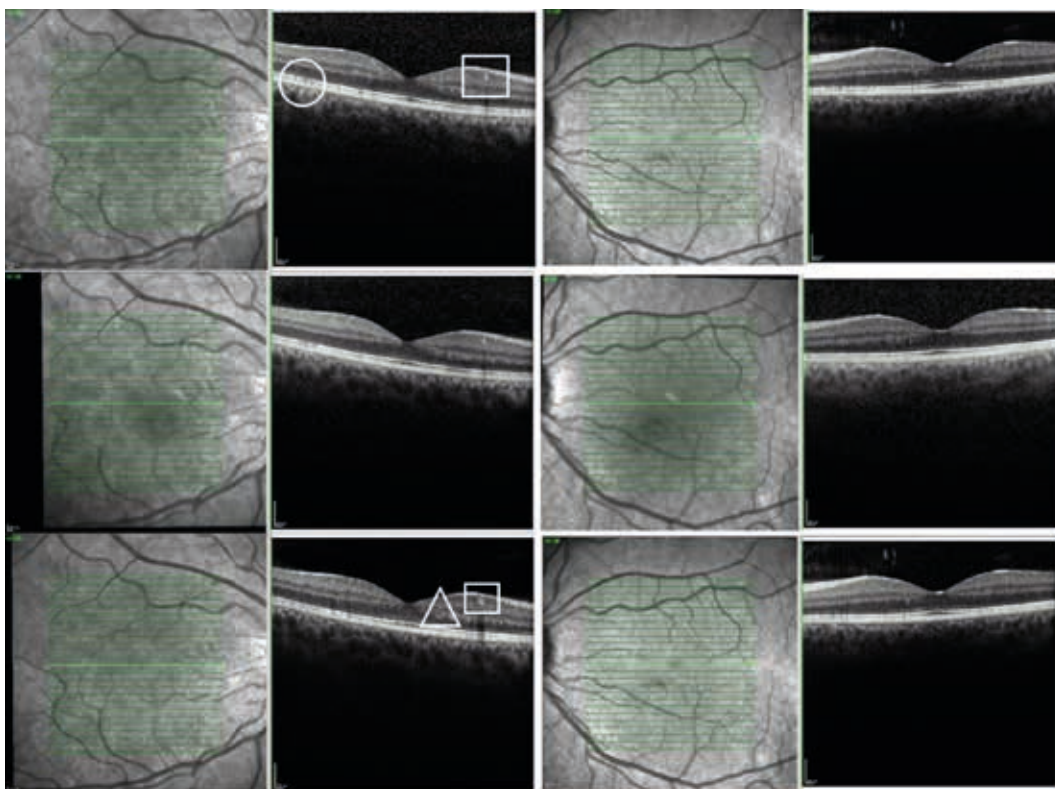


Fig. 3: Autofluorescencia al mes de la primera visita. Se observa en el OD hipofluorescencia parcheada peripapilar y perivascular difusa. En el OI se puede apreciar cierta hipofluorescencia perivascular.

Fig. 4: Se muestran en vertical las OCT el primer día, al mes y a los 4 meses de la consulta. Señalado con una circunferencia se aprecia rotura en la zona de interdigitación. Señalado con un cuadrado se observa una lesión hiperreflectiva en las capas internas de la retina. Señalado con un triángulo se aprecia un área focal hiperreflectiva en la capa plexiforme externa.



Al tratamiento en curso con nepafenaco se le añadió una suplementación con complejo vitamínico una vez al día.

La última revisión, realizada a los 4 meses, presentando una MAVC de 0,6 en OD y 1 en OI. En cuanto al FO, el OD presentó una alteración del EPR, siendo en el OI anodino. En este momento se decide retirar

nepafenaco colirio y realizar control semestral.

DISCUSIÓN

Las patologías retinianas, en muchas ocasiones, presentan una etiología multifactorial

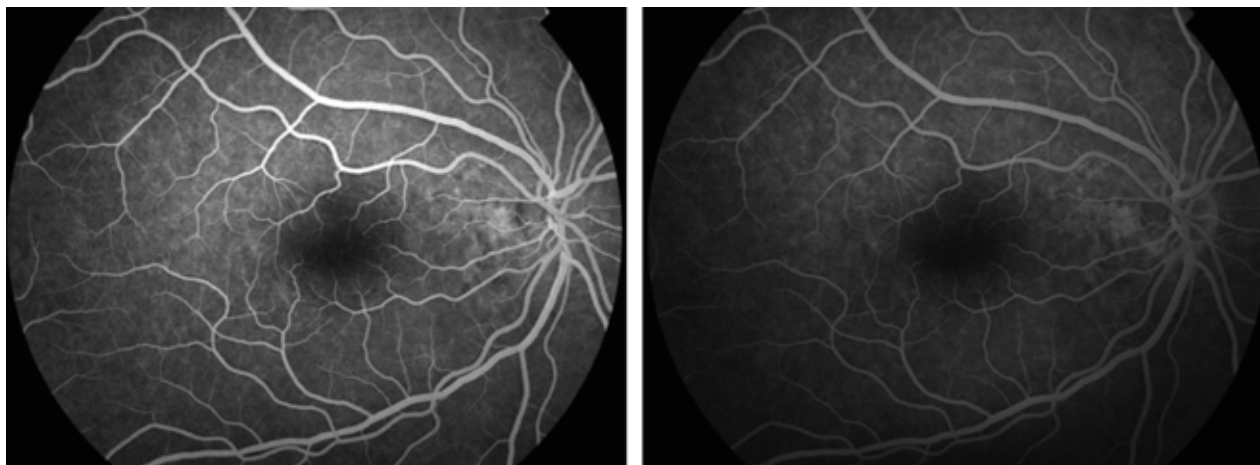


Fig. 5: Se muestran dos imágenes de angiografía del ojo derecho. En la primera (fase coriocalpilar) se puede observar una hiperfluorescencia parcheada que va disminuyendo en tiempos tardíos. (segunda imagen). Además, se observa una ampliación de la zona avascular foveolar.

ya que enfermedades como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, muy frecuentes en nuestro medio, provocan la aparición de signos como hemorragias, exudados algodonosos, etc. Es, por tanto, muy complejo poder aislar casos en los cuales los hallazgos encontrados en la exploración puedan correlacionarse directamente con la infección por SARS-CoV-2 y, por consiguiente, el número de casos publicados de retinopatía tras COVID-19 es escasa.

Las alteraciones retinianas más descritas en el contexto del COVID-19 son cambios microvasculares que afectan a todos los niveles de la vascularización. En los casos publicados se han encontrado tanto exudados algodonosos como microhemorragias alrededor de arcadas sin sintomatología aparente (8). Un caso publicado por Gonzalez-Lopez et al. describía un escotoma sintomático 17 días tras el inicio de síntomas sistémicos, uno de los pocos casos sintomáticos reportados (9). Cabe destacar que la asociación de exudados algodonosos y hemorragias retinianas se demostraron asociados a COVID-19 de manera estadísticamente significativa (10).

Otras entidades, correlacionadas con el caso clínico expuesto, fue la asociación de COVID-19 con la AMN así como la maculopatía media paracentral aguda (PAMM) (11,12).

La AMN tiene como característica la aparición brusca de escotomas centrales uni o bilaterales en mujeres jóvenes con antecedentes de una enfermedad viral. En FO se observa unas manchas redondeadas de color marrón rojizo parafoveales. La patogenia es desconocida, aunque se habla de una posible etiología vascular. Las lesiones se sitúan en las capas más externas de la retina afectando selectivamente a fotorreceptores. La etiología podría ser por una respuesta autoinmune desencadenada por una infección viral (13).

La PAMM es una patología de origen vascular producida por una alteración de origen isquémico que afecta al plexo capilar profundo de la retina. Se manifiesta como pérdida de AV de aparición súbita, uni o bilateral generalmente en pacientes de edad avanzada. Su manifestación más característica se refleja en la OCT como una línea hiperreflectiva en la capa nuclear interna de la región parafoveal (14).

Por otro lado, se publicaron casos de afectaciones retinianas tras la vacuna contra el SARS-CoV-2, en pacientes sin COVID-19, con los siguientes resultados. En el caso re-

portado por Bøler et al. se observó una ligera hiperreflectividad de la nuclear y plexiforme externa con una disrupción de la zona de elipsoides (14), diagnosticando a la paciente de AMN. Del mismo modo los casos reportados por Gabkak et al. y Book et al. (15,16), reportaron hallazgos similares.

El mecanismo de acción se postula como una acción doble. Por un lado, la hipercoagulabilidad provocada por la COVID-19 y por otro lado por un proceso similar a vasculitis por la invasión de las células endoteliales por parte del virus mediante el uso de la enzima convertidora de la angiotensina 2. El virus es capaz de llegar en un primer momento al endotelio vascular retiniano, generando inflamación e infiltración de células inmunes, con la posterior liberación de mediadores inflamatorios. En la siguiente fase los autoanticuerpos producidos contra la retina y el epitelio pigmentario de la retina generan daño a los fotorreceptores y a la neurorretina. Es por este mecanismo por el que se postula que el tratamiento con esteroides de manera temprana podría ser una solución para este tipo de patología, aunque, una vez ya producida la sintomatología, es probable que el efecto terapéutico corticoideo con respecto a sus efectos adversos no ofrezca una gran ventaja (17).

Cabe destacar que, por la hipercoagulabilidad generada en la infección, podríamos pensar que el tratamiento antitrombótico podría ser una de las dianas terapéuticas en estos casos. Sin embargo, esta profilaxis se debería de realizar de manera muy generalizada y además, en pacientes que ya han empezado a mostrar signos de afectación retiniana, no sería útil. Además, no está exenta de efectos secundarios por lo que el tratamiento con anticoagulantes no sería recomendable.

El estudio publicado por Arman Firoz y Priti Talwar (18) proponen el Kaempferol, un flavonoide presente en varios frutos y vegetales, como tratamiento de soporte en casos de afectación retiniana por COVID-19 dado su efecto protector de las células retinianas y por, entre otras funciones, aminorar la formación de inflamosomas o inhibir el estrés oxidativo producido por la apoptosis. Hace falta mayor número de estudios para probar la eficacia de este tratamiento.

Como se ha demostrado en los casos publicados, las hemorragias y los exudados algodonosos vistos en la funduscopía de nuestra

paciente, sin antecedentes previos, se podrían correlacionar con el proceso de infección por el SARS-CoV-2. Las zonas de isquemia parcheadas observada en la autofluorescencia junto con los hallazgos en OCT de lesiones hiperreflectivas en capas externas de la retina y disrupción en la zona de interdigitación hacen pensar en hallazgos similares a los encontrados en una AMN.

CONCLUSIÓN

La afectación retiniana por la COVID-19 (retinopatía post-COVID) parece seguir un mecanismo de afectación microvascular y autoinmune similar a de la AMN que, en el momento actual, carece de tratamiento. Se requieren nuevos estudios para poder investigar en profundidad la entidad, así como nuevas dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- De Wit, E.; Van Doremalen, N.; Falzarano, D.; Munster, V.J. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, 14, 523-534.
- World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19-11 March 2020. Available online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 20 Jan 2023).
- Wilder-Smith, A.; Telesman, M.D.; Heng, B.H.; Earnest, A.; Ling, A.E.; Leo, Y.S. Asymptomatic SARS coronavirus infection among healthcare workers, Singapore. *Emerg. Infect. Dis.* 2005, 11, 1142-1145.
- Jartti, L.; Langen, H.; Söderlund-Venermo, M.; Vuorinen, T.; Ruuskanen, O.; Jartti, T. New respiratory viruses and the elderly. *Open Respir. Med. J.* 2011, 5, 61-69.
- Gobierno de Canarias (Servicio Canario de Salud) – Datos actualizados COVID-19. Available online: <https://grafcan1.maps.arcgis.com/apps/dashboards/156eddd4d6fa4ff1987468d1fd70efb6> (accessed on 20 Jan 2023).
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021 Oct; 21(10): 626-636.
- Haseeb AA, Solyman O, Abushanab MM, Abo Obaia AS, Elhousseiny AM. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. *Vaccines (Basel).* 2022 Feb 21; 10(2): 3428.
- Landeo MF, Yuste JR, Gándara E, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med* 2021; 289: 116-120.
- González-López JJ, Felix Espinar B, Ye-Zhu C. Symptomatic retinal micro-angiopathy in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): single case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 1-3.
- Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine* 2020; 27: 100550.
- Gascon P, Briantais A, Bertrand E, et al. Covid-19-associated retinopathy: a case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28: 1293-1297.
- Padhy SK, Deruz RP, Kelgaonkar A. Paracentral acute middle maculopathy following SARS-CoV-2 infection: the D-dimer hypothesis. *BMJ Case Rep* 2021; 14:3.
- Salom D., Díaz-Llopis M., Cervera E., García-Delpech S., Hernández-Garfella M., García-Pous M. Neuroretinopatía macular aguda. *Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]*. 2007 Mayo [citado 2023 Feb 26]; 82(5): 307-310.
- Mazzatenta, C.; Piccolo, V.; Pace, G.; Romano, I.; Argenziano, G.; Bassi, A. Purpuric lesions on the eyelids developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: Another piece of SARS-CoV-2 skin puzzle? *J. Eur. Acad. Derm. Venerol.* 2021, 35, e543-e545.
- Bayas, A.; Menacher, M.; Christ, M.; Behrens, L.; Rank, A.; Naumann, M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet* 2021, 397, e11.
- Panovska-Stavridis, I.; Pivkova-Veljanovska, A.; Trajkova, S.; Lazarevska, M.; Grozdanova, A.; Filipche, V. A Rare Case of Superior Ophthalmic Vein Thrombosis and Thrombocytopenia following ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine against SARS-CoV-2. *Mediterr. J. Hematol. Infect Dis.* 2021, 13, e2021048.
- Sen S, Kannan NB, Kumar J, Rajan RP, 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 Jan; 42(1): 323-336.
- Firoz A, Talwar P. COVID-19 and retinal degenerative diseases: Promising link «Kaempferol». *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Jun; 64: 102231.