

Expresión clínica del COVID-19 mediante parálisis oculomotoras

Martina Faretta^a, Laura Cardozo^a, Claudia Lauglé^b, José Raquiar^c, Andrea Valeiras^a

^a Servicio de Oftalmología, Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

^b Servicio de Emergencias, Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

^c Servicio de Clínica Médica, Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

Recibido: 20 de abril de 2021.

Aprobado: 1º de julio de 2021.

Autor corresponsal

Dra. Martina Faretta

Servicio de Oftalmología, Hospital Interzonal General de

Agudos Profesor Dr. Rodolfo Rossi

Calle 37 nro. 183

(B1902 AVG) La Plata (prov. Buenos Aires)

martufaretta92@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(3): 148-155.

Resumen

Propósito: Analizar la importancia de las parálisis oculomotoras (POM) como criterio diagnóstico aislado y pesquisa de la infección por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos: Se estudiaron bajo protocolo los pacientes que concurren a la guardia general y oftalmológica del Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Rodolfo Rossi, de La Plata, por presentar signos y/o síntomas compatibles con POM asociados o no a otro criterio diagnóstico para COVID-19 durante un período de dos meses. Incluyó anamnesis, examen oftalmológico, motilidad ocular extrínseca (MOE), reflejos pupilares y visión cromática, laboratorio, hisopado nasofaríngeo para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y serología para IgG si la PCR era negativa. Se realizaron neuroimágenes de encéfalo y órbita.

Resultados: Concurrieron a la guardia 20 pacientes que presentaban un cuadro compatible con POM; se incluyeron 17 por cumplir los criterios de inclusión. Del total, 12 pacientes (70,6%) resultaron positivos para SARS-CoV-2, ya sea por PCR o IgG. El 66% de estos tuvo uno o más síntomas asociados; el 33% restante fue asintomático. Las neuroimágenes fueron normales en el 94% de la muestra. Ningún paciente requirió internación. Todos evolucionaron a la resolución completa del cuadro.

Conclusiones: Destacamos el hallazgo de un alto porcentaje de positividad para COVID-19 por PCR

o serología. Esta forma de presentación de parálisis oculomotora debería considerarse para solicitar la detección de una probable infección por SARS-CoV-2. El estudio continuo de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento es esencial para actualizar y adaptar estos enfoques a medida que evoluciona la pandemia.

Palabras clave: parálisis oculomotora, COVID-19, manifestaciones oculares, neurooftalmología, conjuntivitis.

Oculomotor paralysis as a clinical expression of COVID-19

Abstract

Purpose: To analyze the importance of oculomotor paralysis (OMP) as an isolated diagnostic criterion and screening for SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods: Based on the protocol, patients presenting to the clinical and ophthalmology emergency departments of “Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Rodolfo Rossi” of La Plata, were studied for two months because they had signs and/or symptoms consistent with OMP associated or not with another diagnostic criterion for COVID-19. Tests performed included anamnesis, ophthalmic examination, extrinsic ocular motility (EOM), pupillary reflexes and color vision, laboratory tests, polymerase chain reaction (PCR) from throat/nose swab sampling and serology for detection of IgG antibodies if PCR was negative. In addition, neuroimaging studies of the brain and orbit were carried out.

Results: A total of 20 patients with pictures consistent with OMP presented to the emergency department; 17 were included because they met the inclusion criteria. Of this total, 12 patients (70.6%) tested positive for SARS-CoV-2, either by PCR or IgG. Of these, 66% had one or more associated symptoms, while the remaining 33% were asymptomatic. Neuroimaging results were normal in 94% of the sample. No patient required hospitalization and all of them improved until complete resolution of the picture.

Conclusions: The finding of a high rate of positivity for COVID-19 by PCR or serology tests should be stressed. This form of presentation by oculomo-

tor paralysis should be considered to suspect the presence of a probable SARS-CoV-2 infection and thus order pertinent tests for its detection. Continuous study of diagnostic and treatment algorithms is essential to update and adjust these approaches as the pandemic progresses.

Key words: oculomotor paralysis, COVID-19, ocular manifestations, neuro-ophthalmology, conjunctivitis.

Expressão clínica de COVID-19 por meio de paralisia oculomotora

Resumo

Propósito: Analisar a importância da paralisia oculomotora (POM) como critério diagnóstico isolado e para investigação da infecção por SARS-CoV-2.

Materiais e métodos: Os pacientes atendidos no pronto atendimento geral e oftalmológico do Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Rodolfo Rossi, em La Plata, foram estudados sob protocolo por apresentarem sinais e/ou sintomas compatíveis com POM associados ou não a outros critérios diagnósticos para COVID-19 por um período de dois meses. Incluiu anamnese, exame oftalmológico, motilidade ocular extrínseca (MOE), reflexos pupilares e visão cromática, laboratório, swab nasofaríngeo para reação em cadeia da polimerase (PCR) e sorologia para IgG se a PCR for negativa. Foi realizada neuroimagem do cérebro e da órbita.

Resultados: Vinte pacientes que apresentavam imagem compatível com POM compareceram ao pronto atendimento; 17 foram incluídos porque atenderam aos critérios de inclusão. Do total, 12 pacientes (70,6%) foram positivos para SARS-CoV-2, seja por PCR ou IgG. 66% destes tinham um ou mais sintomas associados; o restante 33% era assintomático. A neuroimagem foi normal em 94% da amostra. Nenhum paciente requereu de hospitalização. Todos eles evoluíram para resolução completa do quadro.

Conclusões: Destacamos o achado de um alto percentual de positividade para COVID-19 por PCR ou sorologia. Esta apresentação de paralisia oculomotora deve ser considerada para solicitar a detecção de uma provável infecção por SARS-CoV-2.

O estudo contínuo de algoritmos de diagnóstico e tratamento é essencial para atualizar e adaptar essas abordagens à medida que a pandemia evolui.

Palavras chave: paralisia oculomotora, COVID-19, manifestações oculares, neuro-oftalmologia, conjuntivite.

Introducción

En diciembre de 2019 se identificaron los primeros pacientes diagnosticados con la enfermedad denominada COVID-19¹, que es causada por un nuevo virus respiratorio: el coronavirus SARS-CoV-2. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a esta enfermedad como pandémica dados los múltiples contagios a nivel mundial¹⁻³.

La COVID-19 presenta como forma de contagio a la vía respiratoria; también puede ser transmitida por fómites mediante el contacto humano a través de las manos y distintas superficies, aunque esta última no es una forma común de transmisión^{1,4}.

En base a las primeras evidencias de los hospitales locales de Wuhan los síntomas más comunes de COVID-19 son la fiebre (83%-99%) y la tos seca (59,4%-82%) en el inicio de la enfermedad, seguidos por astenia y disnea². También se sabe que los coronavirus —en especial el SARS-CoV y el SARS-CoV-2— no siempre están confinados al tracto respiratorio, sino que pueden afectar otros órganos como por ejemplo el sistema nervioso central y el aparato digestivo⁵.

En cuanto al cuadro clínico de la enfermedad, la principal manifestación es la neumonía¹. También se han registrado cuadros de gastroenteritis⁶, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDR)⁴, coagulación intravascular diseminada (CID)⁷, hepatitis, insuficiencia renal y distintos cuadros neurológicos como anosmia, ageusia, polineuropatía, miopatía, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda y encefalomielitis¹.

En paralelo al aumento del número de casos de COVID-19 a nivel mundial, la investigación y análisis sobre esta enfermedad han crecido exponencialmente permitiendo tanto la difusión del conocimiento como la colaboración entre expertos sobre la temática. Hasta la fecha, la literatura

ha consistido predominantemente en informes de casos clínicos, series de casos y protocolos sistemáticos para tratar esta anomalía mortal de una plétora de especialidades con estudios observacionales y aleatorios más amplios que recién ahora comienzan a surgir³.

En abril de 2020 se llevó a cabo uno de los primeros análisis sistematizados sobre las implicancias oftalmológicas de la COVID-19 en el que se identificaron 21 publicaciones, la mayoría de ellas estudios originales, donde se describió principalmente a la hiperemia, quemosis y queratoconjuntivitis como parte del cuadro clínico⁸.

En junio de 2020, de 21.364 artículos analizados, 215 (1%) estaban enfocados a las manifestaciones oculares de la enfermedad; la mayoría de ellas hacían referencia al compromiso de la superficie y sólo uno estaba relacionado con las POM⁹.

Una de las últimas revisiones sistematizadas de este año describe principalmente a las alteraciones que involucran a la superficie ocular, como ya se mencionó anteriormente⁵.

Sin embargo, las implicancias oftalmológicas de este síndrome aún no han sido bien descritas. Tanto los ojos como las lágrimas como puerta de entrada y fuentes de contagio han sido objeto de debate por parte de algunos autores¹⁰⁻¹².

La conjuntivitis es la única manifestación oftalmológica del SARS-Cov-2 confirmada hasta el momento¹. No obstante, se han reportado series de casos de POM y retinopatías¹. A pesar de que los mecanismos patogénicos aún se discuten, la retinopatía podría deberse a algún tipo de vasculopatía o por el estado de hipercoagulabilidad de estos pacientes, mientras que, en el caso de las POM, éste se podría deber a un mecanismo neuropático directo o bien por una reacción inmune aberrante. La evidencia de lesión neurológica se describió en pacientes con SARS-CoV-2 potencialmente derivadas de la diseminación hematogena y/o diseminación retrógrada neuronal¹³.

En la guardia del Servicio de Oftalmología del HIGA Rossi se observó un aumento notable de consultas por POM coincidiendo con los meses de incremento exponencial de contagios, desde el mes de agosto de 2020 donde en la Argentina se registraron 9.000 casos diarios, hasta el mes de

octubre cuando ese número aumentó a 17.000. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es analizar la importancia de las parálisis oculomotoras (POM) como criterio diagnóstico aislado y pesquisa de la infección por SARS-CoV-2, ofreciendo un referente teórico para los oftalmólogos y médicos en general acerca de cómo el virus afecta al sistema ocular, siendo ésta una manifestación atípica de la enfermedad.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo de una serie de casos en pacientes que concurrieron a la guardia general y oftalmológica del HIGA Rodolfo Rossi, entre el 15 de septiembre al 15 de noviembre del 2020, por presentar signos y/o síntomas compatibles con POM de uno o más pares craneales (PC) asociados o no a otro criterio diagnóstico para COVID-19.

Se confeccionó un protocolo de estudio que fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del hospital. Los pacientes firmaron un consentimiento informado de participación según las normas de la institución.

Se incluyeron a todos los pacientes que consultaron por: diplopía, lagofthalmos, ptosis, desviación ocular aguda uni o bilateral, de reciente aparición, asociado o no a otra sintomatología y que pudieron completar el protocolo. Se excluyeron aquellos pacientes con POM que no asistieron a los controles.

La recolección de datos comprendió la realización de anamnesis completa, examen oftalmológico, evaluación de la MOE, reflejos pupilares y visión cromática.

Complementariamente se indicó análisis de laboratorio: hemograma completo, glucemia, eritrosedimentación y proteína C reactiva, así como también hisopado nasofaríngeo para realizar el test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de SARS-CoV-2. A los pacientes con resultado negativo para dicha técnica se les solicitó serología para IgG 21 días después.

Se solicitaron neuroimágenes de encéfalo y órbita por resonancia magnética (RMN) con enfoque en nervio óptico o tomografía com-

putada de encéfalo y órbita, ambas con y sin contraste.

De los datos obtenidos se emplearon como variables de estudio: edad, sexo, motivo de consulta, síntomas asociados, comorbilidades, tiempo de evolución desde la presentación del cuadro clínico hasta la consulta, ojo afectado, par craneal involucrado de acuerdo con la evaluación de la MOE y reflejos pupilares, PCR y serología para SARS-CoV-2. Se analizaron también la presencia o ausencia de signos imagenológicos asociados.

El seguimiento de los pacientes se realizó cada 15 días (respetando el período inicial de aislamiento obligatorio) durante 2 meses y realizando reevaluación oftalmológica completa en cada consulta con especial hincapié en la MOE.

Los datos se recolectaron en una hoja de cálculos (Excel) y se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables previamente descritas.

Resultados

Durante el período de estudio concurrieron a la guardia del HIGA Rodolfo Rossi 20 pacientes que presentaban un cuadro clínico compatible con parálisis oculomotora. Del total, 3 pacientes fueron excluidos por no cumplir con alguno de los criterios del protocolo. De los 17 pacientes incorporados al estudio, 11 (64,7%) fueron de sexo masculino y 6 (35,3%) de sexo femenino. El rango de edad fue entre 21 y 62 años, con un promedio de 47 años.

El motivo de consulta más frecuente fue la diplopía en 11 de los 17 pacientes (65%), seguida de dificultad en la oclusión en 6 de ellos (35%). El tiempo desde la presentación de los síntomas hasta la consulta fue en promedio 48 horas (2 horas a 7 días).

Se observó que el ojo más comprometido fue el derecho, con una prevalencia del 58,82% (10 pacientes) y en la tabla 1 se describen los casos en relación con la afectación de los pares craneales, donde se observa que el 47% sufrió la afectación del VI par.

De los 17 pacientes, el análisis del hisopado nasofaríngeo por PCR reveló 9 casos positivos

y la serología para IgG de los 8 pacientes restantes resultó positiva en 3 de ellos, representando estos 12 casos el 70,6% del total. De estos 12 pacientes positivos para SARS-CoV-2, el 66% presentó síntomas asociados al momento de la consulta, entre ellos cefalea, fatiga, odinofagia y mialgias (estos últimos fueron los menos frecuentes). Ninguno presentó fiebre. El 33% restante no tuvo ningún síntoma asociado a los de la POM (tabla 2).

Respecto de la presencia de comorbilidades en los pacientes, solo 4 de ellos presentaban enfermedades crónicas asociadas. Éstas se encontraban bajo tratamiento médico al momento de la presentación de los signos y síntomas. Se realizó un control clínico y de laboratorio que confirmaron valores dentro la normalidad en el transcurso de la presentación de la POM.

Del total de la muestra, las neuroimágenes fueron normales en 16 pacientes (94%), mientras que tan sólo en 1 (6%) se hallaron signos imagenológicos en una RMN de encéfalo y órbita compatibles con el síndrome de Miller Fisher, variante oftalmológica del Guillain Barré¹⁴⁻¹⁵. Cabe destacar que este paciente resultó ser negativo para ambas pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2.

Ningún caso requirió internación, ni al momento del ingreso ni durante la evolución de la enfermedad y todos (100% de ellos) evolucionaron a la resolución completa de la POM entre las 4 a 6 semanas desde la primera consulta.

Discusión

La expansión del SARS-CoV-2 a nivel mundial ha llevado al personal de salud del mundo entero a dedicarse de manera casi exclusiva a la detección y el tratamiento de la COVID-19 desde su declaración como enfermedad pandémica por parte de la OMS³.

Hasta el momento el diagnóstico clínico de la COVID-19 se basa en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas, neurológicas y en la confirmación de la exposición al SARS-CoV-2. Podrían incorporarse en un futuro no muy lejano otros criterios diagnósticos dada la gran variedad de presentaciones de este nuevo coronavirus.

Tabla 1. Distribución de casos respecto de la afectación de pares craneales.

Par craneal	Pacientes	Porcentaje (%)
VI	8	47
VII	6	
VIII	6	35
III	2	12
III/IV	1	6

Tabla 2. Síntomas asociados en pacientes con resultado positivo para SARS-CoV-2

Síntomas	Pacientes + (12)
Cefalea	8
Astenia/fatiga	2
Odinofagia	1
Mialgias	1
Fiebre	0
Ninguno	4
VII	6

La técnica de PCR en tiempo real y las técnicas de secuenciación genómica son las dos pruebas más empleadas para confirmar el diagnóstico de SARS-CoV-2 en la nasofaringe y las secreciones respiratorias¹⁶. Sin embargo, la detección de este coronavirus debe mejorarse ya que se han descrito casos de falsos negativos.

En el contexto actual debe plantearse el diagnóstico de COVID-19 en toda persona que presente fiebre, tos seca, fatiga y disnea¹⁶, pero no se descarta que puedan incorporarse nuevos síntomas como típicos de la enfermedad.

Hasta el momento la única complicación oftalmológica confirmada por el SARS-CoV-2 ha sido la conjuntivitis¹⁶, aunque se describieron series de casos de POM y posible retinopatía¹ en pacientes que transitan o transitaron la enfermedad.

A lo largo del tiempo se han relacionado algunos de los coronavirus conocidos con diferentes entidades neurológicas. Se ha sugerido que el virus MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) puede causar daño neurológico a través de mecanismos inmunome-

diados, probablemente debido a una respuesta inflamatoria o a una infección vírica¹⁷. Algunos estudios sugieren que el inicio de los síntomas neurológicos, habitualmente posterior al de los respiratorios, apoyaría la hipótesis de la implicancia de los procesos inmunológicos.

En la misma línea, el primer caso de infección por SARS-CoV con complicaciones neurológicas se describió en 2003¹⁷⁻¹⁸. A partir de allí diferentes estudios han demostrado la capacidad de invasión del sistema nervioso del SARS-CoV^{17,19}. El parecido entre las estructuras de éste y el SARS-CoV-2 hace sospechar que su patogenicidad y mecanismo de invasión del sistema nervioso pueden ser similares.

Las descripciones iniciales de personas que padecen COVID-19 y que presentan síntomas neurológicos y oftalmológicos plantean importantes cuestiones. En primer lugar, cuáles son los mecanismos patogénicos que subyacen tras el daño neurológico, si guardan relación con factores específicos individuales del huésped o si se deben a factores asociados con neurovirulencia y neurotropismo del SARS-CoV-2²⁰. Algunos síntomas como la cefalea son manifestaciones inespecíficas de la infección viral de este coronavirus, pero en ciertos casos podrían orientar a patologías más graves como meningitis o encefalitis¹⁶.

El mismo inconveniente se plantea al momento de la evaluación de los pacientes con parálisis oculomotoras como única manifestación¹⁴.

El patrón más repetido es el de una limitación de la abducción (parálisis del VI PC), seguido de la afectación incompleta del III PC¹. Al igual que en este trabajo, los estudios referenciados muestran una prevalencia de afección sobre el sexo masculino, coincidiendo el rango de edad de los mismos y el tipo de POM predominante (VI PC).

En los casos descriptos hasta el momento en la literatura^{1,13-15}, algunos de los pacientes desarrollaron la POM presentando también ataxia e hiporreflexia¹, por lo que fueron diagnosticados de síndrome de Miller-Fisher. Este hecho difiere de nuestro estudio donde solo un paciente desarrolló este cuadro.

Hasta el momento se cuestiona el mecanismo patogénico por el que el SARS-CoV-2 induce oftalmoplejía (neuopático directo vs. reacción

inmune aberrante)¹. El estado protrombótico que genera la infección puede ser un mecanismo causal a través de microembolias en los nervios oculomotores¹. El grado real del tropismo por la superficie ocular y por el sistema nervioso central y periférico del SARS-CoV-2 todavía debe dilucidarse.

En nuestro estudio observamos que respecto del mismo período de tiempo elegido (15 de septiembre al 15 de noviembre) pero del año 2019, hubo un incremento de tres veces en la cantidad de consultas por POM por guardia, lo que motivó la investigación de una probable relación con la enfermedad COVID-19. Dicho aumento en la prevalencia de las POM coincidió con los meses de la mayor cantidad de casos registrados en nuestro país en el 2020 donde, acorde con los datos del Ministerio de Salud, en el mes de agosto de ese año los casos diarios totales en la Argentina eran cerca de 9.000 y ascendieron hasta el mes de octubre a una cifra de aproximadamente 17.000.

El motivo de consulta más frecuente fue la diplopía seguido del lagofthalmos, ya que 6 de nuestros pacientes presentaron afectación del VII PC.

El síntoma considerado criterio diagnóstico mayor en la definición de caso sospechoso asociado a las POM fue la cefalea, junto con odinofagia y mialgias, en comparación con la mayoría de los trabajos publicados donde la sintomatología respiratoria fue la predominante.

La mayoría de los pacientes estudiados (16 de los 17) presentaron compromiso de un solo para craneal, donde prevaleció el motor ocular externo.

En el único paciente que tuvo compromiso de más de un PC (III y IV) y que fue negativo tanto para PCR como para IgG, se hallaron signos imagenológicos en la RMN de encéfalo y órbita compatibles con síndrome de Miller Fisher²¹.

En ningún caso se requirió internación pudiendo ser las POM una de las manifestaciones de las formas leves a moderadas de la enfermedad.

La limitación principal de la mayoría de los estudios referenciados, al igual que el presente, está en relación a que sus diseños son series de casos y por tanto tienen una baja evidencia cientí-

fica. Es difícil establecer la causalidad del virus en todas las manifestaciones oftalmológicas mencionadas. Además, la variedad de la epidemiología clínica ha podido generar falsas asociaciones. La situación tan excepcional que hemos vivido ha propiciado la publicación de trabajos sin doble revisión (revisión por pares o *peer review*) para generar información rápidamente¹.

Los aspectos relacionados con el grado de respuesta inmune, el diagnóstico y el tratamiento de la COVID-19 necesitan evaluarse en profundidad en investigaciones futuras.

Como publicó Wang y colaboradores a fines de 2020²², existen diversos síntomas neurológicos potencialmente asociados al COVID-19, resaltando como en el presente trabajo, la importancia de considerar y explorar neuro-invasión y autoinmunidad en el contexto de la asociación entre neuropatías craneales y COVID-19¹³. Con el fin de garantizar un manejo óptimo del paciente neurológico, el estudio continuo de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento será esencial para actualizar y adaptar estos enfoques a medida que evoluciona la pandemia. Las declaraciones de consenso y las pautas de la sociedad probablemente requerirán un refinamiento continuo basado en datos específicos emergentes de la COVID-19.

Finalmente, los patrones de práctica óptimos probablemente variarán ampliamente con configuraciones matizadas basadas en la prevalencia regional y en los recursos de atención médica disponibles³.

Conclusión

Es importante destacar en nuestro estudio el hallazgo de la positividad para SARSCoV-2 ya sea por PCR como por serología. Esto nos lleva a concluir que la presentación de parálisis oculomotora acompañada o no de otros criterios diagnósticos de la enfermedad debe considerarse para solicitar la pesquisa de una probable infección por SARS-CoV-2 y así indicar el aislamiento del paciente hasta tanto se descarte la misma.

Debido a la ausencia de fiebre y síntomas respiratorios estos pacientes pueden desconocer su enfermedad, ser portadores asintomáticos conta-

giosos durante el período de incubación y representar una importante fuente oculta de propagación del virus. Por tanto, el personal de salud debe indagar sobre el historial médico de cada paciente con más detalle y no encuadrar a la enfermedad sólo dentro del espectro de manifestaciones hasta el momento conocidas y realizar una anamnesis por demás exhaustiva, sobretudo en pacientes con presentaciones atípicas de la enfermedad como se considera que podrían ser las POM.

Referencias

1. Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Manifestaciones oftalmológicas del SARS-CoV-2: revisión de la literatura. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2021; 96: 32-40.
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92: 552-555.
3. Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: a scoping review of the early literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 193: 105866.
4. Jin Y, Yang H, Ji W *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12: 372.
5. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A *et al.* Ocular manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16: 103-112.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720.
7. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033-2040.
8. Siedlecki J, Brantl V, Schworm B *et al.* COVID-19: ophthalmological aspects of the SARS CoV 2 global pandemic. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; 237: 675-680.
9. Pascual-Prieto J, Narváez-Palazón C, Porta-Etessam J, Gómez-de-Liaño R. COVID-19 epidemic: should ophthalmologists be aware of oculomotor paresis? *Arch Soc Esp Oftalmol* 2020; 95: 361-362.

10. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ *et al.* Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology* 2020; 127: 977-979.
11. Arora R, Goel R, Kumar S *et al.* Evaluation of SARS-CoV-2 in tears of patients with moderate to severe COVID-19. *Ophthalmology* 2021; 128: 494-503.
12. Sawant OB, Singh S, Wright 3rd RE *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in human post-mortem ocular tissues. *Ocul Surf* 2021; 19: 322-329.
13. Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19: neurotropism and autoimmunity. *Neurology* 2020; 95: 195-196.
14. Ostia Garza PJ, Fuentes Cuevas MC. Síndrome de Guillain-Barré variedad Miller-Fisher: reporte de un caso. *Arch Invest Mater Infant* 2011; 3: 30-35. Disponible: <https://www.medicographic.com/pdfs/imi/imi-2011/imi111f.pdf>
15. Lantos J, Strauss SB, Lin E. COVID-19: associated Miller Fisher syndrome : MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 1184-1186.
16. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-322.
17. Casas E, Barbosa A, Rubio-García E *et al.* Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 71: 40-41.
18. Hung ECW, Chim SSC, Chan PKS *et al.* Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2003; 49: 2108-2109.
19. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kaleris AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 386.
20. Pascual-Goñi E, Fortea J, Martínez-Domeño A *et al.* COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020; 7: e823.
21. Dinkin M, Gao V, Kahan J *et al.* COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020; 95: 221-223.
22. Wang Z, Yang Y, Liang X *et al.* COVID-19 associated ischemic stroke and hemorrhagic stroke: incidence, potential pathological mechanism, and management. *Front Neurol* 2020; 11: 571996.