

## SARS-COV-2 y su relación con el sistema visual

### SARS-CoV-2 and its relationship to the visual system

Haymy C. Casanueva Cabeza<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1899-8545>

Teresita de Jesús Méndez Sánchez<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1589-7784>

Yanileidys González Blanco<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5715-5378>

Rosa María Naranjo Fernández<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1372-9517>

Sirley Sibello Deustua<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-4641-7018>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba”

\*Autor para la correspondencia: [haymicc@infomed.sld.cu](mailto:haymicc@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

El virus SARS-COV-2, un nuevo coronavirus en humanos, surgió a finales del pasado año en China y provocó la entidad COVID-19. Desde entonces su expansión a más de 6 millones de personas en todo el mundo ha constituido un reto para el personal de salud en la lucha por evitar el contagio y en la constante búsqueda de las mejores alternativas de tratamiento. Con el objetivo de describir las alteraciones oculares que se han reportado en la literatura por el virus y los potenciales efectos oculares de la medicación empleada, se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada utilizando distintas bases de datos. La incidencia de conjuntivitis en pacientes positivos a la COVID-19 es con frecuencia baja y a pesar de que hay evidencia de la transmisión por secreciones oculares no existe consenso en el mecanismo patogénico utilizado. Se justifica el uso de medios de protección ocular, sobre todo en el personal cuya labor es cercana a los pacientes. No está demostrada la transmisión vertical de la entidad de gestantes a sus bebés, ni la afección oftálmica de estos últimos. La cloroquina y la hidroxicloroquina son medicamentos con efecto antiviral que solo causarían toxicidad ocular con altas dosis y tratamientos prolongados. Se propone realizar el examen oftalmológico completo al paciente una vez superada la enfermedad y continuar los estudios para esclarecer las interrogantes vigentes.

**Palabras clave:** SARS-COV-2; COVID-19; pandemia; conjuntivitis; neonatos; cloroquina.

## ABSTRACT

SARS-CoV-2, a new coronavirus affecting humans and causing the disease COVID-19, emerged at the end of last year in China. Ever since then its spread to more than 6 million people worldwide has been a challenge for the health personnel in their struggle to prevent contagion and find the best treatment alternatives. An updated bibliographic search was conducted in various databases with the purpose of describing the ocular alterations reported in the literature which have been caused by the virus as well as the potential ocular effects of the medications used. The incidence of conjunctivitis in patients testing positive for COVID-19 is often low. Although there is evidence of transmission via ocular secretion, no consensus has been achieved about the pathogenic mechanism employed. Justification is provided for the use of ocular protection equipment, particularly by the personnel who should be close to the patients' faces while doing their work. Vertical transmission from mothers to their babies has not been demonstrated, and there is no evidence of ophthalmic disorders in the latter. Chloroquine and hydroxychloroquine are antiviral medications which would only cause ocular toxicity at high doses and lengthy courses. It is proposed to perform complete ophthalmological examination of patients upon recovery from the disease and conduct further studies to shed light on current points of debate.

**Key words:** SARS-CoV-2; COVID-19; pandemic; conjunctivitis; neonates; chloroquine.

Recibido: 05/06/2020

Aceptado: 06/06/2020

## Introducción

En diciembre del año 2019 un nuevo coronavirus, denominado posteriormente SARS-COV-2, provocaba un cuadro respiratorio potencialmente mortal en China y países del sureste asiático. Su alta contagiosidad y las constantes rutas entre países expandieron la entidad (COVID-19) a todos los continentes hasta ser catalogada como pandemia. Actualmente constituye un reto para la comunidad científica mundial. Conocer con detalles su fisiopatología y todas las manifestaciones clínicas que produce requiere la realización de

exhaustivos estudios en tiempos donde la premura de evitar contagios y salvar vidas son los objetivos más inminentes.

No obstante, se han evidenciado en la literatura médica disímiles publicaciones con referencia a las posibles afecciones oculares que pueden presentar los pacientes positivos al SARS-COV-2.

Con el objetivo de describir las alteraciones oculares que se han reportado en la literatura por el virus y los potenciales efectos oculares de la medicación empleada, se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada utilizando distintas bases de datos. Se incluye el riesgo que pudiera ocasionar esta pandemia en la salud ocular de los recién nacidos cuando sus madres resultan positivas en la gestación. Los artículos fueron consultados en idiomas español e inglés, disponible en textos completos y resúmenes en algunas bases de datos como PubMed, Ebsco, Google Académico, Scielo, entre otras.

Para los oftalmólogos, ante los primeros síntomas oculares de la entidad, han surgido múltiples interrogantes: ¿es la mucosa ocular una puerta de entrada al virus? ¿Se puede aislar SARS-COV-2 de la conjuntiva? ¿Qué estructuras oculares pueden afectarse? En busca de estas y otras respuestas los científicos investigan, en aras de ofrecer protección efectiva y mejores tratamientos a los pacientes.

En febrero del año 2020, la *Journal of Medical Virology* presentó un estudio donde a 30 pacientes confirmados de neumonía por COVID-19 se les realizó RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) en secreciones lagrimales y conjuntivales. Este último fue positivo en el único paciente que tenía conjuntivitis.<sup>(1)</sup>

En marzo de 2020 la revista *JAMA Ophthalmology* confirmó que en 28 pacientes confirmados por RT-PCR de hisopos nasofaríngeos, solo 2 arrojaron resultados positivos para SARS-COV-2 en su conjuntiva, a pesar de que 12 tuvieron manifestaciones oculares consistentes con conjuntivitis: hiperemia conjuntival, quémosis, epífora o secreciones oculares.<sup>(2)</sup>

Mediante un análisis univariado, los pacientes con síntomas oculares tenían más probabilidades de tener recuentos más altos de glóbulos blancos y neutrófilos y mayores niveles de procalcitonina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa que los pacientes sin síntomas oculares,<sup>(2)</sup> lo cual evidencia mayor gravedad del cuadro.

En otro de los estudios de la Academia Americana de Oftalmología, con una muestra de 121 pacientes confirmados, solo 8 presentaron síntomas oculares, de los cuales 7 se reportaron de críticos y 1 con enfermedad moderada. En 1 de los 8 sintomáticos se aisló el virus en su

conjuntiva. No hubo asociación estadística entre la gravedad de la enfermedad y la presencia de síntomas oculares.<sup>(3)</sup>

En Abril del año 2020 *The New England Journal of Medicine* publicó un estudio detallado de síntomas, hallazgos clínicos y comorbilidades en una muestra de 1 099 pacientes confirmados por laboratorio con COVID-19 y solo 9 presentaron conjuntivitis (0,8 %).<sup>(4)</sup>

El estudio que a nuestro juicio precisó más detalles en los signos y síntomas oftálmicos fue publicado en MedRxiv. De 534 pacientes con Covid-19, 25 (4,68 %) presentaron congestión conjuntival y 3 tuvieron congestión conjuntival como síntoma inicial. La duración promedio de la congestión conjuntival fue de  $4,9 \pm 2,6$  días, que osciló entre 2 y 10 días. El ojo seco, la visión borrosa y la sensación de cuerpo extraño fueron clasificados como los tres primeros síntomas oculares relacionados con COVID-19. En particular, un total de 332 pacientes con COVID-19 tenían historial de contactos ojo-mano.<sup>(5)</sup>

Los estudios referidos evidencian que los síntomas oculares de superficie, específicamente por conjuntivitis folicular, aparecen en frecuencias que varían entre menos del 1 y el 30 % de los pacientes confirmados con la enfermedad.<sup>(1,2,3,4,5)</sup> Ocasionalmente estos síntomas oculares pueden ser los primeros, por lo cual los servicios oftalmológicos de urgencia deben prever la atención a pacientes sospechosos una vez que acudan con síntomas de superficie ocular.

También se ha demostrado que la afección ocular puede aparecer de manera tardía. Se presentó un caso confirmado de COVID-19, con mejoría de sus manifestaciones sistémicas, que el día 13 de su enfermedad manifestó una conjuntivitis folicular con adenopatías preauriculares. Se identificó el ARN del virus por RT-PCR en secreción conjuntival con menor carga viral que la identificada en muestra nasofaríngea o esputo iniciales. El cuadro cedió en 6 días tras la administración de gotas oftálmicas de ribavirina.<sup>(6)</sup>

A pesar de la inconsistencia de la relación entre los síntomas sistémicos y oculares, la positividad de las muestras oculares y el tiempo de evolución de la enfermedad, el dato más relevante es la posibilidad de contagio a través de la mucosa ocular. La mayoría de los autores advierten la necesidad de proteger los ojos ante el riesgo.<sup>(3)</sup>

La primera evidencia sobre esta vía de contagio relata que el 22 de enero *Guangfa Wang*, miembro del panel nacional de expertos en neumonía, informó que fue infectado por el SARS COV 2 durante la inspección en Wuhan. Llevaba una máscara N95 pero no usaba nada para proteger sus ojos. Varios días antes del inicio de la neumonía, *Wang* se quejó de enrojecimiento de los ojos.<sup>(7)</sup>

Desde el punto de vista experimental y evaluando distintas vías de transmisión, fue inoculado el SARS COV 2 en monos *Rhesus macacus* y estos desarrollaron neumonía intersticial leve. La carga viral fue detectable en los hisopos conjuntivales al día siguiente de la inoculación, y además en varios tejidos asociados al sistema nasolagrimal, especialmente en la conjuntiva, la glándula lagrimal, la cavidad nasal y la garganta, que dibujó el contorno del puente anatómico entre los tejidos oculares y respiratorios.<sup>(8)</sup>

Por el contrario, *Yu Jun IS* y otros plantean que la transmisión ocular de COVID-19 es incierta. En su estudio se recogieron muestras de 17 pacientes entre el día 3 y el día 20 desde los síntomas iniciales. Ni el cultivo viral ni la RT-PCR detectó el virus, lo que sugiere un bajo riesgo de transmisión ocular.<sup>(9)</sup> Tampoco *Deng* y otros evidenciaron complicaciones oculares ni signos de transmisión ocular en 114 pacientes con la enfermedad al realizarles RT-PCR en muestras conjuntivales.<sup>(10)</sup>

No obstante, los autores consideramos que la evidencia sobre el contagio por vía ocular es superior y que, al tratarse de un virus con tan fácil diseminación y que ha cobrado miles de vidas, se justifican las medidas de protección ocular, sobre todo para el personal de salud. Dentro de ellos el personal que brinda atención oftalmológica es especialmente vulnerable por su proximidad a las vías respiratorias y ojos de pacientes. Esto se demuestra con los 28 profesionales de esta rama con COVID-19 sintomáticos que fueron reportados en la ciudad de Wuhan previo al cierre de esta,<sup>(11)</sup> y peor aún, con los 14 oftalmólogos fallecidos por esta entidad hasta el 3 de junio de 2020, a quienes rinde homenaje en su sitio web la Academia Americana de Oftalmología.<sup>(12)</sup>

En relación con el mecanismo patogénico, se ha demostrado que el SARS-COV-2 infecta la célula huésped a través de su unión con la enzima convertidora de angiotensina ACE2, proteína que forma parte del sistema renina-angiotensina (RAS).<sup>(13,14)</sup> En el ojo humano se ha detectado RAS en el humor acuoso, pero no se ha expresado la proteína ACE2 en tejidos más anteriores como la córnea o conjuntiva, por lo cual algunos autores consideran improbable esta vía de entrada.<sup>(15)</sup>

Retomamos entonces el estudio experimental en *Rhesus macacus*, pues sus autores plantean que particularmente el conducto lagrimal funciona como un conducto para recoger y transportar el fluido lagrimal desde la superficie ocular hasta el meato nasal inferior, y que es conveniente para el drenaje del virus desde los tejidos del tracto ocular al respiratorio.<sup>(8)</sup> Otra teoría propuesta para la afección oftalmológica es que el virus se disemine por vía hematológica a la glándula lagrimal.<sup>(13)</sup> No hay evidencia del paso a otros tejidos altamente

vascularizados como la úvea, y hasta el momento no se han publicado informes de uveítis asociada a COVID-19.

Se describen sutiles patologías microvasculares retinianas y pequeñas lesiones en la célula ganglionar y las capas plexiformes internas, evaluadas por tomografía de coherencia óptica (OCT).<sup>(16)</sup> Los autores de este estudio sugieren que los hallazgos de células ganglionares y de la capa plexiforme podrían estar asociados con manifestaciones del SNC que se han descrito en estudios con animales<sup>(17)</sup> y en eventos neurológicos por el SARS-COV-2.<sup>(18)</sup>

### Antecedentes

Los coronavirus (CoV) se dividen en cuatro géneros, incluidos  $\alpha$ - /  $\beta$ - /  $\gamma$ - /  $\delta$ -CoV. De ellos los dos primeros pueden infectar a los mamíferos, mientras que  $\gamma$ - y  $\delta$ -CoV tienden a infectar a las aves.<sup>(19)</sup> Pueden causar infecciones del tracto respiratorio, el sistema gastrointestinal y el sistema nervioso.<sup>(20)</sup>

Únicamente se conocen 7 coronavirus causantes de enfermedad en los seres humanos, cuyas manifestaciones varían desde un resfriado común hasta la neumonía mortal, e incluye la variante asintomática.<sup>(21)</sup>

El SARS-CoV-2 es un coronavirus  $\beta$ , que está envuelto en un virus de ARN de sentido positivo no segmentado (subgénero sarbecovirus, subfamilia Orthocoronavirinae).<sup>(22)</sup>

Como antecedentes al contagio actual por SARS-COV-2 se han reportado el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV) en el año 2002 y el síndrome respiratorio del Oriente Medio producido por el MERS-COV en el 2012.<sup>(21,22)</sup>

Sobre la afectación ocular, los reportes de ambos eventos han sido escasos.

En el año 2004, hacia el final de la crisis del SARS-COV, se identificó un nuevo coronavirus humano. Este fue el HCoV-NL63. El virus se aisló primero de un niño de 7 meses antes de ser identificado en siete individuos adicionales. Durante la infección, el niño tuvo síntomas y hallazgos en el examen físico de bronquiolitis y conjuntivitis.<sup>(23)</sup>

En el 2005, se realizó en Francia un estudio retrospectivo que analizó los hisopos nasales de niños con enfermedades respiratorias de 2000 a 2003 para HCoV-NL63. En este estudio, encontraron que el 17 % (n = 3) de los pacientes con HCoV-NL63 (n = 18) habían desarrollado conjuntivitis.<sup>(24)</sup>

En el 2004, las muestras de lágrimas recolectadas de 36 pacientes sospechosos de SARS-COV en Singapur fueron enviadas para RT-PCR para el SARS-COV. El ARN del SARS-COV se identificó en tres de estos pacientes.<sup>(25)</sup> Los hallazgos del estudio sugirieron que el

SARS-COV puede estar presente en las lágrimas y enfatizaron la necesidad de tomar las precauciones apropiadas para prevenir la transmisión a través de los tejidos y de las secreciones oculares.

Se formularon teorías de cómo el virus puede detectarse en las lágrimas, pero no hay estudios que demuestren la verdadera ruta ni por qué muchas de las muestras de RT-PCR tomadas en exudados oculares son negativas en pacientes confirmados de SARS-COV.<sup>(13)</sup>

### **Riesgo ocular por COVID-19 en recién nacidos**

Con las devastadoras secuelas que vivió el mundo recientemente en la epidemia de virus ZIKA y sus efectos oculares congénitos, nos pareció prudente corroborar las implicaciones para el sistema visual de neonatos del nuevo coronavirus SARS-COV-2. No se considera primariamente un virus neurotrópico, pero se reportan casos con manifestaciones neurológicas de este, como pérdida del olfato, cefalea, síndrome de Guillian Barre, mielitis transversa aguda y encefalitis aguda.<sup>(26)</sup>

En marzo del año 2020 la revista *JAMA Pediatrics* publicó un artículo que muestra la evolución de 33 recién nacidos de madres con COVID-19, donde 3 de ellos resultaron positivos a la enfermedad.<sup>(27)</sup> Se describen de manera detallada sus manifestaciones sistémicas, las cuales no incluyen alteraciones oftalmológicas. Los investigadores sugieren no descartar la transmisión vertical de la entidad, así como evaluar a las mujeres embarazadas e implementar medidas estrictas para el control de infecciones, la cuarentena de las madres infectadas y una estrecha vigilancia de los recién nacidos en riesgo de COVID-19.<sup>(27)</sup>

De igual forma *Zhu* y otros reportaron un mes antes datos clínicos de 10 recién nacidos de madres con infección confirmada a SARS-COV-2 y no hay referencias sobre el estado ocular de ellos. Concluyen que la infección perinatal por COVID-19 puede tener efectos adversos en los recién nacidos, y causar problemas como sufrimiento fetal, parto prematuro, dificultad respiratoria, trombocitopenia acompañada de una función hepática anormal e incluso la muerte. Sin embargo, la transmisión vertical del SARS-COV-2 no se ha confirmado.<sup>(28)</sup>

*Chen* y otros evaluaron de manera retrospectiva la presencia de COVID-19 en 9 gestantes y sus bebés. Analizaron las muestras de líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, hisopo de garganta neonatal y leche materna de seis pacientes para detectar el SARS-CoV-

2, y todas las muestras resultaron negativas para el virus. Concluyen que no hay evidencia de infección intrauterina causada por transmisión vertical en mujeres que desarrollan neumonía por COVID-19 al final del embarazo.<sup>(29)</sup> Tampoco hace mención de ningún signo oftálmico en los recién nacidos, ni en sus madres confirmadas del virus.

Todas las gestantes incluidas en los estudios previos fueron diagnosticadas de la enfermedad en el tercer trimestre, lo cual pudiera justificar la no evidencia de transmisión vertical, menos frecuente en esta etapa del embarazo. Según *Huaping Zhu*, la transmisión de virus respiratorios de madre a hijo se produce principalmente a través del contacto cercano, la transmisión a través de gotas (entre cuidadores, familiares y visitantes familiares), infecciones adquiridas en el hospital y la exposición a fuentes de infección en lugares públicos.<sup>(28)</sup>

Una revisión sistemática publicada en la Revista Panamericana de Salud Pública destaca que en la mayoría de los estudios sobre neonatos y COVID-19 se informó que los recién nacidos eran asintomáticos o tenían síntomas leves y que no se habían producido resultados perinatales adversos.<sup>(30)</sup> Ninguno de los estudios hace referencia a la presencia de malformaciones congénitas potencialmente provocadas por el virus o los medicamentos utilizados.

## Posibles afecciones oculares por el tratamiento a la COVID-19

Varios protocolos son utilizados en el paciente con COVID-19.<sup>(31,32)</sup> De manera general son estos los medicamentos más usados y sus posibles efectos a nivel ocular:

- *Cloroquinae hidroxiclороquina.*

La cloroquina se usa para prevenir y tratar la malaria y la amebiasis,<sup>(33,34)</sup> mientras que la hidroxiclороquina se usa para tratar enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el síndrome de Sjogren.<sup>(35)</sup> En los contextos actuales ambos medicamentos han sido aprobados por la FDA para su uso en pacientes con COVID-19. Ambos medicamentos pueden causar como toxicidad ocular depósitos corneales, catarata subcapsular posterior, disfunción del cuerpo ciliar y retinopatía.<sup>(36)</sup>

Los síntomas oculares de la retinopatía incluyen pérdida borrosa y parcial de la visión central, visión lateral y, en la etapa posterior, visión nocturna. Los síntomas de los depósitos corneales incluyen halos y reflejos.



Es consenso en la literatura revisada que la toxicidad ocular por estos medicamentos se produce en pacientes con tratamientos prolongados y altas dosis.<sup>(33,34,35,36,37)</sup> Otros factores importantes son la enfermedad renal concomitante o el uso de tamoxifeno.

La Academia Americana de Oftalmología (AAO) recomienda una dosis máxima diaria de hidroxiclороquina de  $\leq 5,0$  mg/kg de peso. No hay datos demográficos similares para cloroquina, pero las comparaciones de dosis en la literatura anterior sugieren el uso de  $\leq 2,3$  mg/kg de peso real. Preconizan la evaluación anual después de 5 años para pacientes con dosis aceptables y sin factores de riesgo importantes.<sup>(37)</sup>

En entrevista para la página digital de eurotimes, el Dr. *Marmor*, autor principal del artículo citado previamente, expresó en relación con su utilización en la COVID-19 que “el tratamiento con hidroxiclороquina o cloroquina durante  $< 2$  semanas presentará un riesgo oftalmológico insignificante, incluso si la dosis excede el nivel máximo recomendado por la AAO hasta en seis veces”. Agrega además el Dr. *Marmor* que “los oftalmólogos serán más efectivos en este momento de crisis al tranquilizar a los médicos y al público donde la retinopatía no es una preocupación seria con respecto al uso de cloroquina o hidroxiclороquina para el coronavirus”.<sup>(38)</sup> Una dosis acumulativa de más de 460 g o una dosis diaria de 2,3 mg/kg de peso corporal /día es de alto riesgo.<sup>(39,40)</sup>

Sobre el efecto teratogénico ocular de estos medicamentos, estudios en ratones preñados revelaron que la cloroquina se acumula en la retina fetal. Sin embargo, esta acumulación no es permanente y no existen informes de daños permanentes.<sup>(41)</sup>

- *Oseltamivir.*

Sobre la posible transmisión placentaria del oseltamivir hay estudios que confirman su paso y se encuentran niveles altos en sangre del cordón umbilical, lo cual sugiere que pudiera tener un efecto beneficioso en el bebé, si se infectara.<sup>(42)</sup>

En una revisión de las posibles malformaciones congénitas derivadas de la administración de oseltamivir en gestantes, además de defectos cardíacos, se constató solo un caso de anoftalmo con posible asociación.<sup>(43)</sup> Esta referencia es anterior a la pandemia actual.

- *Lopinavir/ritonavir (Kaletra).*

Entre sus efectos adversos sistémicos está la hepatopatía, que puede provocar un tinte icterico conjuntival. No hay evidencia de teratogenicidad en humanos ni animales con dosis habituales.<sup>(44)</sup>

- *Azitromicina.*

No se reportan alteraciones oculares por el uso de este medicamento ni daños teratogénicos en el recién nacido a nivel ocular. Las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con

COVID-19 son leves y con baja incidencia.

El riesgo de contagio por vía ocular justifica el uso de medios de protección, sobre todo en el personal que labora con pacientes o muy cerca de la población en general. No está demostrada la transmisión vertical de la entidad ni las afecciones oftálmicas, congénitas o no, en neonatos. La cloroquina y la hidroxicloroquina solo causarían toxicidad ocular con dosis altas y tratamientos prolongados.

### Referencias bibliográficas

1. Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92(6):589-94.
2. Wu P, Duan F, Luo Ch, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-8.
3. Zhou Y, Duan Ch, Zeng Y. Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Ophthalmology.* 2020;127(7):982-3.
4. Guan W, Ni Z, Yu H et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med.* 2020;382(18):1708-20.
5. Liwen Chen L, Deng Ch, Chen X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *MedRxiv;* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678>
6. Harrison L. COVID-19 implicated in conjunctivitis. *Ophthalmology Times;* 2020 [acceso: 25/05/2020]. Disponible en: <https://www.ophtalmologytimes.com/covid-19/covid-19-implicated-conjunctivitis/page/0/2>
7. Lu CHW, Liu XF, Jia ZF et al. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395(10224): e39.
8. Deng W, Bao L, Gao H, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in Rhesus macaques. *Biorxiv;* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990036>
9. Yu Jun IS, Anderson DE, ZhengKang AE, et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology;* 2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.opht.2020.03.026>

10. Deng ChY, Yang Ch, Huawen Ch, et al. Ocular Detection of SARS-CoV-2 in 114 Cases of COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China: An Observational Study. *The Lancet*; 2020 [acceso: 20/06/2020]. Disponible en: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3543587](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3543587)
11. Qiao Ch, Zhang H, He M, et al. Symptomatic COVID-19 in eye professionals in Wuhan, China. *Ophthalmology*. 2020. Doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.026
12. American Academy of Ophthalmology. In Memoriam: OphthalmologistDeathsFrom COVID-19. *AAO*; 2020 [acceso: 20-05/2020]. Disponible en: <https://www.aao.org/coronavirus/deaths>
13. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. 2020:391-5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
14. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res*. 2019;105:93-116.
15. Lange C, Wolf J, Auw-Haedrich C, et al. Expression of the COVID-19 receptor ACE2 in the human conjunctiva. *J Med Virol*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25981>
16. Marinho Paula M, Marcos Allexya AA, Romano André C, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10237):1610.
17. Wang Y, Detrick B, Yu ZX, et al. The role of apoptosis within the retina of coronavirus-infected mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:3011-8.
18. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-8.
19. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-7.
20. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
21. Tesini\_Brenda L. Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS). EE.UU.: Manual MSD. 2020 [acceso: 02/06/2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/virus-respiratorios/coronavirus-y-s%C3%ADndromes-respiratorios-agudos-covid-19,-mers-y-sars>
22. Ting D, Yip MYT, Ji Peng OL, et al. The complexities of COVID-19 in Ophthalmology. Who, what, when, why, and how... A timeline of the pandemic's impact on our specialty. *The Ophthalmologist*. 2020 [acceso: 02/06/2020]. Disponible en:

<https://theophthalmologist.com/subspecialties/the-complexities-of-covid-19-in-ophthalmology>

23. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *NatMed*. 2004;10(4):368-73.
24. Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(8):1225-9.
25. Loon SC, Teoh SCB, Oon LLE, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *British J Ophthalmol*. 2004;88(7):861-3.
26. Farooq IA; Rathore A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clinic Neurosc*. 2020;77:8-12.
27. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2020.0878](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878)
28. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60.
29. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
30. Durán P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gómez R, et al. COVID-19 y la salud del recién nacido: revisión sistemática. *Rev Panam Salud Públ*. 2020 [acceso: 23/05/2020]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2020.v44/e54/en/>
31. Guo YR, Cao QD, Hong ZS. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Milit Med Res*. 2020;7(1):1-10.
32. Assef AP, Martínez HBR, González RP, García AB, Padrón MP, Rodríguez RO. Protocolo para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 SARS-CoV-2) en pacientes obstétricas ingresadas en cuidados intensivos. *Rev Cubana Med Intens Emerg*. 2020;19(2):74.
33. Cabral RTS, Klumb EM, Couto MIN, et al. Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2019;82(1):12-7.
34. Aguiar ACC, Murce E, Cortopassi WA, et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent *in vitro* and *in vivo* activity. *Int J Parasitol Drugs Resist*. 2018;8(3):459-64.

35. Jorge A, Ung C, Young LH. Hydroxy chloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(12):693-703.
36. Stokkermans TJ, Trichonas G. Chloroquine and Hydroxychloroquine Toxicity. StatPearls Publishing; 2020 [acceso: 02/06/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537086/>
37. Marmor MF, Kellner U, Lai TY. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
38. European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS). Assessing retinal risk with COVID-19 treatment. *Eurotimes*; 2020 [acceso: 02/06/2020]. Disponible en: <https://www.eurotimes.org/assessing-retinal-risk-with-covid-19-treatment/>
39. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Basingstoke)*. 2017;31(6):828-45.
40. Garrity ST, Jung JY, Zambrowski O, et al. Early hydroxychloroquine retinopathy: Optical coherence tomography abnormalities preceding Humphrey visual field defects. *Brit J Ophthalmol*. 2019;103(11):1600-4.
41. Ullberg S, Lindquist NG, Sjöstrand SE. Accumulation of chorio-retinotoxic drugs in the foetal eye. *Nature*. 1970;227(5264):1257-8.
42. Meijer WJ; Bruinse HW; van den Broek MPH, et al. Oseltamivir and its active metabolite cross the placenta at significant levels. *Clinic Infect Dis*. 2012;54(11):1676-7.
43. Donner B, Niranjana V, Hoffmann G. Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data. *Drug Saf*. 2010;33(8):631-42.
44. National Prevention Information Network. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. *AIDSinfo*; 2020 [acceso: 02/06/2020]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/212/lopinavir-ritonavir--kaletra--lpv-r->

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Haymy C. Casanueva Cabeza:* Participación importante en la idea y diseño de la investigación.

*Teresita de Jesús Méndez Sánchez:* Búsqueda de información y redactó el borrador del trabajo.

*Yanileidys González Blanco:* Redacción de su versión final y actualización de las referencias según bases de datos biográficos Pubmed.

*Rosa María Naranjo Fernández:* Revisión crítica de la versión final.

*Sirley Sibello Deustua:* Revisión crítica de la versión final.