

Manifestaciones oftalmológicas de la COVID-19 y bases de su transmisión ocular

Ophthalmic manifestations of COVID-19 and Bases for its ocular transmission

Yairan Negrín Cáceres^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2954-2615>

Ledisleydy Cárdenas Monzón² <https://orcid.org/0000-0003-0815-1594>

Carlos Eddy Lima León³ <https://orcid.org/0000-0001-7472-9943>

¹Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Departamento de Cirugía Plástica Ocular. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

²Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Departamento de Córnea. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Departamento de Cataratas. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ynegrinc@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 es un importante problema de salud definido como pandemia. Estudios en felinos y murinos describieron cuadros de conjuntivitis, uveítis anterior, retinitis y neuritis óptica. En humanos lo más frecuente es la conjuntivitis viral aguda, sin embargo, su estudio continúa en evolución. Se investiga la infección por coronavirus adquirida mediante la transmisión ocular, pero su mecanismo no se ha esclarecido totalmente.

Objetivos: Describir las principales manifestaciones oftalmológicas, así como el papel del dinamismo de la superficie ocular y la presencia de receptores moleculares en la transmisión del SARS-CoV-2 por esta vía.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en idioma español e inglés, en los repositorios PubMed, Ebsco, Scielo y Google Académico desde el 1ro de enero hasta

el 31 de julio de 2020. Además, se consultaron sitios web de organismos y asociaciones oftalmológicas.

Conclusiones: La conjuntivitis viral es la principal presentación oftalmológica del coronavirus 2019. Aunque existe un bajo riesgo de infestación a través de lágrimas, su mecanismo de transmisión por esta vía se ha descrito. Incluso en ausencia de conjuntivitis, el SARS-CoV-2 puede existir o replicarse en la conjuntiva, por tanto, la protección ocular es aconsejable.

Palabras clave: coronavirus; conjuntivitis; transmisión ocular; SARS-CoV-2; COVID-19; TMPRSS2; receptores ACE2.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is an important global health problem which has been declared pandemic by the World Health Organization. Studies on felines and murines have described cases of conjunctivitis, anterior uveitis, retinitis and optic neuritis. The most common condition in humans is acute viral conjunctivitis; however, its study is still in progress. Research is conducted about coronavirus infection acquired by ocular transmission, the mechanism of which has not been totally clarified.

Objectives: Describe the main ophthalmic manifestations, as well as the role played by ocular surface dynamics and the presence of molecular receptors in SARS-CoV-2 transmission by this route.

Methods: A literature review was conducted of papers published in Spanish or English in the repositories PubMed, Ebsco, Scielo and Google Scholar from 1 January to 31 July 2020. Websites of ophthalmological agencies and associations were also consulted.

Conclusions: Viral conjunctivitis is the main ophthalmic presentation of coronavirus 2019. Although the risk of contagion through tears is low, the transmission mechanism by this route has not been described. Even in the absence of conjunctivitis, SARS-CoV-2 may exist or replicate in the conjunctiva. Ocular protection is therefore advisable.

Keywords: coronavirus; conjunctivitis; ocular transmission; SARS-CoV-2; COVID-19; TMPRSS2; ACE2 receptors.

Recibido: 25/08/2020

Aceptado: 23/01/2021

Introducción

Una neumonía atípica de origen desconocido fue reportada inicialmente en un grupo de pacientes en Wuhan, China, en diciembre de 2019, la cual se extendió rápidamente por todo el mundo llegando a ser declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, el 30 de enero de 2020. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China aisló y confirmó un nuevo betacoronavirus, el Síndrome Respiratorio Severo Agudo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) como el agente causal.^(1,2) Los coronavirus (CoVs) son considerados grupos patógenos que pueden afectar tanto a humanos como animales, generalmente causando afecciones a los sistemas respiratorio y digestivo. A pesar de que existen varias familias, de ellas solo son de interés para los virólogos humanos los Alphacoronavirus y Betacoronavirus.⁽³⁾ En febrero de 2020, la OMS nombró oficialmente la infección por SARS-CoV-2 como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) y el 11 de marzo su Director general, Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró que la COVID-19 pasó de ser una epidemia a una pandemia.^(4,5)

En el momento de redactar este artículo, el 31 de julio de 2020, según la OMS se habían confirmado 17 106 007 casos y 668 910 defunciones debidas a la COVID-19 en todo el mundo, con 292 527 nuevos casos confirmados en las últimas 24 horas. Corresponden a la región de Las Américas 9 152 173 casos confirmados y 351 121 defunciones. En Cuba, hasta esa fecha se habían reportado 2 597 casos, 9 de ellos en las últimas 24 horas y un total de 87 fallecidos.⁽⁶⁾

El conocimiento que actualmente existe sobre las implicaciones oftálmicas del virus SARS-CoV-2 está en constante evolución, se plantea que su prevalencia varía desde 2 hasta 32 %.^(7,8) Se ha descrito que la superficie ocular puede ser un objetivo potencial para la invasión del SARS-CoV-2 y por tanto una vía de transmisión de la enfermedad, aunque con una incidencia muy baja.^(9,10) Sin embargo, algunos autores no coinciden plenamente y justifican su criterio debido a que, mientras que algunos pacientes con COVID-19 tienen conjuntivitis, no todos ellos dan positivo para las secuencias de ácidos ribonucleicos SARS-CoV-2 en hisopado de fondo de saco conjuntival. A su vez, algunos sin signos de conjuntivitis, pueden ser positivo para SARS-CoV-2 al aplicar la misma técnica de examen.⁽¹¹⁾ A partir de análisis genómicos y estructurales, se ha informado que el SARS-CoV-2 tiene receptores similares al SARS-CoV, que le permite infectar las células huésped a través de la enzima de conversión de angiotensina-2 (ECA-2). El ojo humano tiene su propio sistema renina-angiotensina intraocular.^(12,13) Estudios en animales demuestran que los CoVs pueden causar enfermedades oculares graves, incluyendo ulceración corneal, uveítis anterior, retinitis, vasculitis y neuritis óptica en especies de felinos y murinos.^(14,15) Sin embargo, hasta la fecha se conoce que las manifestaciones oculares en los seres humanos son leves y poco frecuentes.⁽¹⁴⁾ A pesar de eso, sociedades oftalmológicas han emitido recomendaciones con el fin de reducir el riesgo de transmisión y la incidencia de la COVID-19.^(16,17)

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en el período comprendido del 1ro de enero al 31 de julio de 2020, disponible en idioma español e inglés, en los repositorios PubMed/Medline, Ebsco, Scielo y Google Académico, con la utilización de los siguientes descriptores: coronavirus, conjuntivitis, transmisión ocular, SARS-CoV-2, COVID-19, TMPRSS2, receptores ACE2. También se consultaron sitios web de organismos como la OMS y de asociaciones oftalmológicas como las AAO, Colegio Real de Oftalmólogos, Sociedad Mexicana de Oftalmología, Consejo Argentino de Oftalmología y sociedades oftalmológicas españolas; además, se obtuvo

información del protocolo de actuación cubano. Se obtuvo un total de 152 artículos dispuestos en resúmenes y textos completos. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, y fueron útiles para elaborar el presente manuscrito un total de 50, que se pudieron distribuir en 16 artículos originales, 2 meta-análisis, 9 revisiones bibliográficas, 5 reportes de casos, 15 comunicaciones oficiales de organismos y sociedades y 3 criterios de expertos.

Análisis de la información

Manifestaciones oculares de SARS-CoV-2 basadas en evidencias

La conjuntivitis fue la afección ocular que con mayor frecuencia se observó en pacientes enfermos por coronavirus en los años 2003-2004. Sin embargo, este tópico en esa fecha no fue profundamente estudiado.^(16,17) Con el advenimiento de la nueva pandemia de COVID-19, comenzaron a surgir reportes y anécdotas sobre manifestaciones oftalmológicas en pacientes portadores del virus.

A pesar de que el inicio del estudio de esta enfermedad vinculado con los tejidos oculares es relativamente reciente, algunos autores han descrito que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 pueden presentar cuadros de conjuntivitis folicular leve, incluyendo enrojecimiento ocular, irritación, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y quémosis.^(18,19) Estos episodios han afectado comúnmente a individuos con síntomas sistémicos graves de COVID-19,^(18,19,20) aunque en menor frecuencia pueden presentarse como las primeras manifestaciones de la enfermedad.^(19, 21) Sin embargo, se descarta la presencia de visión borrosa, hemorragia subconjuntival, equimosis en párpados, cicatrices conjuntivales o formación de pseudomembranas.⁽²²⁾

En un estudio realizado en 30 pacientes positivos a la COVID-19 en Zhejiang, se observó que solo uno de ellos tenía afección conjuntival, el cual coincidió positivo para SARS-CoV-2 por el estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR-TR) en hisopado conjuntival y un estado no grave de la enfermedad. El resto no

presentó manifestaciones oculares y tuvo PCR-TR negativos en lágrimas.⁽²³⁾ *Zhang* y otros estudiaron 72 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por laboratorio, y encontraron que solo 2 presentaron conjuntivitis, y de ellos solo un paciente fue positivo de SARS-CoV-2 por el resultado del PCR-TR en hisopado del saco conjuntival.⁽²⁴⁾ Por su parte, *Wu P* y otros, estudiaron una serie de 38 pacientes con COVID-19, 12 de ellos tuvieron manifestaciones oculares, como epífora, congestión conjuntival y quémosis, y señalaron que su mayor incidencia apareció en pacientes con manifestaciones sistémicas más graves.⁽¹⁹⁾ Solo 2 de ellos (31,6 %) fueron positivos a la COVID-19 en hisopados conjuntivales, y 1 presentó conjuntivitis como primer síntoma. Señalaron, además, que aparecieron cambios más significativos en los valores de los estudios en sangre de pacientes con anomalías oculares. De manera similar a otros estudios,^(8,25) esta investigación concluyó que existe una baja prevalencia (5,2 %) de secuencias de ARN SARS-CoV-2 en muestras conjuntivales de pacientes con COVID-19. Algunas limitaciones que señalan sus autores incluyen un tamaño de muestra relativamente pequeño y la falta de exploraciones oculares detalladas para descartar otras manifestaciones intraoculares, debido a los desafíos logísticos en la gestión de estos pacientes en ese momento. Además, agregan que solo tomaron muestras de ojos una vez en cada paciente, lo que puede disminuir la incidencia debido a falsos negativos.⁽¹⁹⁾

Aunque la mayoría de los reportes hasta la fecha sugieren que este virus solo puede llegar a producir episodios de conjuntivitis leves, *Salducci* y otros, informaron el caso de un paciente diagnosticado con la COVID-19 en el crucero Diamond Princess, el cual desarrolló una conjuntivitis viral grave caracterizada por ojos rojos, irritados e hinchados, con secreciones serosas transparentes, quémosis, pseudomembranas de fibrina y células inflamatorias en la conjuntiva tarsal acompañada de ganglios linfáticos preauriculares y submaxilares agrandados.⁽²⁶⁾ Curiosamente, el primer paciente confirmado con la COVID-19 en Italia, presentó conjuntivitis bilateral como síntoma inicial, junto a otras manifestaciones respiratorias. Además del hisopado nasofaríngeo para estudio de PCR-TR, también se confirmó el virus en los fluidos oculares.⁽²⁷⁾ Por su parte, un médico chino que

investiga este nuevo virus mortal, y que también lo hizo durante el brote del SARS en 2003, comunicó él mismo, que había sido infectado. El *Dr. Wang Guangfa*, quien es considerado un experto en enfermedades respiratorias del primer Hospital de la Universidad de Pekín, formó parte de un equipo de investigadores que visitó Wuhan, epicentro del virus, sin protección ocular. El experto informó que días después había desarrollado conjuntivitis y, posteriormente fue confirmado positivo para el SARS-CoV-2. Esto dio lugar a un llamado para la investigación de la infección ocular, como una posible ruta alternativa de transmisión SARS-CoV-2.⁽²⁸⁾

Bases clínicas y moleculares de la transmisión ocular

A pesar de que la literatura muestra una variabilidad significativa en la afectación conjuntival,^(18,29,30) así como la positividad lagrimal para el virus en pacientes con COVID-19,^(18,25) la mayoría de los autores coinciden en que los fluidos oculares pueden contener el virus, sin asegurar que sea una fuente de infección, ya que su mecanismo subyacente aún no está totalmente esclarecido.^(8,18,23,24,25,27,28) Sin embargo, en la continua evolución de investigaciones sobre este tópico, estudios subsecuentes han profundizado en sus bases moleculares y plantean que el SARS-CoV-2 al igual que otros coronavirus, entra en las células diana por la unión de la proteína S viral a un receptor específico de la superficie celular. En este caso su receptor es la enzima de conversión de angiotensina-2, y su enzima anfitriona la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2).⁽³¹⁾ Aunque aún queda mucho por investigar acerca de los factores moleculares involucrados en la transmisión de SARS-CoV-2 en las células humanas, *Hoffmann M* y otros autores plantean que los receptores ECA-2 y TMPRSS2 representan un importante papel.^(31,32) La presencia de ECA-2 está muy extendida en todo el organismo humano, y el ojo no queda exento. El globo ocular humano tiene su propio sistema renina-angiotensina, con sus componentes presentes no sólo en la superficie sino también en estructuras intraoculares (esclera, iris, malla trabecular, cuerpo ciliar, humor acuoso, humor vítreo, retina y papila óptica).^(13,33)

Existen dos factores principales que deben tenerse en cuenta para analizar la transmisión ocular de la COVID-19 desde el punto de vista clínico y molecular: el

dinamismo del sistema de superficie ocular y la distribución tanto de los receptores ECA-2 como de la proteína TMPRSS2. El dinamismo de la película lagrimal permite el paso del SARS-CoV-2 de la superficie ocular infectada al tracto respiratorio y digestivo a través de la porción excretora de la vía lagrimal,⁽³⁴⁾ independientemente de la presencia más o menos significativa del complejo ECA-2/TMPRSS2 en la córnea y la conjuntiva.

Seah I y otros describen que pacientes con síntomas de infecciones del tracto respiratorio superior, sin manifestaciones oculares no mostraron presencia viral en lágrimas, lo que sugiere que la hipótesis del conducto lagrimal como vía de transmisión viral puede no ser cierta.⁽²⁵⁾ Debido a las características anatómicas de la vía lagrimal excretora, el paso en sentido opuesto de los virus desde la mucosa nasal hasta la conjuntiva es muy poco probable. A su vez, el flujo lagrimal a la cavidad nasal no solo pudiera estar limitado en personas con síndrome de ojo seco, pues la obstrucción de la vía lagrimal excretora puede determinar la retención del coronavirus en la superficie ocular independientemente de su presencia en la cavidad nasal.

Un estudio reciente realizado en tejidos de la superficie ocular *in vivo* y en ojos *pos-mortem*, mediante técnicas de inmunohistoquímica demostró la co-expresión de ECA-2 y TMPRSS2 en la misma célula en conjuntiva, limbo y córnea,⁽³⁵⁾ esto puede teóricamente permitir que el coronavirus penetre la superficie ocular, así como su propagación desde el ojo a otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y/o del sistema nervioso (rama del nervio trigémino), aunque esta ruta no está claramente demostrada.^(36,37) Actualmente existe poca literatura que señale que los coronavirus puedan, entrando al ojo humano, propagarse al sistema nervioso a través de los nervios corneales como se ha descrito en animales, principalmente en algunas especies de murinos.⁽¹⁴⁾ La expresión génica del receptor ECA-2 en la conjuntiva y la córnea humana junto a la proteína TMPRSS2,^(31,35) evidencia la afinidad de este tejido para SARS-CoV-2 y su presencia en lágrimas.⁽³⁶⁾ Por lo tanto, en pacientes con función lagrimal normal

(generalmente sujetos jóvenes) la dispersión de la carga viral en la película lagrimal puede transmitir el virus al tracto respiratorio o digestivo, mientras que en un ojo seco puede ser retenido más fácilmente en el epitelio corneal y conjuntival, como es el caso de personas de edad avanzada donde este trastorno es muy frecuente, o en aquellos que sean portadores de un ojo seco *per se*, favoreciendo una queratoconjuntivitis reactiva/infecciosa.⁽¹⁰⁾

Recomendaciones internacionales para la atención oftalmológica

Aunque hasta el momento es difícil detectar el virus en el saco conjuntival de los pacientes infectados sin manifestaciones oculares, y existe un bajo riesgo de que se propague a través de las lágrimas, el SARS-CoV-2 puede sobrevivir durante mucho tiempo o replicarse en la conjuntiva, incluso después haber desaparecido los signos de conjuntivitis.⁽¹⁰⁾ Por esta razón, los proveedores de salud oftalmológica constituyen un grupo de riesgo, que hace a esta especialidad médica una de las más vulnerables en la pandemia actual.⁽³⁸⁾ Por tal motivo, varios países han establecido sus protocolos para prevenir la transmisión del virus en sus sistemas de atención oftalmológica.

Sociedades oftalmológicas españolas y afines, han proporcionado guías y recomendaciones de máximos recursos primariamente condicionadas por el estado de alerta, confinamiento y distanciamiento social que aconteció en España desde el 16 de marzo de 2020. Tales indicaciones promovieron la adopción de medidas de actuación y protección para el desarrollo de la actividad asistencial en consultas externas, áreas quirúrgicas y hospitalización, tanto para pacientes no confirmados -asintomáticos y sintomáticos- como confirmados de COVID-19. Estas medidas fueron orientadas a minimizar la exposición al virus SARS-CoV-2, reducir las posibilidades de transmisión cruzada entre pacientes y personal sanitario, y evitar el desarrollo de complicaciones postoperatorias por la atención a pacientes con enfermedades oculares.^(39,40) La mayoría de estas guías coinciden con las ofrecidas por otras naciones como Estados Unidos,⁽⁴¹⁾ Argentina,⁽⁴²⁾ Francia, China,⁽⁴³⁾ Reino Unido,⁽⁴⁴⁾ México⁽⁴⁵⁾ y la Academia de Oftalmología de Asia-Pacífico.⁽⁴⁶⁾ Estas

autoridades concuerdan en la limpieza estricta de las superficies y equipos, lavado de manos con agua y jabón, antes y después de atender a cada paciente. Los pacientes portadores de SARS-CoV-2 deben ser atendidos por un equipo especializado antes de cualquier evaluación oftalmológica, usar el equipo de protección personal, reprogramar la atención oftalmológica no urgente y la cirugía electiva, emplear pantallas plásticas o metacrilato -protectoras en lámparas de hendidura- reducir al máximo el número acompañantes en los salones de espera y mantener el distanciamiento de 1,5 metros o más entre individuos.

La Revista Europea de Oftalmología publica un grupo de medidas tomadas en algunos hospitales de Italia, similarmente encaminadas a la prevención nosocomial y mitigación de eventos de la enfermedad, para garantizar un adecuado manejo del paciente con condiciones oftalmológicas impostergables, al facilitar la conversión de un hospital de atención de rutina en un hospital de referencia, para asistir a individuos portadores de COVID-19. Consecuentemente, esta medida también fue tomada por las sociedades españolas.^(39,47)

En Cuba se diseñó el Plan de Medidas para el Enfrentamiento a la COVID-19, que involucra a todos los Organismos de la Administración Central del Estado, empresas, el sector no estatal y la población en general. A su vez, se implementó un protocolo de actuación, con alcance nacional, que ha contribuido a su prevención, control, mejor manejo de los casos, así como a la protección de los trabajadores de la salud y la población. Como parte de las medidas orientadas al personal sanitario se indicó el uso de los medios individuales de protección, que incluye batas, guantes y nasobucos.⁽⁴⁸⁾

Los principales desacuerdos en las guías antes descritas, están dados por el uso del equipo de protección personal (EPP). Teniendo en cuenta las características del examen oftalmológico, el uso correcto del EPP, tanto por facultativos como por pacientes, es de extraordinaria importancia. Teóricamente, se recomiendan batas, guantes, máscaras protectoras y gafas, o algún tipo de protección para los ojos.

Sin embargo, muchos hospitales de Italia y Europa han reportado escasez de EPP, específicamente máscaras faciales y respiradores N95. Estos últimos adquieren mayor importancia ante procedimientos generadores de aerosoles y en la atención a pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19. Mientras que la AAO para la atención oftalmológica de urgencia en un paciente sin síntomas de enfermedad respiratoria, sin fiebre y sin factores de riesgo de COVID-19 indica que las máscaras, batas y guantes no son necesarios rutinariamente para el paciente o el médico,⁽⁴¹⁾ las acciones clave del Colegio Real de Oftalmólogos sugieren el uso de mascarillas quirúrgicas a discreción durante el examen estándar de la lámpara de hendidura y el uso de mascarilla facial quirúrgica en caso de examen cerrado prolongado.^(44,47) En cambio las sociedades españolas y chinas recomiendan el uso de mascarillas(N-95,FFP2,FFP3), guantes y gafas protectores durante la exploración de cualquier paciente.^(39,40,43) El protocolo cubano indica el uso obligatorio de gafas y/o caretas de protección ocular y facial para el manejo de pacientes en cuidados intensivos y personal que realiza procedimientos generadores de aerosoles, además del resto del EPP.⁽⁴⁸⁾ Estos desacuerdos pudieran estar dados por el estado de las tasas de contagio por el virus en cada país en el momento de elaborar sus guías. Es válido señalar que estas guías están sujetas a modificaciones debido a las múltiples evidencias y nueva información que pudiera surgir como resultado de la dinámica de las investigaciones sobre el tema.

Algunas naciones han asumido conductas desacertadas en el manejo de la COVID-19. Sobre todo aquellas que han elegido un modelo neoliberal de gobierno, teniendo como principal prioridad defender su poder económico más allá de la salud como bien público, donde la gobernanza clara y las estrategias bien definidas no han sido la regla. Tal es el caso de Chile, que a decir de la *Dra. Jeanette Vega*, quien fue Viceministra de Salud, directora del Fondo Nacional de Salud de ese país, y directora de Equidad y Determinantes Sociales de la Salud de la OMS, su estado ha aplicado algunas directivas que van en contra de todos los principios de salud pública, en contra de todas las medidas de distanciamiento físico y cuarentena para detener la propagación viral en una epidemia, políticas que necesariamente

deberán ser cambiadas.⁽⁴⁹⁾ En otros países como Brasil, la inequidad en el acceso a la salud y la deficiente organización de sus servicios, ha sido un problema con larga data de existencia, que en esta pandemia se ha hecho más visible. Por tanto, la actual crisis sanitaria impone que esos gobiernos tengan que asumir 2 grandes retos, la deuda social pre-existente y las nuevas necesidades demandadas por el enfrentamiento a la COVID-19. Autoridades brasileñas han reconocido la necesidad de caracterizar su sistema de salud e impulsar nuevos debates para trazar nuevas estrategias, con el fin de lograr el equilibrio entre las necesidades de la población y sus respuestas a las mismas, y así compensar las demandas inmediatas de salud pública que requiere el coronavirus.⁽⁵⁰⁾ Dando fe de ello, actualmente Brasil, con una población aproximada de 212 millones de habitantes, es el segundo país más afectado por el SARS-CoV-2 en la región de Las Américas, con un total de infectados que supera los 2 550 000 individuos y más de 90 mil defunciones.⁽⁶⁾

El problema de investigación que se aborda en el presente artículo aún constituye un gran desafío para la ciencia con carácter global. Los indicadores epidemiológicos que de esta enfermedad se desencadenan, dan fe de ello, generando múltiples lagunas en el conocimiento que tributan a necesarias, importantes y muy serias investigaciones con carácter multi e interdisciplinario, las cuales se desarrollan en los centros de mayor relevancia científica en todas las latitudes del mundo.

La atención médica oftalmológica tiene características que la diferencian de otras especialidades, mayormente por el contacto a corta distancia con el paciente en las técnicas de examen y el uso de algunos dispositivos como son la lámpara de hendidura, los tonómetros y el láser, lo que expone al facultativo a un alto riesgo de contacto con lágrimas y secreciones oculares. Las evidencias que hasta la fecha conoce la ciencia, aún demuestran contradicciones sobre si las lágrimas y secreciones conjuntivales serían rutas comunes de posible transmisión de coronavirus, por tanto, este tópico constituye una debilidad en el conocimiento actual, hacia donde se deben orientar futuras investigaciones, quizás con un

protocolo de diagnóstico más intensivo para identificar las secuencias de ARN del SARS-CoV-2. De igual modo deben encaminarse hacia la obtención de evidencias sobre la contaminación hematógena a través de la glándula lagrimal. Así mismo, es necesario direccionar estudios clínicos y experimentales hacia la búsqueda de un fármaco antiviral en forma de solución oftálmica capaz de reducir la carga viral una vez se sospeche que el virus está presente en la conjuntiva, o que logre inhibir la entrada del virus a sus receptores ECA-2. Hasta tanto, como oftalmólogos consideramos que, en el contexto actual, debe descartarse en todo paciente con síntomas de conjuntivitis viral, la conjuntivitis por coronavirus, más aún si a las alteraciones oculares se acompañan de síntomas y signos respiratorios o gastrointestinales. Como se ha descrito anteriormente, aún no existe un consenso unánime entre las sociedades oftalmológicas y las políticas de gobierno en cuanto al estricto uso de medios de protección ocular por los prestadores de atención sanitaria, aspecto que pudiera ganar solidez en la medida que se actualicen las guías de protección emitidas por cada nación.

A pesar de que no hemos iniciado estudios clínicos sobre este tema, nuestra experiencia en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” de la provincia de Villa Clara, Cuba, nos permite apreciar una disminución cuantitativa en las urgencias oftalmológicas, así como en la labor asistencial de consulta externa. Esto pudiera estar condicionado por el pánico que usualmente genera en la población, la asistencia a centros de salud en estados de pandemia, o por una sobredimensión de la atención oftalmológica en condiciones sanitarias normales. Esta hipótesis pudiera tributar a futuros estudios epidemiológicos e investigaciones en sistemas y servicios de salud.

Resulta importante aprender de esta y de experiencias previas, analizando y manteniendo constantes registros de observaciones e investigaciones frente a tal tipo de desafío. Consideramos esencial fomentar la discusión colaborativa y la reflexión desde perspectivas multidisciplinarias, así como la divulgación pública de información técnica y la difusión científica de la investigación, ya que

constituyen herramientas básicas para que, tanto la sociedad civil como las autoridades, puedan tomar decisiones relevantes y precisas. La ciencia es a la vez un imperativo ético y técnico, ya que la humanidad se enfrenta a cambios como el presentado por la COVID-19, y es una de las razones donde la participación de la comunidad científica es vital, lo que permite a su vez construir puentes de diálogo y colaboración entre sectores y países.

Conclusiones

A pesar de que la mayoría de los autores coinciden en que las manifestaciones oftalmológicas de la COVID-19 corren a favor de una conjuntivitis viral, y que existe bajo riesgo de infestación a través de lágrimas. Sin embargo, los reportes científicos actuales sobre la infección ocular humana SARS-CoV-2 están creciendo rápidamente. Esto también ayudará a profundizar en el papel desempeñado por las rutas oculares específicas en la transmisión de la enfermedad a punto de partida de presencia de receptores ECA-2 y la proteína TMPRSS2 en la superficie ocular. Dadas las evidencias de la transmisión de SARS-CoV-2 a través del tejido ocular, incluso en ausencia de conjuntivitis, asociaciones oftalmológicas aconsejan la protección ocular. Es recomendable que futuras investigaciones permitan profundizar en sus mecanismos patógenos. A medida que la pandemia actual avance, surgirá una mejor comprensión del virus, quizás con mayor énfasis en la relación entre los coronavirus y el ojo humano.

La conjuntivitis viral es la principal presentación oftalmológica del coronavirus 2019. Aunque existe un bajo riesgo de infestación a través de lágrimas, su mecanismo de transmisión por esta vía se ha descrito. Incluso en ausencia de conjuntivitis, el SARS-CoV-2 puede existir o replicarse en la conjuntiva, por tanto, la protección ocular es aconsejable.

Referencias bibliográficas

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92(4):401-2. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25678>
2. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the international health regulations (2005) emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [acceso 22/04/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-)
3. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. Pathog Dis. 2019;77(9):ftaa006. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/femspd/ftaa006>
4. World Health Organization (WHO). Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019))
5. World Health Organization (WHO). Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
6. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report -193. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200731-covid-19-sitrep-193.pdf?sfvrsn=42a0221d_4
7. Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. Graefes Arch Clin

Exp Ophthalmol. 2020;258(6):1351-2. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1007/s00417-020-04695-8>

8. Sindhuja K, Lomi N, Asif MI, Tandon R. Clinical profile and prevalence of conjunctivitis in mild COVID-19 patients in a tertiary care COVID-19 hospital: A retrospective cross-sectional study. Indian J Ophthalmol. 2020;68(8):1546-50. DOI: https://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_1319_20

9. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet. 2020;395(10224):e39. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)

10. Napoli PE, Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M. The Ocular Surface and the Coronavirus Disease 2019: Does a Dual 'Ocular Route' Exist? J Clin Med. 2020;9(5):1269. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9051269>

11. Qing H, Li Z, Yang Z, Shi M, Huang Z, Song J, *et al.* The possibility of COVID-19 transmission from eye to nose. Acta Ophthalmol. 2020;98(3):e388. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/aos.14412>

12. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol. 2020;97(4). DOI: <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>

13. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system - focus on eye. Open Ophthalmol J. 2017;11(1):122-42. DOI: <https://dx.doi.org/10.2174/1874364101711010122>

14. 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. Ocul. Immunol. Inflamm. 2020 Apr 02;28(3):391-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>

15. Stiles J. Ocular manifestations of feline viral diseases. Vet J. 2014;201(2):166-73. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.11.018>

16. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, *et al.* Identification of a new human coronavirus. Nat Med. 2004;10(4):368-73. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/nm1024>

17. Vabret A, Mourez T, Dina J, van der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, *et al.* Human Coronavirus NL63, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2005;11(8):1225-9. [acceso 22/04/2020]. Disponible en:
<https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/8/05-0110>
18. Zhou Y, Duan C, Zeng Y, Tong Y, Nie Y, Yang Y, *et al.* Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 patients. *Ophthalmology*. 2020;127(7):982-3.
19. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, *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. DOI:
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
20. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, *et al.* Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 May 18]. *Acta Ophthalmol*. 2020;10:1111/aos.14472. DOI:
<https://dx.doi.org/10.1111/aos.14472>
21. Ozturker ZK. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: A case report and review of literature [published online ahead of print, 2020 Jul 24]. *Eur J Ophthalmol*. 2020;1120672120946287. DOI:
<https://dx.doi.org/10.1177/1120672120946287>
22. Hu K, Patel J, Patel BC. Ophthalmic Manifestations of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Apr 2020. PMID:32310553
23. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589-94. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25725>
24. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, *et al.* The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020;18(3):360-2. DOI:
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2020.03.010>
25. Seah I, Anderson D, Zheng Kang A, Wang L, Rao P, Young BE, *et al.* Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19) Patients. Ophthalmology. 2020;127(7):977-9. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30311-0](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30311-0)
26. Salducci M, La Torre G. COVID-19 emergency in the cruise's ship: a case report of conjunctivitis. Clin Ter. 2020 May- Jun;171(3):e189-e191. DOI: <https://dx.doi.org/10.7417/CT.2020.2212>
27. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, *et al.* SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. Ann Intern Med. 2020;173(3):242-3. DOI: <https://dx.doi.org/10.7326/M20-1176>
28. Yan A. Chinese expert who came down with Wuhan coronavirus after saying it was controllable thinks he was infected through his eyes China: South China Morning Post. [publicado 23/01/2020] [acceso 22/04/2020]. Disponible en: <https://www.scmp.com/news/china/article/3047394/chinese-expert-who-came-down-wuhan-coronavirus-after-saying-it-was>
29. Gangaputra SS, Patel SN. Ocular Symptoms among Nonhospitalized Patients Who Underwent COVID-19 Testing. Ophthalmology. 2020;S0161-6420(20)30574-1. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.037>
30. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Zelyas N, Damji KF, Solarte C, *et al.* Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Can J Ophthalmol. 2020;55(4):e125-e129. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(20\)30305-7/](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(20)30305-7/)
31. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically-proven protease inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-80. e8. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
32. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by

TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88(2):1293-307. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1128/JVI.02202-13>

33. White AJ, Cheruvu SC, Sarris M, Liyanage SS, Lumbers E, Chui J, *et al.* Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(1):59-66. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1177/1470320314549791>

34. Napoli PE, Nioi M, Mangoni L, Gentile P, Braghiroli M, d'Aloja E, *et al.* Fourier-Domain OCT Imaging of the Ocular Surface and Tear Film Dynamics: A Review of the State of the Art and an Integrative Model of the Tear Behavior During the Inter-Blink Period and Visual Fixation. *J Clin Med.* 2020;9(3):668. DOI:

<https://dx.doi.org/10.3390/jcm9030668>

35. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020;18(4):537-44. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2020.06.007>

36. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Rachel Q, Litvinukova M, *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020 April. [acceso 22/04/2020];26(5):681-7. Disponible en:

<http://www.nature.com/articles/s41591-020-0868-6>

37. 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(6):552-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25728>

38. American Academy of Ophthalmology Important coronavirus updates for ophthalmologists. 2020 [acceso 22/04/2020]. Disponible en:

<http://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context>

39. Gegúndez Fernández JA, Zarranz Ventura J, Garay-Aramburu G, Muñoz Negrete FJ, Mendicute del Barrio J, Pablo Júlvez L, *et al.* Recomendaciones para la atención oftalmológica durante el estado de alarma por la pandemia

de enfermedad por coronavirus COVID-19. Arch Soc Esp Oftalmol. 2020;95:300-10.

40. Recomendaciones para la atención a pacientes oftalmológicos en relación con emergencia COVID-19. 2020 Mayo [acceso 22/04/2020]. Disponible en:

http://www.sefh.es/fichadjuntos/Sociedadesconjuntodef.6_4_2020.pdf.pdf

41. The American Academy of Ophthalmology. Recommendations for urgent and nonurgent patient care. [acceso 22/04/2020]. Disponible en:

<https://www.aao.org/headline/new-recommendations-urgent-nonurgent-patient-care>

42. Consejo Argentino de Oftalmología. COVID-19: Acciones de vigilancia y prevención recomendadas para instituciones y servicios de Oftalmología. [publicado 16/03/2020]. [acceso 22/04/2020]. Disponible en:

<http://oftalmologos.org.ar/noticias/885-covid-19-acciones-de-vigilancia-y-prevencion-recomendadas-para-instituciones-y-servicios-de-oftalmologia>

43. Vargas Peirano M, Navarrete P, Díaz T, Iglesias G, Hoehmann M. Care of ophthalmological patients during the COVID-19 pandemic: A rapid scoping review. Atención de pacientes oftalmológicos durante la pandemia COVID-19: revisión panorámica rápida. Medwave. 2020;20(4):e7902. DOI:

<https://dx.doi.org/10.5867/medwave.2020.04.7902>

44. Royal College of Ophthalmologists. COVID-19 clinical guidance for ophthalmologists. [acceso 22/04/2020]. Disponible en:

<http://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2020/03/RCOphth-Management-of-Ophthalmology-Services-during-the-Covid-pandemic-280320.pdf>

45. Sociedad Mexicana de Oftalmología. Recopilación de las recomendaciones para el manejo de pacientes que requieren atención oftalmológica durante la pandemia de SARS-CoV-2. 2020. [acceso 22/04/2020]. Disponible en:

<http://smo.org.mx/archivos/documentos/2020/Recomendaciones%20COVID-19%20SMO.pdf>

46. Lam DSC, Wong RLM, Lai KHW, et al. COVID-19: Special Precautions in Ophthalmic Practice and FAQs on Personal Protection and Mask Selection. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2020;9(2):67-77. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/APO.0000000000000280>
47. Veritti D, Sarao V, Bandello F, Lanzetta P. Infection control measures in ophthalmology during the COVID-19 outbreak: A narrative review from an early experience in Italy. Eur J Ophthalmol. 2020;30(4):621-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.1177/1120672120927865>
48. Ministerio de Salud Pública: Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: http://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuaci%c3%b3n-Nacional-para-la-COVID-19_versi%c3%b3n-1.4_mayo-2020.pdf
49. Reed G. In this kind of situation, health as a public good once again becomes paramount, Jeanette Vega MD PhD Member, Global Preparedness Monitoring Board; Chief Medical and Innovation Officer, Red de Salud UC-Christus, Chile. MEDICC Rev. 2020 Apr;22(2):19-20. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: <http://mediccreview.org/in-this-kind-of-situation-health-as-a-public-good-once-again-becomes-paramount>
50. Baird C. Much more visible now are the inequities that have always existed in our system and much clearer the need for stronger state intervention, Armando De Negri Filho MD PhD Collaborating Researcher, UN Research Institute for Social Development; Executive Committee, World Social Forum on Health and Social Security, Brazil. MEDICC Rev. 2020 Apr;22(2):28-30. [acceso 22/04/2020]. Disponible en: <https://mediccreview.org/much-more-visible-now-are-the-inequalities-that-have-always-existed-in-our-system-and-much-clearer-the-need-for-stronger-state-intervention>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Yairan Negrín Cáceres: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, visualización, redacción del borrador original y redacción, revisión y edición final.

Ledisleydy Cárdenas Monzón: Análisis formal, investigación, metodología, visualización y redacción del borrador original.

Carlos Eddy Lima León: Supervisión, validación, redacción, revisión y edición final.