



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

TÍTULO

**POSITIVIDAD DE RT-PCR DE HISOPADO CONJUNTIVAL EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2.**

TESIS

OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. AMÍN VELA MARTÍNEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DR. ARTURO CARRASCO QUIROZ

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



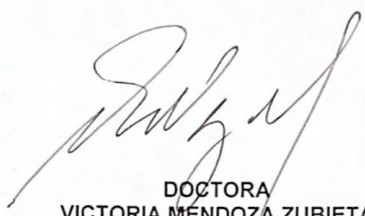
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

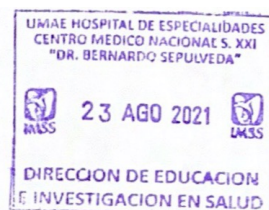
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**POSITIVIDAD DE RT-PCR DE HISOPADO CONJUNTIVAL EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SARS-COV-2.**



**DOCTORA
VICTORIA MÉNDOZA ZUBIETA**

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DOCTOR
PEDRO IVÁN GONZÁLEZ CAMARENA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OFTALMOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DOCTOR
DR. ARTURO CARRASCO QUIROZ**

TUTOR PRINCIPAL JEFE DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN CON DICTAMEN DE APROBADO

3/12/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 03 de diciembre de 2020

Dr. Arturo Carrasco Quiroz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Positividad de RT-PCR de hisopado conjuntival en pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-292

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

SARS-CoV-2.

AUTORES

Amín Vela Martínez

Especialidad: Residente de Oftalmología
Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades CMNSXXI
Servicio de Oftalmología
Teléfono: (55) 56276900
Correo: aminvela92@gmail.com

Arturo Carrasco Quiroz, *Tutor principal*

Especialidad: Cirujano oftalmólogo, subespecialidad
córnea y cirugía refractiva.
Maestro en Ciencias Médicas
Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades CMNSXXI
Servicio de Oftalmología
Clínica de Trasplante Corneal
Teléfono: (55) 43547626
Correo: arturocarrascoquiroz@yahoo.com

Gamaliel Benítez Arvizu, *coautor*

Especialidad: Patología Clínica, Maestro en Ciencias
Médicas, Doctor en Medicina
Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades CMNSXXI
Director de Banco de Sangre CMN SXXI
Teléfono: (55) 56276900 Ext.21801
Correo: gamaliel.benitez@imss.gob.mx

Juan Carlos Anda Garay, coautor

Especialidad: Médico Internista, Maestro en Ciencias de la Salud

Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades CMNSXXI
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades CMNSXXI

Teléfono: (55) 56276900
Correo: juan.andag@imss.gob.mx

Castillo Mercado Isabel, coautor

Especialidad: Patología clínica, maestra en administración en servicios de salud

Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades CMNSXXI
Jefe del Servicio de Laboratorio clínico
Hospital de Especialidades CMNSXXI

Teléfono: (55) 56276900
Correo: Isabel.castillome@imss.gob.mx

Vital Arriaga Luz Cristina, coautor

Especialidad: Patología clínica
Adscripción: Jefatura de laboratorio clínico.
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades CMNSXXI
Teléfono: (55) 56276900
Correo: luz.vital@imss.gob.mx

Julio Cesar Martínez, coautor

Especialidad: Químico Farmacobiólogo, especialista en bioquímica clínica, maestro en administración de sistemas de salud
Adscripción: Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades CMNSXXI
Banco de Sangre CMN SXXI
Teléfono: (55) 56276900
Correo: julio.martineza@imss.gob.mx

Alejandro Blanco D´Mendieta, coautor

Especialidad: Cirujano oftalmólogo, subespecialidad Órbita, Párpados y Vías lagrimales
Adscripción: Jefatura Servicio Oftalmología
Segmento Posterior
Hospital de Especialidades CMNSXXI
IMSS
Teléfono: (55) 56276900
Correo: julio.blanco@imss.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Estoy infinitamente agradecido con Dios por las bendiciones que me ha dado. Agradezco la confianza que el Dr. Arturo Carrasco Quiroz depositó en mí al darme la oportunidad de llevar a cabo este grandioso proyecto de investigación. Le doy gracias al Dr. Gamaliel Benítez Arvizu, a la Dra. Luz Cristina Vital Arriaga y a Julio César Martínez por su valiosa aportación en la gestión de este protocolo. Gracias a su colaboración, este trabajo logró concretarse. Aspiro a desarrollar el profesionalismo y compromiso que todos ellos poseen.

DEDICATORIA

Presento este trabajo de investigación como el fruto de muchos años de esfuerzo. Es dedicado a mis padres y a mis hermanas quienes siempre estuvieron presentes durante la elaboración de este proyecto, motivándome y dándome todo el apoyo necesario. Gracias por su amor y por su confianza.

TABLA DE CONTENIDO

TEMA	PÁGINA
Abreviaturas	9
Resumen	10
Marco Teórico	12
Justificación	24
Planteamiento del Problema	25
Pregunta de Investigación	26
Hipótesis	27
Objetivos	28
Pacientes y Métodos	29
Variables	31
Descripción General del Estudio	33
Análisis Estadístico	37
Apartado de Aspectos Éticos	37
Factibilidad	38
Cronograma de actividades	39
Resultados	40
Discusión	41
Conclusiones	44
Anexos	45
Bibliografía	50

ABREVIATURAS

RT-PCR:	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción inversa
MERS:	Enfermedad Respiratoria del Medio Oriente
SARS:	Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SARS-CoV-2:	Coronavirus tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SPs:	Proteínas estructurales
NSPs:	Proteínas no estructurales
HECMNSXXI:	Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
IMSS:	Instituto Mexicano del Seguro Social
CoVs:	Coronavirus
RdRP:RNA	RNA-Polimerasa dependiente de RNA
N:RNA	Nucleocápside del RNA
E:RNA	Envoltura del RNA

RESÚMEN

Positividad de RT-PCR de hisopado conjuntival en pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2.

Introducción: El SARS-CoV-2 es un coronavirus causante de la enfermedad infecciosa COVID-19 y responsable de la pandemia actual que ha afectado cerca de 40 millones de personas en el mundo y ha causado la muerte de más de 80,000 personas en México. Aunque se identifica como una patología sistémica con afectación principalmente pulmonar, múltiples publicaciones internacionales presentan a la mucosa conjuntival como un posible blanco infeccioso y una vía alterna de contagio. Si bien aún no se conoce completamente el papel que juega la mucosa conjuntival en la transmisión, diagnóstico y clínica de la enfermedad, es de gran interés conocer si existe presencia viral en este tejido para proporcionar información valiosa para el campo de la oftalmología sobre prevención de contagios.

Objetivos: Determinar el porcentaje de muestras de hisopado conjuntival que presentan positividad en el RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes con reciente diagnóstico positivo por RT-PCR para SARS-CoV-2 en hisopado faríngeo en la UMAE HE CMN SXXI.

Pacientes Y Métodos: Se realizó un estudio transversal, descriptivo, prospectivo y observacional. Se analizaron a 50 pacientes positivos para SARS-CoV-2 con un total de 100 ojos mediante la realización de RT-PCR de hisopado conjuntival.

Factibilidad: La UMAE HE CMNSXXI cuenta con todos los recursos necesarios para el procesamiento de muestras, así como los equipos de protección personal.

Experiencia del grupo: El grupo de investigadores tiene amplia experiencia en SARS-COV-2 así como de diferentes proyectos de investigación y pruebas de laboratorio.

Resultados: Veinticinco casos comunes y veinticinco casos severos de pacientes con Neumonía Atípica por SARS-CoV-2 fueron registrados. Cien muestras en total de hisopado conjuntival fueron tomadas en 50 pacientes (2 muestras en cada paciente, una en cada ojo). Siete pacientes (14%) resultaron positivos en la RT-PCR (4 pacientes de los casos severos y 3 pacientes de los casos comunes). Cinco de ellos presentaban conjuntivitis. Las Ochenta y seis muestras de los 43 pacientes restantes resultaron negativas.

Conclusiones: La presencia del virus SARS-CoV-2 en mucosa conjuntival puede ser detectada en pacientes con diagnóstico de Neumonía Atípica por SARS-CoV-2 en el 14% de los casos dentro de 32 horas en promedio posteriores al diagnóstico.

Palabras Clave: *RT-PCR, SARS-CoV-2, COVID-19, Hisopado Conjuntival.*

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Los *Orthocoronavirinae*, comúnmente conocidos como coronavirus (CoVs), son una subfamilia de virus ARN monocatenarios o no segmentados, de sentido positivo, pertenecientes a la familia Coronaviridae y al orden Nidovirales (1, 2).

Son el grupo más grande conocido de virus ARN y se dividen en cuatro géneros: α -CoVs, β -CoVs, γ -CoVs y δ -CoVs (3). Los dos primeros géneros son conocidos por afectar a mamíferos, incluidos humanos, y los otros dos por infectar a aves y a otros mamíferos pequeños (3).

Hasta el momento, se han identificado solo siete tipos coronavirus que pueden infectar a nuestra especie y causar enfermedades respiratorias. Cuatro de estos son CoVs humanos (HCoVs) que ocasionan enfermedades de vías respiratorias altas autolimitadas y los tres restantes: MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-Cov-2, pueden afectar también el tracto respiratorio bajo y producir Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) (3).

Estructura del Coronavirus y Huésped

El nombre del coronavirus proviene del latín *corona* y hace referencia a la apariencia de la superficie del envoltorio viral, con pequeñas proyecciones que asemejan a los picos de una corona (4).

El virus es ARN monocatenario de sentido positivo posee un genoma de alrededor de 30 kilonucleótidos de largo que codifica tanto proteínas estructurales (SPs) como no

SARS-CoV-2.

estructurales (NSPs). Todos los CoVs conocidos presentan una estructura similar compuesta por 4 proteínas estructurales: spike (S), membrana (M), envoltorio (E) y nucleocápside (N) (2).

Mientras que las funciones exactas de las proteínas no estructurales se desconocen y siguen en estudio, se conoce que las SPs juegan un papel importante en la infección de la célula hospedera y su posterior replicación viral. La proteína-S es responsable de la fijación a los receptores de membrana de la célula huésped, la proteína-M ayuda a darle forma a las partículas del virión y unirlas a la nucleocápside, la proteína-E se encarga del ensamblaje y liberación de partículas; mientras que la proteína-N interviene en la unión del genoma viral con el complejo de replicación-transcripción celular para su propia replicación (4).

Los CoVs pueden afectar a un amplio rango de aves y mamíferos, incluyendo perros, gatos, murciélagos, camellos, civetas e incluso se ha encontrado en mamíferos grandes como ballenas beluga (4, 5).

Diversos estudios han demostrado la relativa facilidad con la que el coronavirus puede mutar su contenido genético permitiendo la transmisión entre especies animales y su dispersión en grandes áreas geográficas debido a la capacidad de volar de aves y murciélagos, dos hospederos importantes (2).

Así mismo, la reciente explosión demográfica y la invasión de la mancha urbana a las áreas silvestres, aunado al consumo de diversas especies salvajes, ha desencadenado la transmisión de coronavirus a los humanos, convirtiéndolos en patógenos zoonóticos importantes (2).

Historia

En la década de 1960 se descubrieron los dos primeros tipos de coronavirus que afectan a los humanos: HCoV-229E y HCoV-OC43, ambos de transmisión común y causantes de infección de tracto respiratorio alto auto limitado. Solo identificándose problemas sanitarios más serios en pacientes inmunocomprometidos o en los extremos de la vida (3).

Sin embargo, en noviembre de 2002, se identifica un brote de neumonía atípica en la provincia china de Guangdong, supuestamente ocasionado por un nuevo coronavirus y relacionado a cuidadores de aves. La enfermedad produjo un síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y se extendió rápidamente por Beijín, Hong Kong, Vietnam, Singapur y Canadá en marzo de 2003. La enfermedad resultó altamente contagiosa mediante aerosoles respiratorios y heces, pero poco infecciosa durante el periodo de incubación (3-5 días, dentro de los 16 días que dura la infección). Esta característica permitió que sólo se reportaran 8,096 casos con 774 muertes alrededor del mundo (3,6).

En 2012, otro brote de neumonía atípica por coronavirus se identificó en Arabia Saudita relacionado a trabajadores de camellos. Se logró aislar el sexto virus que afecta a humanos y se denominó MERS-CoV al virus y Síndrome Respiratorio de Medio Oriente a la enfermedad. La mayoría de los pacientes infectados presentaron sintomatología grave, registrándose 2,494 casos con una mortalidad entre el 34.4% y 37% (1, 6). Entre las características principales del MERS se identificaron una carga viral baja en fluidos y pocos portadores asintomáticos (3,6).

SARS-CoV-2.**SARS-CoV-2****Antecedentes**

Entre el 18 y 29 de diciembre de 2019, en el Hospital Central de Wuhan, provincia de Hubei, China, cinco pacientes fueron ingresados a hospitalización con diagnóstico inicial de neumonía atípica de origen a determinar, de los cuales uno falleció (7).

El 30 de diciembre, el Dr. Li Wenliang, oftalmólogo de 34 años de dicho hospital, alertó a un grupo local de médicos sobre siete casos de Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS), ocasionados por un nuevo tipo de coronavirus aún no identificado, relacionados al mercado Huanan de mariscos y animales silvestres (8).

El 2 de enero de 2020, 41 pacientes fueron identificados como portadores del nuevo coronavirus (7) y el 6 de enero, la CDC con sede en China anuncia una respuesta nacional de emergencia nivel 2 (5).

El 7 de enero de 2020 es aislado el nuevo coronavirus e identificado como el agente causal de la enfermedad (5) y el 10 de enero de 2020, el gobierno chino publica la secuencia genética del SARS-CoV-2 (5). El nuevo coronavirus resultó compartir las características típicas de la familia *coronaviridae*, con un diámetro entre 60 y 140 nm y un genoma de alrededor de 29.8 kilonucleótidos. Los análisis de las secuencias genéticas del virus en diferentes pacientes se mostraron bastante conservadas, sugiriendo que el virus humano evolucionó recientemente. Así mismo presentó similitudes a algunos coronavirus de murciélagos por lo que se postuló a este animal como la fuente primaria (5,9).

SARS-CoV-2.

Para enero 22 de 2020, se habían reportado 571 casos y 17 muertes distribuidos en 25 provincias chinas (7). El 30 de enero, 7734 casos habían sido confirmados en China y 90 casos en otros países incluyendo Taiwán, Tailandia, Vietnam, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Camboya, Japón, Corea, Estados Unidos, India, Australia, Canadá, Francia y Alemania (7). Ese mismo día, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró emergencia sanitaria internacional y el 11 de febrero de 2020 la enfermedad ocasionada por el SARS-CoV-2 fue nombrada COVID-19 por la misma organización (5,7).

En México, el 28 de febrero de 2020 se registró el primer caso positivo mientras que a nivel mundial se reportaban 83,652 casos confirmados, 2,858 defunciones y una tasa de letalidad global del 3.41% (10).

Al 29 de septiembre de 2020, se reportaban a nivel mundial 33,249,563 casos confirmados (222,748 casos nuevos) de SARSCoV-2 y 1,000,040 defunciones (3,694 nuevas defunciones), en 215 países, territorios o áreas; con una tasa de letalidad global del 3%. En México a finales de septiembre de 2020 se registraron 738, 163 casos y 77, 163 defunciones. La distribución por sexo corresponde a 52% hombres con una edad promedio de 43 años (11).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de COVID-19 aparecen después del periodo de incubación de aproximadamente 5.2 días. El periodo entre el inicio de los síntomas y la muerte varia de los 6 a los 41 días, con promedio de 14 días (7).

Las manifestaciones clínicas más comunes al inicio de la enfermedad son fiebre, tos no productiva, fatiga y disnea (1,5,7). Otros signos y síntomas menos comunes son expectoración, cefalea, rinorrea, odinofagia, dolor de pecho, mialgias, hemoptisis, náusea, vómito, diarrea, confusión y anorexia (5,7,9).

Dentro de los estudios de gabinete podemos encontrar una neumonía bilateral en el 75% de los casos y unilateral en 25%. Del total de pacientes infectados, el 14% presentará patrón de vidrio deslustrado en la radiografía de tórax.

Otros hallazgos importantes son aumento de citocinas pro inflamatorias en plasma incluyendo IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, IFN γ , TNF α , VEGF, leucopenia, aumento del volumen de sedimentación globular, Proteína C reactiva y Dimero-D (1,7,9).

Las causas de muerte, aunque aún continúan en estudio, se sospechan producto de una respuesta inflamatoria endotelial sistémica exagerada, la infección y fibrosis pulmonar resultante y más recientemente por alteraciones en la coagulación con producción de microtrombos (7,9,19,20).

Transmisión

La transmisión ocurre de persona a persona mediante vía directa por contacto o por aerosoles respiratorios esparcidos mediante estornudos o tos (1,7). No existe evidencia de transmisión vertical durante el embarazo sin embargo se desconoce si puede haber transmisión durante el parto vaginal (7).

El primer paso de la infección consiste en la unión de las proteínas-S del coronavirus a los receptores expresados en la membrana de las células hospederas y la fusión con ésta. Se ha observado que las células epiteliales pulmonares son el blanco primario del virus y el receptor identificado es el de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (7).

Así mismo, la alta contagiosidad del SARS CoV-2 en comparación con el SARS-CoV se puede explicar por una afinidad de 10 a 20 veces mayor de las proteínas-S hacia el receptor ACE2 en el nuevo coronavirus (5).

De esta manera, se ha calculado que el número básico reproductivo (R_0) del SARS CoV-2 es de 2.2, es decir que una persona con la enfermedad infecta en promedio a 2.2 personas, sin embargo, otros estudios estiman que el R_0 puede elevarse hasta 4.7 o 6.6 (5).

Transmisión por vía ocular

Anatómicamente, la mucosa conjuntival esta potencialmente expuesta a aerosoles infectantes y fómites durante contacto cercano con pacientes infectados por SARS-CoV-2. Otros virus como el adenovirus o influenza H7 frecuentemente causan cuadros de queratoconjuntivitis y son obtenidos mediante esta vía (15). De igual manera, se ha postulado la posibilidad de la transmisión del virus mediante secreciones oculares hacia el conducto nasolagrimal y finalmente ocasionar inoculación en la vía respiratoria (12-15), sin embargo, el rol de los ojos en la transmisión del SARS-CoV-2 continúa estando en investigación (12,13,14).

En 2004, algunas investigaciones demostraron la presencia de ácidos nucleicos virales en lágrimas y conjuntiva de pacientes con SARS-CoV (12). Considerando que el cromosoma de este y el SARS-CoV-2 tienen 82% de similitud, así como la presencia de receptores ACE2 en la superficie ocular (14) y los diversos reportes de caso que indican contagios a través de membranas mucosas incluyendo la conjuntiva, se ha especulado el riesgo de transmisión por estas vías (12).

Xia y cols, encontraron que de 30 pacientes con COVID-19 que examinaron, sólo uno presentó ácidos nucleicos virales en lágrima, asociado a conjuntivitis (12).

Así mismo, Zhang y colaboradores, en un estudio con 72 pacientes positivos para SARS-CoV-2, dos presentaron conjuntivitis, de los cuales sólo en uno se encontraron fragmentos de ARN viral en secreciones oculares (13).

Otros estudios han tenido resultados similares confirmando la presencia de SARS-CoV-2 en lágrima o en tejido conjuntival (14), sin embargo, la transmisión del virus por vía ocular continúa siendo incierta (12-14).

Los resultados de las pruebas en la superficie ocular pueden verse influenciados por la carga viral baja en etapas avanzadas de la enfermedad, el tiempo de espera entre la toma de la muestra y el análisis y el método diagnóstico, por lo que se necesitan más estudios con muestras más grandes para determinar con seguridad si la vía ocular representa en realidad una ruta de transmisión importante (14).

No obstante, por lo pronto, se deben continuar con las medidas de protección ocular recomendadas por las guías internacionales (1,13,14,15).

Evidencias de afectación ocular por SARS-CoV-2

Los ojos rara vez son afectados en infecciones por coronavirus. En 2004 tras el brote de SARS-CoV, un nuevo coronavirus humano fue identificado, el HCoV-NL63.

El virus fue aislado por primera vez en un niño de 7 meses de edad con cuadro clínico de bronquiolitis y conjuntivitis (4). Otros estudios sobre el mismo virus, encontraron que el 17% de los pacientes estudiados presentaron un cuadro de conjuntivitis (4).

De igual manera, otros estudios, aunque encontraron fragmentos de ácidos nucleicos en secreciones oculares en pacientes con SARS-CoV, no se reportaron casos de infecciones oculares relacionadas a este virus (4,15).

SARS-CoV-2.

En la presente epidemia por SARS-CoV-2, se han reportado casos anecdóticos de infecciones oculares como primer síntoma de la enfermedad 3 a 5 días previos a desarrollar síntomas respiratorios, principalmente en profesionales de la salud (4,14,15).

El 22 de enero de 2020, el Dr. Wang, neumólogo chino miembro del panel de expertos que inspeccionaron el epicentro de contagios en Wuhan, durante la supervisión de los hospitales, presentó un cuadro de conjuntivitis y días posteriores resultó positivo para el virus. El hecho de que, en el momento de la inspección, el personal contaba solo con respiradores N95 y protección corporal, alertó a las autoridades chinas y se implementó el uso de protección ocular (14-15).

Otros casos similares han sido reportados en la literatura acerca de contagios en profesionales de la salud que únicamente utilizaron protección respiratoria y no ocular (14).

Al momento, solo se han reportado 5 casos de conjuntivitis con prueba de RT-PCR positiva en lágrima o secreciones conjuntivales y las manifestaciones oculares de COVID-19 se consideran raras (16).

Algunos autores postulan que, aunque hay evidencia de afectación ocular por SARS-CoV-2, los casos son raros debido a que la expresión de los receptores para ACE2 es mucho menor en la conjuntiva que en otros tejidos como el epitelio pulmonar o renal. Así mismo, la afinidad del virus al receptor conjuntival es menor debido a la acción de la lactoferrina y la IgA presentes en la lágrima (16).

No obstante, se han detectado receptores ACE2 en retina, y en el epitelio pigmentario de la retina, por lo que más estudios deberán realizarse (17).

Chen y cols, presentaron un reporte de caso de un paciente de 30 años con evidencia de conjuntivitis folicular bilateral con prueba positiva para SARS-Cov-2 en secreción conjuntival, 13 días posteriores al inicio de los síntomas respiratorios. Las características clínicas encontradas fueron visión borrosa bilateral, sensación de cuerpo extraño, inyección conjuntival, lagrimeo y folículos conjuntivales palpebrales, esto asociado a nódulos linfáticos pre auriculares palpables (17).

Se realizaron tomas de muestra de ARN viral en secreción conjuntival en los días 13, 14, 17 y 19 de la infección, evidenciando el decremento de los niveles de ARN viral hasta su desaparición el día 19. Fue tratado con ribavirina ocular tópica y los síntomas desaparecieron a los 6 días de tratamiento (17).

De acuerdo con diversos estudios, la incidencia de infecciones oculares por SARS-CoV-2 es extremadamente baja en la población general, sin embargo, representa una vía de transmisión potencial en el personal de salud. Por lo tanto, el uso de protección ocular debe ser de uso generalizado por todos los profesionales que atienden pacientes con COVID o en áreas potencialmente expuestas (15-19).

Así mismo, se considera que, durante la pandemia, pacientes con alteraciones oculares, principalmente conjuntivitis, y con riesgo de exposición se debe descartar la presencia de infección por SARS-CoV-2 y actuar en consecuencia (15-19).

SARS-CoV-2.

Considerando la presencia del SARS-CoV-2 en fluidos corporales, incluyendo las secreciones conjuntivales es de gran interés conocer si existe presencia viral en estos fluidos, para determinar con exactitud si puede ser una vía de transmisión de SARS-CoV-2 y así reducir la diseminación del COVID-19.

JUSTIFICACIÓN

Es de gran interés conocer la presencia de este nuevo virus en la superficie ocular conjuntival de pacientes infectados con SARS-CoV-2, y proveer evidencia para lograr un mayor entendimiento sobre las rutas de transmisión de esta enfermedad debido a la gran exposición del oftalmólogo en su práctica clínica diaria. Con esto en mente, y tomando en cuenta el contacto directo que tiene el oftalmólogo con secreciones oculares durante la exploración clínica, así como durante procedimientos quirúrgicos, es imprescindible determinar la presencia de este microorganismo en mucosa conjuntival.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sabemos que la ruta de transmisión principal del SARS-CoV-2 es por aerosoles y gotas de flügge, entrando a través de las vías respiratorias, sin embargo, la superficie ocular además de ser una zona expuesta, puede ser considerada como una ruta alterna de contagio entre las personas. Debido a lo anterior consideramos importante determinar la presencia viral en la mucosa conjuntival.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué porcentaje de muestras de hisopado conjuntival presentan positividad en el RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes con reciente diagnóstico positivo por RT-PCR para SARS-CoV-2 en hisopado faríngeo en la UMAE HE CMN SXXI?

HIPÓTESIS

El porcentaje de muestras de hisopado conjuntival que presentan positividad en el RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes con reciente diagnóstico positivo por RT-PCR para SARS-CoV-2 en hisopado faríngeo en la UMAE HE CMN SXXI será alrededor de un 15%. (12)

SARS-CoV-2.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el porcentaje de muestras de hisopado conjuntival que presentan positividad en el RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes con reciente diagnóstico positivo por RT-PCR para SARS-CoV-2 en hisopado faríngeo en la UMAE HE CMN SXXI.

OBJETIVO SECUNDARIO

En los pacientes positivos por hisopado conjuntival en el RT-PCR para SARS-CoV-2 en y con diagnóstico positivo por RT-PCR para SARS-CoV-2 en hisopado faríngeo:

- Determinar el porcentaje detectado por la RNA-Polimerasa dependiente de RNA (RdRNA)
- Determinar el porcentaje detectado por la Nucleocápside del RNA (N:RNA)
- Determinar el porcentaje detectado por la Envoltura del RNA (E:RNA)
- Determinar el porcentaje de positividad RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes con conjuntivitis clínica durante el hisopado conjuntival.

PACIENTES Y MÉTODOS

Características del estudio:

- Diseño: Estudio de una cohorte
- Por maniobra del investigador: Observacional
- Por el número de mediciones: Transversal
- Por el número de grupos: Descriptivo
- Por la dirección: Prospectivo

Marco poblacional:

- Lugar: UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, Bloque A (Internamiento COVID), Ciudad de México. Banco Central de Sangre CMNSXXI
- Población en estudio: mayores de 18 años internados en el área COVID del HE CMN SXXI con prueba diagnóstica positiva reciente por hisopado faríngeo para SARS-CoV-2 de menos de 24 horas.
- Período de Estudio: Del 15 noviembre al 31 diciembre 2020.
- Tipo de Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión

- Se incluyeron para este estudio únicamente a pacientes internados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 15 de noviembre 2020 a 31 de diciembre 2020 con prueba positiva de PCR para SARS-CoV-2 por hisopado faríngeo de menos de 24 horas de positividad.
- Edad mayor de 18 años
- Se incluyeron pacientes de ambos sexos
- Se incluyeron pacientes que acepten su participación (firma del consentimiento informado)

Criterios de Exclusión

- Casos sospechosos de SARS-Cov-2 sin realización de RT-PCR viral
- Pacientes con prueba pendiente
- Reporte de muestra insuficiente

Criterios de Eliminación

- Pacientes que expresen que no deseen participar en el estudio a pesar de la toma de hisopado conjuntival

Tamaño de la Muestra:

Se realizó el estudio con 50 pacientes (100 ojos en total) positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR de hisopado nasofaríngeo; internados en el área COVID del HE CMNSXXI del 15 de noviembre al 31 de diciembre 2020.

VARIABLES

- Sexo
- Edad
- Días desde la prueba positiva y toma de la muestra conjuntival (< 24 horas)
- Fecha de toma del exudado faríngeo
- Presencia de ojo rojo (conjuntivitis)
- Determinar el porcentaje detectado por la RNA-Polimerasa dependiente de RNA (RdRP:RNA)
- Determinar el porcentaje detectado por la Nucleocápside del RNA (N:RNA)
- Determinar el porcentaje detectado por la Envoltura del RNA (E:RNA)

SARS-CoV-2.

VARIABLES					
Variable	Escala de medición	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
RT-PCR del SARS-CoV-2 De muestra conjuntival	Cualitativa dicotómica	Independiente	Técnica molecular para la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) (25)	Detección y amplificación de ácidos nucleicos, de material genético, ARN, del SARS-CoV-2 en distintas muestras biológicas y clínicas	1=Detectado 2=No detectado
SEXO	Cualitativa nominal	Descriptor	Condición orgánica, masculina o femenina. (26)	Genero reportado en el expediente clínico al momento del hisopado	Masculino Femenino
EDAD	Cuantitativa continua	Descriptor	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. (27)	Años registrados en el expediente al momento del hisopado	18-99
DIAS DESDE LA PRUEBA POSITIVA Y TOMA DE MUESTRA CONJUNTIVAL	Cuantitativa continua	Independiente	Tiempo transcurrido desde la obtención del resultado positivo en hisopado faríngeo y la realización del hisopado conjuntival.	Días reportados en el expediente ...	1-2
OJO ROJO	Cualitativa nominal	Independiente	Sígnico clínico que indica el enrojecimiento de la porción anterior del ojo. (28)	Mediante observación macroscópica y con lámpara de bolsillo la presencia de hiperemia conjuntival.	Presente/ausente
RdRP:RNA	Cualitativa nominal	Independiente	RNA-Polimerasa dependiente de RNA (29)	El reporte de resultados de hisopado conjuntival categorizado	Positivo negativo

SARS-CoV-2.

				como Rd:RNA	
N:RNA		Independiente	Nucleocápside del RNA (29)	El reporte de resultados de hisopado conjuntival categorizado como N:RNA	Positivo negativo
E:RNA		Independiente	Envoltura del RNA (29)	El reporte de resultados de hisopado conjuntival categorizado como E:RNA	Positivo negativo

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del protocolo por el Comité Local de Investigación se solicitó información en laboratorio central de los pacientes positivos de menos de 24 horas de diagnóstico, que estuvieran internados en el área COVID del Hospital de Especialidades CMNSXXI. Se ingresó al área COVID del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con equipo de protección personal completo, y con medios de preservación viral en una hielera. Se recolectaron los datos de la Población elegible positiva hospitalizada en el CMN SXXI con reciente infección por SARS-CoV-2.

Toma de Muestra

Durante septiembre 2020 a diciembre 2020, se procedió a la toma de muestra de 50 pacientes mediante hisopado conjuntival en fondo de saco inferior en ambos ojos (100 ojos). Esto sin aplicar anestesia tópica ni lubricantes. Las muestras tomadas se depositaron en los medios de preservación viral (compuesto por Hanks' Balanced Salt

SARS-CoV-2.

Solution with Calcium and Magesium, Amphotericin B, Penicilin-Stroptomycin, Dextrose and Phenol Red) cortando el extremo distal del hisopo con el fin de cerrar herméticamente el tubo con el medio de preservación viral para su posterior envío al Banco Central de Sangre para su procesamiento. Al momento de la salida del área COVID, una tercera persona externa al área COVID recibió las muestras desinfectando la bolsa sellada en la cual se depositaron las muestras tomadas y se transportaron en una hielera que no estuvo en contacto con pacientes infectados ni expuesta dentro del área COVID. Se rotularon con el nombre completo del paciente las muestras de cada ojo tomado. En todo momento se contó con equipo de protección personal durante la toma de muestra y durante el transporte del material recolectado.

Cada muestra fue refrigerada a una temperatura de +2 a +4°C durante 12 a 18 horas.

Posteriormente, las muestras fueron enviadas para su análisis al laboratorio del Banco de Sangre en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”.

Se recibieron las muestras en la planta baja del Banco de Sangre quien el químico responsable las recolectó y nos proporcionó un número de folio para identificación de la muestra.

Análisis de la Muestras

Se realizó RT-PCR a cada una de las muestras de hisopado conjuntival usando el GeneFinder™ COVID-19 Plus RealAmp Kit.

El protocolo de análisis fue de la siguiente manera:

1. La muestra recolectada fue agitada por 20 segundos

SARS-CoV-2.

2. Se tomó con pipeta 1mL de la muestra y se colocó en un tubo de PCR Eppendorf™
3. Se realizó centrifugación del tubo a 12,000 r/min durante 5 minutos y 300 µL del líquido flotante fue pipeteado y agregado a un tubo de PCR. Posteriormente se agregaron 20 µL de proteinasa K y 6 µL de un agente asentador para extraer el ácido nucleico. La extracción fue completada en 20 minutos. Después, el ácido nucleico fue depositado en un nuevo tubo de Eppendorf™.
4. Se preparó una mezcla maestra de 15µL para cada reacción, mezclando 10µL de *COVID-19 Plus Reaction Mixture* con 5µL de *COVID-19 Plus Probe Mixture*.
5. Se colocó la mezcla maestra de 15µL en un tubo de PCR Eppendorf™.
6. Se agregaron 5µL del RNA extraído al tubo de PCR Eppendorf™, mezclando todos los componentes dando un total de 20µL de volumen.
7. Se cerró cada tubo cuidadosamente y se transfirieron al RT-PCR para realizar la amplificación.
8. Se corrió la reacción de PCR usando el ELITE InGenius®. Después de la centrifugación instantánea por 40 ciclos, se completó la PCR en 90 minutos; posteriormente checamos las curvas de amplificación para evaluar si los resultados fueron negativos o positivos.

Con el objetivo de evitar infección cruzada, se realizó cambio de guantes después de recolectar cada una de las muestras.

SARS-CoV-2.

Los resultados obtenidos se capturaron en la base de datos, que incluía todos los datos de los pacientes, así como los resultados de las pruebas de RT-PCR. Los datos fueron manejados de forma confidencial para el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas continuas se utilizaron promedios como medidas de tendencia central y desviación estándar como medidas de dispersión. Para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes y frecuencias simples.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Riesgo

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación el riesgo es mínimo

Beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

En esta investigación no hay beneficios directos para los participantes. El beneficio de la investigación es para la sociedad al conocer otras posibles rutas de transmisión del SARS-CoV-2 y la positividad o no en conjuntiva.

Riesgo del estudio para los participantes

El riesgo fue mínimo para la toma de muestra de secreción conjuntival ya que es por medio de un hisopado en fondo de saco conjuntival con nula posibilidad de daño a estructuras intraoculares y anexos además de que no causa molestias al paciente.

SARS-CoV-2.Balance riesgo-beneficio

A pesar de que la presente investigación es sin beneficio directo a los participantes, el riesgo fue mínimo y los beneficios a la sociedad fueron a través de la generación de conocimiento, por lo que el balance es favorable.

Forma de selección de los participantes

Se ingresaron al estudio todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el CMN SXXI con diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 que cumplieron con los criterios de inclusión durante el 15 noviembre 2020 al 31 diciembre 2020.

Forma en que se solicitará consentimiento informado

Dentro del área COVID se solicitó firma de consentimiento informado por medio del médico que entrará a realizar el hisopado conjuntival

Confidencialidad

La confidencialidad de la información de los participantes se garantizó en todo momento mediante el resguardo de la información de los pacientes, la cual fue únicamente conocida por el investigador.

FACTIBILIDADRecursos humanos:

Alumno, tutores, colaboradores

SARS-CoV-2.

Oftalmólogos médicos de base, residentes de oftalmología

Recursos materiales:

Hisopos, vial o transportador de muestra Laboratorio HLA de Banco de Sangre para el análisis de las muestras, el Hospital de Especialidades contó con los recursos materiales para la realización de este estudio además de que no se solicitó financiamiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Julio-octubre 2020	Octubre- noviembre 2020	Noviembre- diciembre 2020	Enero- febrero	Marzo- Abril
Revisión de la literatura	X	X	X		
Envío y autorización de protocolo		X			
Inclusión de pacientes al estudio (revisión y toma de laboratorios)			X	X	
Revisión de resultados			X	X	
Análisis estadístico			X	X	
Interpretación de resultados				X	
Elaboración de reporte final				X	X

RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes en total, 25 casos comunes y 25 casos severos con Neumonía Atípica por SARS-CoV-2, con una edad promedio de 59.12 años y una razón hombre/mujer de 1.3:1. Para el momento del hisopado conjuntival, el tiempo transcurrido entre el hisopado nasofaríngeo y el hisopado conjuntival fue de 32 horas en promedio.

Cien muestras de hisopado conjuntival fueron tomadas en total, dos muestras a cada paciente (una en cada ojo). 7 pacientes (14%) resultaron positivos en la RT-PCR (4 pacientes de los casos severos y 3 pacientes de los casos comunes). Cinco de ellos presentaban conjuntivitis. De los cuales 3 fallecieron (2 pacientes con caso severo y 1 paciente con caso común) de neumonía atípica por SARS-CoV-2 dentro de los 11 días posteriores al hisopado conjuntival. Las Ochenta y seis muestras de los 43 pacientes restantes resultaron negativas.

Los detalles de los resultados se encuentran ordenados en la Hoja de Recolección de Datos y resumidos en el Diagrama de Flujo.

DISCUSIÓN

Actualmente, es difícil la detección de Neumonía atípica por SARS-CoV-2 ya que algunos pacientes se presentan sin fiebre y sin manifestaciones respiratorias evidentes, o incluso asintomáticos en etapas tempranas de la enfermedad (1). De acuerdo con algunas publicaciones científicas, un número elevado de oftalmólogos han sido infectados durante su práctica clínica, debido a la relación estrecha que tienen con secreciones conjuntivales (30). En el presente estudio de nuestra muestra de 50 pacientes (100 ojos), se obtuvo positividad en 7 pacientes (14% en total). Cinco pacientes (71.4%) de los siete que salieron positivos al hisopado conjuntival presentaban conjuntivitis al momento de la toma de muestra. Cuatro de ellos eran casos severos (intubados) y solo uno era un caso común (no intubado) de neumonía atípica por SARS-CoV-2. En 2 pacientes sin conjuntivitis les fue detectado el RNA viral en secreciones conjuntivales, ambos eran casos comunes de neumonía atípica por SARS-CoV-2.

A la fecha, se conoce que la ruta de transmisión del SARS-CoV-2 es principalmente a través de aerosoles y gotitas respiratorias, sin embargo, la transmisión por vía conjuntival aún permanece dudosa (30).

Es de gran interés para el gremio oftalmológico conocer sobre la vía de transmisión conjuntival ya que, durante la exploración oftalmológica cotidiana la cercanía con el paciente es muy estrecha, agregándole el riesgo de contacto con secreciones conjuntivales al momento de manipular los párpados durante la revisión. Además, es

frecuente el uso del neumotonómetro con el objetivo de tomar la presión intraocular a los pacientes. Este aparato funciona emitiendo directamente un gas a presión sobre la superficie ocular del paciente, el cual produce una alta cantidad de aerosoles a su alrededor; estos aerosoles pueden permanecer concentrados en el aire circundante al aparato por largos períodos de tiempo, y la desinfección del aparato con alcohol es inefectiva en estos casos, provocando angustia al gremio oftalmológico (31).

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, a dos pacientes sin conjuntivitis les fueron detectadas partículas de RNA viral en secreciones conjuntivales. La baja prevalencia del virus en la superficie ocular no elimina el riesgo de transmisión a través de esta vía. Es por ello la necesidad de protección ocular por parte del oftalmólogo durante la exploración de sus pacientes.

La RT-PCR es una técnica efectiva en la detección de ácidos nucleicos virales (32). Debido a su alta sensibilidad y especificidad se ha catalogado como el estándar de oro para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, existe la posibilidad de encontrar falsos positivos y falsos negativos en los resultados, causados frecuentemente por contaminación de la muestra o por daño al material genético (33).

Recientemente, Jianhua Xia y cols. publicaron una serie de casos de 30 pacientes en el que detectaron mediante RT-PCR la presencia de SARS-CoV-2 en la mucosa conjuntival en un solo paciente, el cual presentaba conjuntivitis (34). En contraste con

nuestros resultados, nosotros obtuvimos un mayor porcentaje de detección de ácidos nucleicos en la superficie ocular de nuestra serie de 50 pacientes. Esto probablemente debido al menor intervalo de tiempo transcurrido entre la toma de muestra de hisopado conjuntival y el diagnóstico confirmatorio de Neumonía Atípica por SARS-CoV-2 en nuestros pacientes por hisopado nasofaríngeo.

Una de las limitantes de nuestro estudio fue que la muestra de pacientes es relativamente pequeña, sin embargo, tenemos la certeza de que el SARS-CoV-2 está presente en secreciones conjuntivales en pacientes con Neumonía Atípica por SARS-CoV-2, sobre todo en aquellos con conjuntivitis. Ya que de los pacientes que resultaron positivos en el hisopado conjuntival, el 71.4% presentaba conjuntivitis y el 28.6% no la presentaba. Con esto en mente, es de suma importancia considerar a la mucosa conjuntival como una ruta más de contagio del coronavirus.

CONCLUSIÓN

La presencia del virus SARS-CoV-2 en mucosa conjuntival puede ser detectada en pacientes con diagnóstico reciente de Neumonía Atípica por SARS-CoV-2 en el 14% de los casos dentro de las primeras 32 horas en promedio posteriores al diagnóstico.

Es de suma importancia considerar a la mucosa conjuntival como una ruta más de contagio del coronavirus.

ANEXOS

1. Carta de Consentimiento informado

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>	
NOMBRE DEL ESTUDIO	Positividad de RT-PCR de secreción conjuntival en pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2.
LUGAR Y FECHA	Ciudad de México,
NÚMERO DE REGISTRO	
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO	<p>Determinar la presencia de este nuevo virus en la superficie ocular en pacientes infectados con SARS-CoV-2, y proveer evidencia para lograr un mayor entendimiento sobre las rutas de transmisión de esta enfermedad.</p> <p>El Objetivo del estudio es determinar el porcentaje de positividad a la prueba RT-PCR mediante hisopado conjuntival en pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI.</p>
PROCEDIMIENTOS	Su participación consistirá en permitir pasar un hisopo sobre la conjuntiva ocular que es la mucosa externa que recubre ambos ojos para poder detectar si existe o no presencia del coronavirus en dicha mucosa.
POSIBLES RIESGOS	No presentará ningún riesgo al realizarle el hisopado conjuntival ni molestias.
POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO	No tendrá ningún beneficio si usted decide participar. No habrá cambio alguno en su manejo.
INFORMACION SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO	Al final del estudio, si usted lo desea se le puede informar sobre el resultado obtenido en el hisopado conjuntival.
PARTICIPACIÓN O RETIRO	Su participación será voluntaria y no comprometerá de ninguna manera el derecho a la atención médica que le ofrece el IMSS. Si usted decide participar, tendrá la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación si así lo desea en cualquier momento del estudio sin que afecte la atención médica recibida por parte del IMSS. Durante su participación nos comprometemos a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga usted con respecto al hisopado conjuntival.
PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD	La información que usted nos proporcione será confidencial en todo momento. No se le identificará en las presentaciones o publicaciones que salgan de este estudio. Los resultados que se obtengan de esta

SARS-CoV-2.

investigación se le harán saber (por medio de correo electrónico o por teléfono) al término del estudio si usted así lo desea.	
Hisopado Conjuntival	
SI	NO
	AUTORIZA QUE SE LE TOMA LA MUESTRA AUTORIZA QUE SE LE TOMA LA MUESTRA SOLO PARA ESTE ESTUDIO AUTORIZA QUE SE LE TOMA LA MUESTRA PARA ESTE ESTUDIO Y PARA ESTUDIOS FUTUROS
BENEFICIOS AL TÉRMINO DEL ESTUDIO	El beneficio al término del estudio consistirá en conocer la presencia de SARS-CoV-2 en conjuntiva.
EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO PODRÁ DIRIGIRSE A INVESTIGADOR RESPONSABLE	Dr. Arturo Carrasco Quiroz
COLABORADORES	Dr. Alejandro Blanco D Mendieta Dr. Juan Carlos Anda Garay Dra. Isabel Castillo Dra. Luz Cristina Vital Arriaga Dr. Gamaliel Benítez Arvizu
EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE, PODRÁ DIRIGIRSE A: COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA CNIC DEL IMSS: AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 4º PISO BLOQUE "B" DE LA UNIDAD DE CONGRESOS, COLONIA DOCTORES, MÉXICO, D.F., CP 06720. TELÉFONO (55) 56 27 69 00 EXTENSIÓN 21230. CORREO ELECTRÓNICO: comisión.etica@imss.gob.mx	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma del quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.	

SARS-CoV-2.

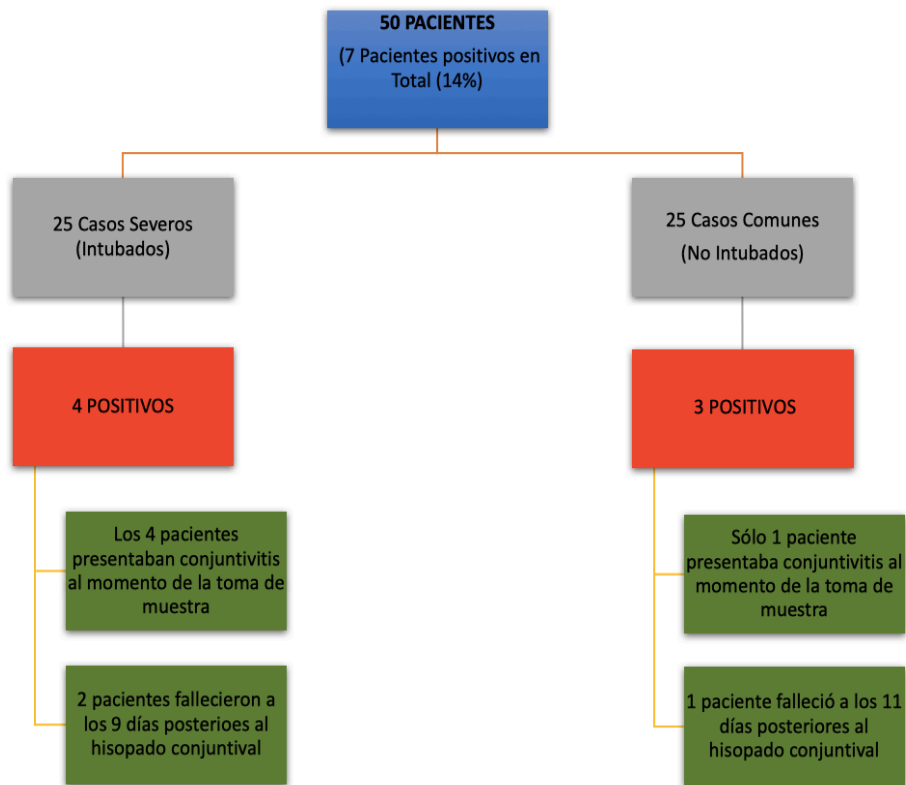
2. Hoja de Recolección de Datos

PACIENTE	SEXO	EDAD	RESULTADO	RdRP:RNA	N:RNA	E:RNA	CONJUNTIVITIS	INTUBADO	TIEMPO ENTRE HISOPADO NASOFARINGEO E HISOPADO CONJUNTIVAL	FALLECIMIENTOS
1	M	30	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
2	M	31	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
3	F	62	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	24 HORAS	NO
4	M	72	POSITIVO	+	+	+	++++	SI	24 HORAS	SI
5	M	28	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
6	F	74	POSITIVO	-	+	-	+++	NO	24 HORAS	NO
7	M	84	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	SI
8	M	79	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	24 HORAS	NO
9	M	47	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	12 HORAS	SI
10	F	90	POSITIVO	-	+	+	++++	SI	12 HORAS	NO
11	F	39	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	12 HORAS	NO
12	M	51	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	12 HORAS	SI
13	F	84	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	12 HORAS	SI
14	M	39	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	12 HORAS	NO
15	M	62	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	12 HORAS	NO
16	M	76	POSITIVO	+	+	+	++	SI	12 HORAS	SI
17	M	66	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	24 HORAS	SI
18	F	37	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
19	M	30	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	24 HORAS	SI
20	F	40	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
21	M	72	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
22	M	58	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	24 HORAS	SI
23	F	78	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	24 HORAS	SI
24	M	67	POSITIVO	-	+	-	-	NO	24 HORAS	SI
25	F	62	POSITIVO	-	+	-	-	NO	24 HORAS	NO
26	M	26	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
27	M	35	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
28	F	72	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
29	M	41	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	72 HORAS	NO

SARS-CoV-2.

30	M	82	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	SI
31	F	30	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	48 HORAS	NO
32	M	80	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
33	M	58	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	48 HORAS	NO
34	F	68	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	48 HORAS	NO
35	F	54	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	72 HORAS	NO
36	F	70	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
37	F	73	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
38	F	76	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	48 HORAS	NO
39	M	64	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	48 HORAS	NO
40	M	68	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
41	M	52	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	48 HORAS	NO
42	M	49	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	48 HORAS	NO
43	M	49	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
44	F	51	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	48 HORAS	NO
45	F	58	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
46	F	71	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	24 HORAS	NO
47	F	72	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
48	F	46	NEGATIVO	-	-	-	-	NO	24 HORAS	NO
49	M	53	NEGATIVO	-	-	-	-	SI	72 HORAS	NO
50	M	63	POSITIVO	-	+	+	+	SI	24 HORAS	NO

3. Diagrama de Flujo



REFERENCIAS

1. Huang C Et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
2. Woo PCY et al. Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping. *Exp Biol Med*. 2009; 234: 1117-1127.
3. Chang L Et al. Coronavirus Disease 2019: Coronavirus and Blood Safety. *Transfusion Medicine Reviews*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>.
4. Seah, I y Agrawal, R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2020; 28(3): 391-395.
5. Zheng J. SARS-CoV-2: An Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int. J. Biol. Sci*. 2020; 16(10): 1678-1685
6. Li-Li, R et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human a descriptive study. *Chinese Medical Journal*. 2020; 133(9): 1015-1024.
7. Rothan, HA y Byrareddy, SN. The epidemiology and the pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020; 109: 1-4.
8. Petersen E Et al. Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 93: 205-207.

SARS-CoV-2.

9. Wang D Et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061-1069.
10. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/538453/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.02.28.pdf
11. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/553685/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.05.24.pdf
12. Xia, J. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6): 589-594.
13. Zhang, X et al. The infection evidence of SARS-Cov-2 in ocular Surface: a single-center cross-sectional study. *medRxiv*. 2020. <http://doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938>.
14. Yu, AY et al. A comprehensive Chinese experience against SARS-CoV-2 in ophthalmology. *Eye and Vision*. 2020; 7(19): 1-9
15. Sun C Et al. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Frontiers in Public Health*. 2020; 8(155): 1-7.
16. Liu, Z. Conjunctiva is not a preferred Gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract. *Journal of Medical Virology*. 2020. [http://doi.org/10-1002/jmv.25859](http://doi.org/10.1002/jmv.25859)
17. Chen, L et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *B J Ophthalmol*. 2020; 104: 748-751.

SARS-CoV-2.

18. Wu, P et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(5): 575-578.
19. Lipsitch M Et al. Defining the epidemiology of Covid-19- Studies Needed. *N Engl J Med.* 2020;382(13): 1194-1196.
20. Zheng YY et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature.* 2020; 17: 259-260.
21. AAO, Basic and Clinical Science Course. Section 8: External Disease and Cornea 2017-2019.
22. Bowling B. Kansky, *Oftalmología Clínica.* 2016. Elsevier. 8° Ed. España, 881p.
23. Chun, YS et al. Objective Assesment of Corneal Staining Using Digital Image Analysis. *IOVS.* 2014; 55(12): 7896-7903.
24. Chien, KJ et al. Effects of Lycium barbarum (goji Berry) on dry eye disease in rats. *Mol Med Rep.* 2018; 17:809-818.
25. Malewski, T., Malewska, A., & Rutkowski, R. (2003). RT-PCR technique and its applications. State-of the-art. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 12(3), 403-416.
26. <https://dle.rae.es/sexo>
27. <https://dle.rae.es/edad>
28. Garretas, C. D., Vicente, J. L. S., & Médico, M. G. G. OJO ROJO.

SARS-CoV-2.

29. Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... & Mulders, D. G. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.
30. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020;395:e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)
31. Lian, K. Y., Napper, G., Stapleton, F. J., & Kiely, P. M. (2017). Infection control guidelines for optometrists 2016. *Clinical and Experimental Optometry*, 100(4), 341-356.
32. Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... & Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.
33. Lin, C., Ye, R., & Xia, Y. L. (2015). A meta-analysis to evaluate the effectiveness of real-time PCR for diagnosing novel coronavirus infections. *Genetics and molecular research : GMR*, 14(4), 15634–15641. <https://doi.org/10.4238/2015.December.1.15>
34. Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*, 92(6), 589-594.