



**Universidad
Norbert Wiener**

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Proyecto de Tesis

“Alteraciones morfológicas” de la serie linfoide en relación al grado de severidad de covid-19, en pacientes mayores de 60 años, atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo Agosto - Diciembre 2020

Para optar el título de
Especialista en Hematología

Presentado por:

Autor: Lozada Guevara, María Nelly


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0399-902X>

Asesor: Mag. Huamán Cárdenas, Víctor Raúl

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6371-4559>

Lima – Perú

2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, Lozada Guevara María Nelly, egresada de la Segunda Especialidad de Hematología, Facultad de Ciencias de la Salud de la Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica / de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico "Alteraciones morfológicas" de la serie linfoide en relación al grado de severidad de covid-19, en pacientes mayores de 60 años, atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020"; Asesorado por el docente: MG.VÍCTOR RAÚL HUAMÁN CÁRDENAS, DNI 70092305 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6371-4559> tiene un índice de similitud de 14% con código oid:14912:250888201 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y.
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1
 María Nelly Lozada Guevara del egresado

DNI: 18032641

.....
 Firma de autor 2

Nombres y apellidos del Egresado

DNI:



.....
 Firma
 Víctor Raúl Huamán Cárdenas del Asesor

DNI: 70092305....

Lima, 27 de julio del 2023

“Alteraciones morfológicas” de la serie linfoide en relación al grado de severidad de covid-19, en pacientes mayores de 60 años, atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.

Asesor: Mag. Huamán Cárdenas, Víctor Raúl.

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6371-4559>

DEDICATORIA.

A Dios dueño protector de mi vida por haberme entregado el regalo más grande, de trabajar con seres humanos de acuerdo a mi vocación.

A mi familia, por todo su apoyo incondicional, porque sin ellos no hubiera sido posible el comienzo y el final de este sueño.

A Edgar, el Economista quien hizo posible este sueño y me regaló la dicha más grande de ser profesional, a él una inmensa gratitud por todo su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTO.

- ❖ A la plana Docente de la Escuela de Tecnología Médica de Laboratorio Clínico Anatomía Patológica de la Universidad Norbert Wiener. A todos ellos expreso mi eterna gratitud y estima, por ser partícipes de mi formación de la segunda especialidad de hematología.

Mi más sincero Agradecimiento:

- ❖ Dr. Paul Avelino Callupe por brindarme su tiempo, dedicación, conocimientos y grandes aportes en mi formación profesional de la segunda especialidad de hematología; a quien siempre los recordare como un buen ejemplo a seguir.
- ❖ Asesor: Mag. Huamán Cárdenas, Víctor Raúl. Asesor de plan de proyecto cuya dedicación me encauso a trabajar para obtener siempre lo mejor y por la predisposición en la revisión de mi proyecto de tesis.
- ❖ Dr. Pascual Sebastián jefe de la plana de investigación del Hospital LERD, y la Lic. Carito Núñez López jefe del laboratorio de hospital, a ellos una inmensa gratitud, por haberme brindado la oportunidad de llevar a cabo la realización de este trabajo.
- ❖ Hospital LERD, por el material brindado, el cual permitió la realización de este proyecto de investigación para mi tesis.

INDICE GENERAL.

1. EL PROBLEMA.....	11
1.1 Planteamiento del problema.....	11
1.2. Formulación del problema.....	15
1.2.2. Problemas específicos.....	15
1.3. Objetivos de la investigación.....	17
1.3.1Objetivo general.....	17
1.3.2. Objetivos específicos.....	17
1.4. Justificación de la investigación.....	18
1.4.1. Teórica.....	18
1.4.2. Metodología.....	18
1.4.3. Práctica.....	19
1.5. Delimitación de la investigación.....	19
1.5.1. Temporal.....	19
1.5.2. Espacial.....	19
2.-MARCO TEÓRICO.....	20
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION.....	20
2.2 Bases Teóricas.....	24
2.2.1. Abreviaturas y Significado.....	37
2.3. Formulación de hipótesis.....	40
2.3.1. Hipótesis general.....	40
2.3.2. Hipótesis específicas.....	40
3. METODOLOGÍA.....	40
3.1. Método de la investigación.....	40
3.2. Enfoque de la investigación.....	40
3.3. Tipo de investigación.....	40
3.4. Diseño de la investigación:.....	40
3.5. Población, muestra y muestreo.....	41
3.5.1- Población:.....	41
3.5.2- Muestra:.....	41
3.5.3 - Muestreo:.....	42
3.6. Variables y operacionalización.....	42
3.6.1.- OPERACIONALIZACIÓN VARIABLES.....	43
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	44
3.7.1. Técnica.....	44
3.7.2. Descripción de instrumentos.....	44
3.7.3. Validación.....	44
3.7.4. Confiabilidad.....	44

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos.....	44
3.8.1 Plan de procesamiento.....	44
3.8.2 Análisis de datos.....	45
3.9. Aspectos éticos.....	45
4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.	46
4.1. Cronograma de actividades (se sugiere utilizar el diagrama de Gantt).	46
4.2- Presupuesto.....	47
4.2.1. Recursos humanos.....	47
4.2.2. Bienes.....	47
4.2.3 Servicios.....	47
4.2.4. Presupuesto final	47
5.- Referencia biográfica.	48
6. ANEXOS	58
6.1. Matriz de consistencia – 1.A.....	59
6.2. Matriz de consistencia - 1B.....	60
6.3. Anexo: 2.....	61
6.4. Anexo: 3.....	62
6.5. Anexo: 4.....	63
6.6. Anexo: 05.....	64

RESUMEN:

Las alteraciones morfológicas de la serie linfoide, están asociadas a varios factores y agentes extraños, así como insecticidas, bacterias, hongos, parásitos y virus; de todos los agentes extraños mencionados por orden de patogenicidad, el mayor daño lo causa el virus denominado SARS-CoV_2, al infectar directamente el endotelio epitelial de los neumocitos tipo II del pulmón; Hay estudios internacionales y nacionales que demuestran: como los pacientes al ser comparados con enfermedad grave y con enfermedad leve presentan un conteo de linfocitos mucho menor; en el caso de los graves a expensas de linfocito CD4⁺, linfocitos CD8⁺ y linfocitos B, CD19⁺, aquí básicamente la linfopenia se está presentando a expensas de las células que están encargadas de la inmunidad humoral y de la inmunidad citotóxica. El proyecto de investigación utilizará el método hipotético inductivo, con un enfoque cuantitativo y aplicativo. El diseño experimental será observacional de medición transversal. EL objetivo de esta investigación tendrá como propósito investigar las “Alteraciones morfológicas” de la Serie Linfoide en relación al grado de severidad de Covid-19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto –diciembre 2020. La población estará conformada por 219 fichas epidemiológicas con diagnóstico positivo de Covid-19. Para la recolección de datos se utilizará el programa SIS Covid – 19, reportes del laboratorio como resultados de lámina periférica, pruebas antigénicas, e historias clínicas de la base de datos y resultados de las pruebas moleculares.

PALABRAS CLAVES: Alteraciones morfológicas, serie linfoide, grado de severidad, Covid-19. mayores de 60 años.

ABSTRACT

The morphological alterations of the lymphoid series are associated with various foreign factors and agents, as well as insecticides, bacteria, fungi, parasites and viruses; Of all the foreign agents mentioned in order of pathogenicity, the greatest damage is caused by the virus called SARS-CoV_2, by directly infecting the epithelial endothelium of type II lung pneumocytes; There are international and national studies that show: how patients, when compared with severe disease and mild disease, have a much lower lymphocyte count; in the case of serious cases at the expense of CD4+ lymphocytes, CD8+ lymphocytes and B lymphocytes, CD19+, here basically the lymphopenia is occurring at the expense of the cells that are in charge of humoral immunity and cytotoxic immunity. The research project will use the inductive hypothetical method, with a quantitative and applicative approach. The experimental design will be observational with cross-sectional measurement. The objective of this research will be to investigate the "Morphological Alterations" of the Lymphoid Series in relation to the degree of severity of Covid-19, in patients over 60 years of age treated at the Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Hospital - Lima, period August - December 2020. The population will be made up of 219 epidemiological records with a positive diagnosis of Covid-19. For data collection, the SIS Covid - 19 program will be used, laboratory reports such as peripheral lamina results, antigenic tests, and medical records from the database and results of molecular tests.

KEY WORDS: Morphological alterations, lymphoid series, degree of severity, Covid-19. older than 60 years.

INTRODUCCION:

La mayoría las infecciones respiratorias por covid 19 han sido manifestadas en la fase leve y de manera moderada en la segunda fase; finalmente la fase crítica o severa se ha visto reflejada con un síndrome respiratorio agudo, en el estadio grave de la COVID- 19, caracterizada por su rápida diseminación en el mundo, por ser el causante de infección respiratoria en humanos, con transmisión principalmente por contacto directo, ocasionando neumonía grave y con una peor evolución en adultos mayores, sobre todo en aquellos pacientes con comorbilidad. Sin embargo, en el proyecto de investigación una de las consideraciones básicas a tener presente es determinar las principales alteraciones morfológicas de la sangre periférica, conocer los síntomas, cuadro clínico e interpretación clínica de la enfermedad del paciente en edad avanzada. Sobre todo, en aquellos que presentan comorbilidad que predispone a una situación bastante crítica en cuidados en UCI.

1. EL PROBLEMA.

1.1 Planteamiento del problema.

En diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud dio a conocer la existencia de la enfermedad infecciosa denominado COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, al encontrar diversos tipos de neumonías en la ciudad de Wuhan, China; que posteriormente lo declaró pandemia mundial por COVID-19 el 11 de marzo de 2020. ⁽¹⁾ Posterior a ello el 15 de enero de 2020 al 8 de febrero de 2021, la OPS/OMS, publicó que de 11.500.000 de Covid 19 confirmados a nivel mundial, el mayor porcentaje de Covid-19, se encuentra en el continente americano, donde hay 6.574.308 de casos confirmado de Covid 19 y un poco más de 158.356 fallecimientos; siendo Estados Unidos, Brasil, Perú, Chile y México los países que más aportan a esta cifra de personas fallecidas. ⁽²⁾

El síndrome respiratorio agudo, es el estadio grave de la COVID- 19 ocasionado por el SARS-CoV-2, se caracteriza por su rápida diseminación en el mundo, por ser el causante de infección respiratoria en humanos, con transmisión principalmente por contacto directo, ocasionando neumonía grave y con peor evolución en adultos mayores, sobre todo en aquellos pacientes con comorbilidad. ⁽³⁾

El virus SARS-CoV 2 ingresa a la célula huésped por la interacción de la proteína S con la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-2); presente en las células alveolares tipo 2 del pulmón. ^{(4,5,6).}

Este ingreso da lugar a la activación de la vía de IFN que frena la replicación viral y activa la respuesta inmune adaptativa; generando un incremento de citocinas proinflamatorias, niveles de interleucinas como IL-6, IL-2, IL-7, G-CSF, IFN- γ y TNF involucrado en la apoptosis linfocitaria ^{(4,5,6).}

Del mismo modo se activan los linfocitos T CD4⁺ promoviendo la producción de anticuerpos específicos del virus mediante la activación de linfocitos B dependientes de T; los linfocitos T CD8⁺, son citotóxicos y pueden eliminar directamente las células infectadas. Pero si la infección no es controlada, disminuyen los linfocitos TCD4⁺, debido a una respuesta celular intensa relacionada directamente con la mayor producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus. De esta manera, se genera un cuadro de neumonía grave conocido como síndrome respiratorio severo que consiste en inflamación, daño tisular, e insuficiencia pulmonar, falla multiorgánica, shock y, en casos severos, muerte. ^(4,5,6,7)

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 se presentan principalmente a nivel del tracto respiratorio, pero también se puede manifestar a nivel gastrointestinal, hepático, y el sistema nervioso central; sin embargo, pueden involucrar otros sistemas como es el caso del sistema hematopoyético. La prueba Gold estándar más utilizada para el apoyo diagnóstico de las alteraciones del sistema hematopoyético sigue siendo el hemograma, es ahí donde se puede significar las alteraciones morfológicas de las tres líneas celulares (serie roja, serie granulocítica y serie plaquetaria); según los criterios de severidad en pacientes confirmados con covid-19 según las fases que se describen a continuación. ^(6,7,8)

Fase I. Resulta de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata, se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves, como tos, fiebre, cansancio, dolores musculares, escalofríos, pérdida del olfato y del gusto, simulando una gripe, es en esta fase donde el 80% de los pacientes se recuperan; quiere decir si el paciente no está inmunocomprometido, inmunodeprimido y no tiene comorbilidades su sistema inmune se las arregla para auto limitar la enfermedad y no pasar de una gripe ligera a una expresión pulmonar. En los análisis clínicos solicitados en el laboratorio (lámina periférica), hay disminución de linfocitos, pero no es tan severo, también se observa neutrofilia con leucocitosis, la serie plaquetaria y la serie roja se mantienen normales, en la bioquímica hay incremento (LDH, d-dímero). si el virus no puede ser controlado por el sistema inmune evoluciona a la segunda fase. ^(6,7)

La fase II (fase pulmonar). Resulta de la activación de la respuesta inmune adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, pero inicia una cascada inflamatoria comprometiendo el pulmón, con dificultad respiratoria(disnea), asociado a una reacción inflamatoria capaz de causar daño tisular, como respuesta a la infección viral, incluso esta condición puede progresar hasta llegar a un proceso perjudicial de los pacientes en edad avanzada más aun; en aquellos que presenta comorbilidad puede ser un factor detonante para condicionar insuficiencia respiratoria aguda asociada a una disminución importante en el número de linfocitos (linfopenia), a predominio de leucocitosis y neutrofilia, con algunos linfocitos reactivos y plasmocitoides, además de PCR y transaminasas con elevación moderada; si esta situación no se controla adecuadamente puede progresar hacia a una fase hiperinflamatoria.

(4)

La fase III(Hiperinflamatoria),es la forma más grave de la enfermedad y se manifiesta más en pacientes con edad avanzada y de sexo masculino y en aquellos que presentan comorbilidad como hipertensión arterial, EPOC, diabetes, enfermedad cardiaca; el compromiso pulmonar, se ve más en los pacientes críticos, aquí aparece un cuadro de hipoxemia que no sólo va afectar la salud del paciente, sino que va producir la activación de las células endoteliales porque la hipoxia va impulsar todo el sistema hacia una respuesta inflamatoria, donde el mecanismo de inmuno trombosis se despliega con mayor potencia. En esta fase el paciente ya está con el síndrome respiratorio agudo, entra en shock, con insuficiencia cardiaca a veces con insuficiencia multiorgánica, aquí todos los marcadores inflamatorios encontrados en laboratorio son sumamente importantes porque hay un gran aumento de la (proteína C reactiva, LDH, IL6, Dimero D, ferritina entre otros), muchas veces en lámina periférica se puede evidenciar linfocitos reactivos, con vacuolas y con una basófila intensa, otras veces están ausentes a predominio de neutrofilia y leucocitosis, en pacientes que cursan con anemia se puede observar trombocitopenia y con una poiquilocitosis bien marcada en la serie roja^(9,10)

En la fase crítica observar leucocitosis con neutrofilia, disminución exacerbada de linfocitos e incremento del dímero-D, son marcadores de severidad y marcadores de desenlace en algunos casos de pacientes críticos. Encontrar linfopenia absoluta en el análisis de laboratorio de un paciente, nos habla de una deficiencia de inmunidad celular adquirida por el virus, el incremento de leucocitos, citoquinas, IL-6, nos refieren hiperinflamación; el desbalance de creatinina, urea y electrolitos nos hablan de daño renal.^(4,6) No solamente es importante identificar la disminución del linfocito si no también es importante identificar la disminución de los tipos de linfocitos que están disminuyendo en la infección, es por ello que en el frotis de lámina periférica se observan diferentes alteraciones de la serie linfoide; hay estudios que demuestran; como los pacientes al ser comparados con enfermedad grave

y con enfermedad leve presentan un conteo de linfocitos mucho menor en el caso de los graves a expensas de linfocito CD4⁺, es decir linfocitos ayudadores, linfocitos CD8⁺ y citotoxicos y linfocitos B, CD19⁺, aquí básicamente la linfopenia se está presentando a expensas de las células que están encargadas de la inmunidad humoral y de la inmunidad citotóxica. El mismo estudio propone a los linfocitos como predictores terapéuticos y después que esos pacientes son dados de alta, son tratados con terapia combinada, inhalación de oxígeno, corticoides intravenosa, tratamientos intravirales e inmunes, se observan que en la medida que el paciente se recupera el conteo de linfocito también mejora, principalmente a expensas de los linfocitos citotoxicos y de linfocitos de células B(CD19⁺).^(4,6,7,10) Las complicaciones pueden incluir SDRA en 29%, anemia en 15%, falla cardiaca aguda en 12%, infección secundaria en 10% y muerte en 15%. Luego, el virus comienza un segundo ataque, haciendo que la condición del paciente empeore alrededor de siete a 14 días después del inicio de los síntomas.^(11,12)

1.2. Formulación del problema.

1.2.1. Problema general.

¿Qué alteraciones morfológicas de la Serie Linfoide se relacionan al grado de severidad de Covid-19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto –diciembre 2020?

1.2.2. Problemas específicos.

1.2.2.1.¿Cuál es el porcentaje de linfocitos reactivos en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020?

1.2.2.2.¿Cuál es el porcentaje de linfocitos con vacuolas en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el

Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020?

1.2.2.3. ¿Cuál es el porcentaje de disminución del recuento de linfocitos en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020?

1.2.2.4. ¿Cuál es el porcentaje de sombras de gumprecht en relación a la gravedad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020?

1.3. Objetivos de la investigación.

1.3.1 Objetivo general.

Conocer en qué porcentaje las “alteraciones morfológicas” de la serie linfocítica se encuentran relacionados al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto-diciembre 2020.

1.3.2. Objetivos específicos.

1.3.1.1 Conocer cuál es el porcentaje de linfocitos reactivos en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.

1.3.1.2 Conocer cuál es el porcentaje de linfocitos con vacuolas relacionado al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.

1.3.1.3 Conocer cuál es el porcentaje de la disminución del recuento de linfocitos en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.

1.3.1.4 Conocer cuál es el porcentaje de las sombras de Gumprecht en relación a la gravedad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.

1.4. Justificación de la investigación.

1.4.1. Teórica.

EL estudio tiene como propósito investigar las alteraciones morfológicas de la serie linfocítica relacionado al grado de severidad de covid 19 en paciente mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto – diciembre 2020, con la finalidad de prevenir alteraciones serias del sistema inmunológico. Esta situación, es motivo de preocupación, porque la vida de las personas mayores de 60 años está en riesgo, debido al compromiso de muchos órganos especialmente el pulmón; por ello se debe proporcionar un diagnóstico temprano, informar, aislar, generar tratamientos de apoyo y publicar oportunamente para evitar complicaciones ^(13,14).

1.4.2. Metodología.

La mejor manera de evitar las complicaciones, es resguardar la salud de las personas mayores de 60 años, con una buena práctica de higiene respiratoria, lavados de manos cada 15 a 20min e higienización con alcohol 70%, uso correcto de las mascarillas, mejorar la ventilación y mantener la distancia, evitar la concurrencia a los lugares con aglomeración de gente, para prevenir infecciones respiratorias por SAR-COV-2, además de todas las medidas de recomendación por la OMS⁽¹⁴⁾, debería ser obligatorio fortalecer el sistema inmunitario tanto de las personas afectadas, y de las personas no afectadas. Esta estrategia debe adoptarse especialmente en personas vulnerables y de edad avanzada, debido a la inmunosenescencia y en aquéllas con posibles comorbilidades ^(13, 14)

1.4.3. Práctica.

Para realizar la investigación se revisará los reportes del área del laboratorio, historias clínicas (base de datos), reporte de resultados de prueba rápida de Covid-19 (muestra de sangre), fichas de pruebas antigénicas (hisopado nasal), y fichas de resultados moleculares (hisopado nasofaríngeos); principalmente la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR); los resultados obtenidos de las pruebas rápidas son más confiables, lo que, a su vez, permitirán reducir el tiempo de cuarentena⁽¹⁰⁾.

La investigación tendrá relevancia clínica porque permitirá conocer la realidad de forma directa, mediante el acceso rápido del manejo de la enfermedad y a su vez permitirá el seguimiento oportuno a todos los mayores de 60 años, lo cual será utilizado para formular nuevas políticas de salud en pacientes de comorbilidad mediante el replanteamiento de políticas de salud ante una nueva ola de la Covid 19, así mismo será útil para el área de epidemiología para la aplicación de nuevas estrategias. Científicamente permitirá explicar porque hay una marcada alteración morfológica de la serie linfocítica asociado a SARS-COV-2. en las personas mayores de 60 años del Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto-Supe-Lima.

1.5. Delimitación de la investigación.

1.5.1. Temporal.

Agosto – diciembre 2020.

1.5.2. Espacial.

Servicio de laboratorio del Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto de Supe de Lima.

1.5.3. Recursos.

El presente estudio se realizará con recursos económicos cubiertos por el investigador

2.-MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION.

Antecedentes Internacionales:

La Organización Mundial de la Salud. En diciembre del 2019, dio a conocer la existencia de un síndrome respiratorio grave de etiología desconocida, después de varios días de investigación se identificó la naturaleza de la enfermedad denominado; COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, debido a un brote en Wuhan, China; posteriormente, se declaró pandemia por COVID-19 el 11 de marzo de 2020⁽¹⁾.

Desde ahí no deja de ser una enfermedad altamente contagiosa y letal, hasta la fecha sigue infectando a más de 106 millones de personas a nivel mundial; provocando la muerte de 2,3 millones. Por otra parte la OPS/OMS el 15 de enero de 2020 hasta el 8 de febrero de 2021, fueron notificados 6.574.308 casos confirmados de COVID-19, incluidas 158.356 defunciones adicionales en la región de las Américas, lo que representa un aumento de 14% de casos y 14% de defunciones, cifras inferiores a las observadas en el periodo diciembre 2020-enero 2021^(2,3).

En tanto que, en las subregiones de América del Norte y América Central, se observó el mayor incremento de casos durante el último trimestre (octubre-diciembre 2020), mientras que, en las subregiones de América del Sur, el mayor aumento se observó en el tercer trimestre (julio-septiembre- 2020) ⁽⁴⁾. Por otra parte, si se consideran sólo los meses de diciembre de 2020 y enero de 2021, en todas las subregiones hubo un incremento de casos siendo el menor en América del Norte, con un 0,5% y en las otras subregiones, los incrementos entre esos dos meses fueron de 26,2% en América del Sur y 6,2% en América Central) ^(4,5).

Moisés Parker. (2020) Realizo un estudio en EE. UU, del 27 de marzo al 15 de abril de 2020, donde refiere “las características y estilos de vida de una población; como un factor predisponente para contraer el SARS CoV-2”, también sugiere mayor prevalencia de la

infección por SARS-CoV-2, en refugios de personas sin hogar ⁽¹⁵⁾. Del mismo modo referencia la edad avanzada, sexo masculino, padecimiento de una o varias afecciones clínicas entre otros. Los pacientes que fueron hospitalizados o fallecieron fueron pacientes de 60 años o más y representaron el 24,0% (371 de 1543) de los pacientes ambulatorios. Mientras que el 63,3% de los pacientes ambulatorios tenían una o más afecciones médicas, en tanto que el 93,3% de los que recibieron ventilación mecánica y el 90,8% de los que murieron tenían una o más afecciones. ⁽¹⁵⁾

Gold JAW. (2020) En Boston medical Center realizo estudios del 1 de marzo al 18 de mayo del 2020. “A demostrado la prevalencia de la falta de vivienda es mayor entre los que experimentaron hospitalización fuera de la UCI (24,3%) entre los que experimentaron resultados clínicos más graves”: la prevalencia de la falta de vivienda fue del 15,9% entre las hospitalizaciones en la UCI sin ventilación mecánica, el 15,1% entre las hospitalizaciones en la UCI con ventilación mecánica, y el 15,3% entre los fallecidos ⁽¹⁶⁾.

Zhao Q, y col. (2019- 2020) Investigaron “La linfopenia se asocia con infecciones graves por coronavirus 2019 (Covid-19)”, para este estudio incluyeron 13 series de casos con un total de 2282 casos. El análisis mostró que el recuento de linfocitos fue significativamente menor en los pacientes graves con Covid-19; también evaluaron la diferencia media (-0,31-10⁹/L; IC del 95%: -0,42 a -0,19-10⁹/L). La presencia de linfopenia se asoció con un riesgo casi tres veces mayor de Covid-19 grave (modelo de efectos aleatorios, OR = 2,99, IC del 95%: 1,31-6,82). concluyendo que la linfopenia es una parte importante del Covid-19 grave y un recuento de linfocitos inferior a 1,5-10⁹/L es útil para predecir el diagnóstico clínico de gravedad de la enfermedad. ⁽¹⁷⁾

Otro artículo que incluyó 99 pacientes documentó leucocitosis en el 24% de los casos; neutrofilia en el 38%, linfopenia en 35%, trombocitopenia en el 12% y anemia en el 50% de enfermos. ⁽¹⁸⁾

Antecedentes Nacionales:

Escobar G. En una investigación realizada en el Perú sobre las “características de pacientes fallecidos por Covid-19 en un hospital peruano”, informó que el sexo masculino, la edad avanzada y las comorbilidades (hipertensión arterial y obesidad) son las más frecuentes, y que 9 de los 11 fallecidos recibieron asistencia ventilatoria ⁽¹⁹⁾.

Las investigaciones señalan como hallazgos de laboratorio más frecuente a la linfopenia y valores elevados de transaminasas y LDH ⁽¹⁹⁾. También **Hugo A.** A demostrado que los factores de riesgo para el Covid -19 son ser adulto mayor, tener hipertensión arterial y obesidad, asimismo, los fallecidos a causa de esta enfermedad presentan neumonía grave bilateral, de 226 (100,00 %) pacientes hipertensos. La edad promedio fue 67 años. Como características sociodemográficas más significativas se encontró que 168 pacientes (74,33 %) tenían de 60 años a más y que 140 (61,95 %) eran mujeres ⁽²⁰⁾. En otro estudio realizado por **Manuel K.** Las características epidemiológicas predominantes fueron sexo masculino, edad de 60 a 79 años y comorbilidades (hipertensión arterial y obesidad) tal como lo menciona Escobar G; donde los principales signos y síntomas al ingreso hospitalario fueron disnea, fiebre, tos y frecuencia respiratoria aumentada. Los exámenes de laboratorio mostraron alteraciones: PaFi <300, leucocitosis, linfógena absoluta con una proporción incrementada de linfocitos entre otros análisis adicionales como lactato deshidrogenasa aumentado. ⁽²¹⁾

Pinares D. También presentó otro estudio titulado “Características sintomáticas, exámenes de laboratorio, diagnóstico, tratamiento y, desarrollo de los pacientes infectados por la Covid-19”. Donde se identificó en lámina periférica una marcada linfopenia en un 85.3% y valores elevados del reactante de fase aguda (PCR). ⁽²²⁾ Del mismo modo en otro estudio presentado por **Flores A.** donde realizó un estudio observacional transversal y retrospectivo mostrando resultados: de 45 pacientes que cumplían los criterios establecidos, 73,3 % de sexo masculino, 73,3 % eran adultos mayores, edad promedio de 66 años, las principales

comorbilidades fueron hipertensión arterial 40 % y obesidad 20%, 20% no presentaba patologías y 44% otras, el laboratorio tenía principalmente leucocitosis 33%, neutrofilia 44%, linfopenia 37,8%, trombocitosis 17,8%, hiperglicemia 48,9%, Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) elevado 42%, Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) elevado 42%, creatinina elevada 26,7%, Proteína C reactiva (PCR) elevado 97.8 %, lactato elevado 26,7% e International de Ratio (INR) elevado 77,8%.⁽²³⁾

Aliaga K. En un estudio titulado “Monitoreo Linfocitario por Citometría de Flujo”. Presenta un Meta análisis, en el cual investigó la reducción de recuentos de las diferentes células linfocíticas en pacientes con Covid 19; en 20 estudios que revisó encontró criterios que cumplen para informar los recuentos de células linfocíticas según la gravedad de la enfermedad por Covid 19. Por ejemplo, los recuentos celulares de linfocitos T CD4+, linfocitos TCD8+, linfocitos B, linfocitos NK y linfocitos totales según los estudios revisados y analizados mostraron una reducción estadísticamente significativa en pacientes con enfermedad por SARS CoV- 2 grave y crítica en comparación con la enfermedad leve y moderada. Las líneas celulares de linfocitos T mostraron la mayor magnitud estandarizada de cambios en personas mayores de 65 años. En el Meta análisis de 7 estudios que incluyeron un total, de 1905 pacientes también encontraron asociación entre linfopenia y casos severos con un OR: 4,5 (IC 95%: 3,3 – 6,0). (24). En otro estudio presentado por **Robles A (2020)** denominado “Linfopenia como predictor de severidad en enfermedad causado por SARS CoV-2” [Tesis para optar el título de Médico Cirujano]. Trujillo Perú. Facultad de Medicina Humana. Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo; 2020. La apoptosis y agotamiento funcional inducidos por tormenta de citoquinas, acción directa del virus sobre el linfocito y el incremento de ácido láctico en el linfocito; son los principales mecanismos por los cuales el virus logra reducir el conteo linfocitario y su funcionalidad, con posterior evolución de la enfermedad hacia formas severas. (25)

2.2 Bases Teóricas

Alteraciones morfológicas de la serie linfoide asociado a SARS-COV-2.

Las alteraciones morfológicas de la serie linfoide, están asociadas a varios factores y agentes extraños, así como: insecticidas, plomo, bacterias, hongos, parásitos y virus; de todos estos agentes extraños mencionados por orden de patogenicidad, el mayor daño lo causa el virus denominado SARS-CoV_2, al infectar directamente los linfocitos y producir lisis celular o indirectamente bajo estímulos de niveles altos de citocinas proinflamatorias, como IL-2, IL-6, IL-7, proteína inducible por interferón γ , proteína quimio atrayente de macrófagos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos 1- alfa (MIP1-a) y factor de necrosis tumoral (TNF), de esta manera se promueve la apoptosis de linfocitos B, T ;es así como se produce la disminución del recuento de los leucocitos y alteraciones morfológicas de las células linfocitarias. ⁽²⁶⁾ A continuación se abordará de acuerdo a su forma y estructura de virión de SARS-CoV-2, forma de contagio, mecanismo de entrada de SARS-CoV-2 al huésped, inmunidad innata, evasión de la respuesta inmune, cuadro clínico y síntomas de (SARS-COV-2) e interpretación de laboratorio.

Forma y estructura de virión de SARS-CoV-2.

Recibe su nombre debido a la homología que presenta. Son encapsulados con un diámetro entre 60-140nm, con un ARN monocatenario de sentido positivo, con un tamaño entre 27 y 32 kb, codifican proteínas no estructurales (proteasas, helicasas y ARN polimerasas); y proteínas estructurales: de membrana (M), de envoltura (E), nucleocápside (N) y la proteína espiga (S). ^(25,26) De todas estas estructuras mencionadas el más importante es la proteína espiga(S) que está conformada por dos subunidades (S1y S2) que se unen perfectamente a los receptores de angiotensina ECA-2, los cuales se disponen ampliamente en la mayoría de las células del organismo y se encuentran en abundancia en el epitelio respiratorio, endotelio y neumocitos tipo II. ^(26,27)

Se clasifican en 4 géneros (Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gamacoronavirus); solo algunas especies pertenecen a los dos primeros, que han sido descritas como agentes etiológicos de enfermedades respiratorias en humanos, uno de ellos es el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), el cual infecta las vías respiratorias inferiores y puede causar neumonía; produciendo un daño masivo alveolar y falla respiratoria progresiva. ^(28,29) Las espigas virales están relacionadas según su tropismo, específicamente, entre las subunidades S1 y S2; se encuentra la zona de escisión es aquí donde actúan las enzimas proteasas para separar a las subunidades(S1/S2) e incrementar el potencial infectivo del virus. ^(30,31,32,33) La primera subunidad S1 determina el tropismo celular, es decir tiene la unión directa a la ECA-II y la segunda subunidad S2 participa en la fusión de la membrana celular del virus. ⁽³²⁾

Posterior a esta fusión de membrana, el ARN del genoma viral es liberado en el citoplasma, el ARN no envuelto traduce dos lipoproteínas pp1a y pp1ab, que forman el complejo replicasa transcriptasa (RTC) en una vesícula de doble membrana que continuamente se replica. ⁽³²⁾ El genoma de SARS-CoV-2 está compuesto por 29.891 nucleótidos que codifican para 9860 aminoácidos. ^(34,35,36,37) después de tener claro la estructura del virión- **SARS-CoV-2**. Se verá a continuación la forma de contagio.

Forma de contagio.

La transmisión aérea es potencialmente posible, cuando las personas son expuestas a una alta concentración del virus, en un ambiente cerrado y por un periodo de tiempo prolongado. El contagio es directo de persona a persona, a través de micro gotas se pueden infectar ojos, nariz, boca y faringe; primero ingresa a las vías respiratorias superiores luego, progresa a las vías respiratorias inferiores ubicándose en el epitelio alveolar del pulmón donde se iniciará la infección y replicación. ^(38,39)

Mecanismo de entrada de SARS-Cov-2 al huésped.

Para que se inicie la infección, es necesario que el virus se una a un receptor de superficie celular. Esta unión se da entre la proteína (S) del virus y el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2(ECA-2), presente específicamente en el tracto respiratorio del pulmón; que es la parte más importante para los cuadros graves de la infección representado por una trombo inflamación del endotelio y el vaso sanguíneo; los vasos sanguíneos tienen una alta expresión de ECA-II, por lo tanto son el blanco perfecto del virus para producir inflamación endotelial; conocido como endotelites, esa inflamación del endotelio en los vasos sanguíneos produce un mayor secuestro de neutrófilos y monocitos como consecuencia del daño del endotelial, es así como se activa la homeostasia y produce trombos; activando la vía intrínseca, extrínseca, forman coágulos en los vasos sanguíneos generando isquemia más trombosis.⁽⁴⁰⁾

El daño endotelial producto de la inflamación por la infección del virus genera citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, FNT- α), desencadenando un proceso inflamatorio produciendo más reclutamiento de neutrófilos y monocitos. De la misma forma se puede dar entre otros órganos; pero el virus tiene mayor predilección por el pulmón porque tiene el 83% de ECA-2 con relación a otros órganos que presentan ECA-2 en menor porcentaje. La unión se da debido a la especificidad del tropismo del virus hacia el tejido epitelial de las células alveolares específicamente neumocitos tipo II. ⁽⁴⁰⁾

Al ingresar el virus a esta zona causa disminución del movimiento ciliar y daño celular como consecuencia de su replicación, esto explicaría porque el virus causa daños graves, críticos y con dificultad respiratoria en este órgano. ⁽⁴⁰⁾

Inmunidad innata.

El material genético del SARS-CoV-2, liberado en el citoplasma de la célula, es reconocido a través de receptores de la inmunidad innata presentes en la superficie de la membrana y el espacio intracelular. Estos receptores son denominados; receptores de tipo toll (Toll3, tipo Toll7) y receptor tipo Toll8 (TLR3-TLR7 y TLR8). ^(29,30,31) El receptor TLR-3 reconoce ARN viral de doble cadena, y los receptores (TLR-7 y TLR-8) reconocen ARN de cadena simple, así mismo los receptores de tipo ácido retinoico inducibles(RIG-I) que se encuentran en las células presentadoras de antígenos (tipo I y tipo II), especialmente en las células dendríticas también tienen la función de sensores de ARN en el citoplasma celular. ⁽³²⁾

Los receptores mencionados tienen la capacidad para desencadenar la cascada de señalización que conducen a la expresión de interferones (IFN) de tipo I (IFN- α e IFN- β) y a la activación del factor de transcripción NF κ B (potenciador de la cadena ligera kappa del factor nuclear de células B activadas), con la finalidad de interferir y disminuir y la replicación viral. Los IFN de tipo I a través de la vía de señalización de STAT (transducción de señales y activación de la transcripción), inician la transcripción de proteínas antivirales codificadas en genes estimulados por IFN; mientras que NF κ B induce la transcripción de citocinas proinflamatorias. ⁽³³⁾ Éstos, junto con otros mediadores de inflamación liberados como consecuencia del daño citopático, reclutan macrófagos y neutrófilos, originándose una hiperproducción de citocinas proinflamatorias, que favorecen la vasodilatación, fuga vascular y edema alveolar, además de la acumulación de detritos celulares dentro de los alvéolos, que en conjunto causan hipoxia. ^(31,33) La interleucina (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al ser pirógenos endógenos, actúan sobre el hipotálamo para producir fiebre. Esta respuesta inmune excesiva es el punto central de la fisiopatología y la

causa del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, provocando así choque séptico, falla orgánica múltiple y eventualmente la muerte. ⁽³¹⁾

Inmunidad adquirida.

La respuesta inmune se activa, luego de algunos días de la infección, mediada principalmente por linfocitos T CD8+, que son los responsables de la destrucción directa de las células infectadas y lesionadas. ⁽³⁴⁾ No obstante, la gran cantidad de IL-6 producida por linfocitos T, B, macrófagos y células epiteliales del endotelio pulmonar durante la tormenta de citocinas podrían sitiar esta respuesta, para inhibir la secreción de IFN γ y aumentar la expresión de proteína de muerte celular programada conocida como PD-1. ⁽³⁵⁾

De manera simultánea, los linfocitos T CD4+ y otros inmunocitos, desempeñan una función importante en el control del virus al incidir en la generación de la respuesta inmunitaria, ya que la respuesta celular intensa se relaciona directamente con una mayor producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus. ⁽³⁶⁾

Estudios refieren que el 82% de los pacientes con SAR-Cov-2 cursan con linfopenia, siendo la población celular más afectada los linfocitos T, responsables de la defensa celular frente al virus específicamente los CD4+, mientras que la cantidad de CD8+, célula natural killer, B y T reguladoras disminuyen en menor medida. ^(37,38) Por ejemplo, los linfocitos Nk están presentes en grandes cantidades en los pulmones, lo que no sucede de igual forma con la sangre periférica, motivo por el cual los pacientes que cursan con SARS-Cov-2, presentan una disminución muy significativa de células Nk. ⁽³⁹⁾ Además de su reducción, también hay una hiperactivación celular y con ello, un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias producidas como consecuencia del estrés de la célula previamente dañada, y la liberación de gránulos citotóxicos debido a la activación de los receptores de patrones moleculares asociado a daños (DAMP). ^(39,40)

Mecanismo de Evasión inmunológica de SARS CoV-2.

La evasión inmunológica del virus es todo un proceso debido a que tiene una alta capacidad para evadir la respuesta inmune del huésped, al interrumpir el tráfico nuclear, maduración del ARN y la traducción del tráfico de las proteínas, mediante la inhibición o retraso en la síntesis de IFN tipo I a través de nsp1 y nsp3, lo que permite una mayor replicación viral y daño pulmonar, así como la inducción de apoptosis de células T, generando linfocitopenia, linfocitos reactivos, sombras de gumprecht, linfocitos plasmocitoides y con vacuolas, como respuesta de una infección mal controlada. Del mismo modo, evitan que su RNA sea reconocido al replicarse dentro de vesículas de doble membrana que no tienen receptores de reconocimiento de patrones moleculares. ^(41,42,43)

Cuadro Clínico.

Las personas mayores de 60 años conforman el grupo de mayor impacto negativo por SARS-CoV-2, covid-19, son los más susceptibles en contraer enfermedad y presentar síntomas graves, más aún si presentan enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial, obesidad y enfermedad cardíaca), el cuadro clínico en ellos es netamente respiratorio, es por ello que necesitan atención inmediata y asistida. ⁽⁴⁴⁾ En el supuesto caso de presentar signos clínicos compatibles con neumonía y sepsis, inmediatamente son hospitalizados para su monitoreo y manejo clínico. ⁽⁴⁵⁾ La inflamación sistémica de la enfermedad ocurre; una vez que el virus ingresa a las células del huésped y es reconocido por los receptores de inmunidad (TLR7, RIG1, MDAS), luego se activa la cascada de señalización y se conduce la expresión del IFN (alfa y beta) que son los que interfieren en la replicación viral. Por otro lado, se tienen los antígenos virales que son procesados por las células presentadora de antígenos (MHC-I) y los TCR, que dan lugar a la activación del (LT-CD 8), de esta manera se incrementa la síntesis de mediadores proteolíticos y empieza la inflamación sistémica a nivel celular. ⁽⁴⁶⁾ A consecuencia de esta activación se verá comprometida la estructura morfológica de la

célula y presentará alteraciones a nivel de la biosíntesis, ATP, ácido úrico, fosfatasa alcalina, ácido nucleico e histonas propios de la serie linfocítica presentando así alteraciones como respuesta de estrés medular, daño tisular y/o muerte celular según la gravedad de la enfermedad. ⁽⁴⁶⁾ Por ejemplo hay estudios que evidencian niveles significativamente altos de citoquinas y quimiocinas en la sangre periférica de pacientes; al estar contagiados con SARS CoV-2; en los casos críticos se han mostrado niveles altos de citocinas proinflamatorias (IL 1b, IL2, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α y TNF α , TGFb, entre otras) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). ⁽⁴⁷⁾ Es por ello; que se presume que el deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-CoV-2, viene dada por el síndrome de liberación de citoquinas, que no es más que la producción descontrolada de "enzimas proinflamatorias" y células inmunitarias que conlleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión potencialmente inevitable en los órganos blanco del SARS-CoV-2 y posteriormente falla multiorgánica. De esta manera queda evidenciado la activación de la IFN α dando lugar a la activación y la respuesta descontrolada de la médula ósea y liberación de los neutrófilos, linfocitos, monocitos y el incremento de la síntesis de PCR sangre periférica. ⁽⁴⁸⁾

Síntomas por SARS-CoV-2.

Los síntomas no son individualizados, estudios señalan síntomas muy variados dependientes de muchos factores y de la intensidad de la gravedad y el compromiso de cada órgano, es por ello que los síntomas más mencionados son mialgia (11% al 35%), fiebre (80 -91 %), tos seca (59 % al 82%), fatiga (44% al 70 %), disnea (30 % al 40%), también se han notificado otros síntomas, cefalea, náuseas, vómitos (5 %) y diarrea (3,8 %), entre otros. ^{(49,50} .⁵¹ .) Hasta el momento los síntomas de covid -19, se manifiestan de acuerdo a la carga viral con que ingresa el virus y accede a la célula huésped, alcanzando un tiempo promedio incubación de 3 a 6 días, algunas veces pueden llegar hasta 14 días y 17 días; después de incubación (entre 3 a 6 días) los síntomas tienen un porcentaje de contagio de 2.5% alcanzando

un pico máximo de contagio de 97.5% más o menos desde el día 6 hasta el 12^{avo} día, luego del 14 al 21^{avo} día es poco probable que se presenten los síntomas y haya contagio.^(50,51) Incluso el período de incubación es más corto en los pacientes mayores de 70 a 80 años en comparación con los menores de 70 años siendo la incubación en 5 días en promedio; y su pico epidémico en 7 días, pero podría prolongarse hasta 17 días en pacientes respiratorios, en los casos más severos, puede causar daño alveolar, insuficiencia renal y finalmente, la muerte.^(52,53,54,55)

El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación dependen de la intensidad de la gravedad, si la infección es leve o temprana, será menor a 2 semanas; si la infección es grave (infiltración pulmonar) o crítica (disnea) será de 2 a 3 semanas; incluso puede ser hasta 6 semanas.^(55,56) Sin embargo, la letalidad de la enfermedad ocurre en adultos de edad avanzada que presentan comorbilidad (hipertensión arterial 17%, diabetes mellitus 8 %, cardiopatía 5%, entre otras como insuficiencia renal crónica, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o ser mayor de 65 años), especialmente las que se tratan con drogas promotoras de ACE2, y enfermedades respiratorias (2 %) ^(9,14,57,58)

Durante el envejecimiento el sistema inmunitario se debilita, hay deficiencia congénita y la heterogeneidad de la respuesta del sistema inmunitario de cada individuo es muy diferente entre uno a otro; es por ello que una vez que son diagnosticados por covid 19 necesitan ser hospitalizados y monitoreados.

Pruebas de laboratorio para diagnosticar SARS CoV-2.

Es importante destacar que las “pruebas rápidas” pueden ser de dos tipos: las que detectan antígenos (proteínas del virus) y las que detectan anticuerpos (IgM/IgG). Aquellas que detectan “antígenos” pueden ser útiles como criterio para confirmar la presencia del virus en el momento en que se toma la muestras. Sin embargo, aquellas que detectan anticuerpos, sólo indican contacto previo con el virus, pero no permiten demostrar ni descartar la

presencia del virus, ni el tiempo de contagio en el momento en que se toma la muestra. Por eso es importante; realizar otras pruebas confirmatorias basadas en la detección de ácidos nucleicos (RT-PCR), ya que estos ensayos tienen una alta sensibilidad y especificidad, porque detectan ARN viral que pueden ser: partículas virales activas, ARN viral libre, partículas virales defectuosas o en todo caso partículas virales incompletas. ⁽⁵⁹⁾

A continuación, se mencionan las pruebas más utilizadas en el laboratorio y se describe sus respectivos principios.

Test de prueba Rápida.Covid-19. IgG/IgM en (sangre/suero/plasma).

Es un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 (Covid-19) presente en la sangre venosa, suero o plasma de origen humano. La prueba utiliza anticuerpos IgM anti-humano (línea de prueba IgM), IgG anti-humano (línea de prueba IgG) e IgG anti-conejo de cabra (línea de control C) inmovilizadas en una tira de nitrocelulosa. La almohadilla de color oro coloidal contiene antígenos covid-19 y conjugados IgG-oro de conejo. Cuando se agrega una muestra seguida de buffer de ensayo en sus respectivos pocillos, los anticuerpos IgM y/o IgG, se unirán a los conjugados Covid-19 formando un complejo antígeno-anticuerpo. Este complejo migra a través de la membrana de nitrocelulosa por acción capilar. Cuando el complejo se encuentra con la línea del anticuerpo inmovilizado correspondiente (IgM anti-humano y/o IgG anti-humano), el complejo queda atrapado formando una línea de color violeta que confirma un resultado reactivo de la prueba. La ausencia de una banda coloreada en una de las líneas de prueba indica un resultado no reactivo. La prueba contiene un control interno (banda C) que debe exhibir una banda de color violeta del conjugado inmunocomplejo de cabra anti-conejo IgG / conejo IgG-oro independientemente del desarrollo de color en cualquiera de las bandas de prueba. De lo contrario, el resultado de la prueba no es válido y la muestra se debe volver a analizar con otro dispositivo. (60)

Test de Prueba Rápida- Covid-19 basado en la detección de Antígeno (nasofaríngeo).

Es otra prueba de diagnóstico rápido, para la detección cualitativa del antígeno de SARS – CoV-2 en una muestra de hisopado nasofaríngeo que cumplen con los criterios clínicos. La prueba contiene una tira de membrana, revestido con anticuerpo anti-SARS – CoV-2 inmovilizado en línea de prueba e IgY anti pollo monoclonal de ratón en la línea de control. Contiene dos tipos de conjugados (IgG humana específica para el conjugado de oro Ag SARS –CoV-2 y el conjugado de oro IgY de pollo) se desplazan hacia arriba en la membrana cromatográficamente y reaccionan con el anticuerpo anti-SARS – CoV-2 y el anticuerpo monoclonal de ratón anti – IgY de pollo pre- revestido respectivamente.

Para obtener un resultado positivo, la IgG humana para el conjugado de oro Ag SARS – CoV-2 y el anticuerpo anti-SARS – CoV-2 formarán una línea de prueba en la ventana de resultados, lo cual indicará un resultado válido. Estas pruebas de diagnóstico rápido proporcionan resultados preliminares, si los resultados son negativos no excluyen la infección por SARS – CoV-2, tampoco pueden usarse como la única base para el tratamiento u otras decisiones de manejo. Los resultados negativos deben combinarse con observaciones clínicas, historial del paciente e información Epidemiológica. ⁽⁶¹⁾ Anexo (Nº4 y 5)

Alteraciones morfológicas de la serie linfoide en lámina periférica de pacientes con covid - 19.

El hemograma aún sigue siendo el Gold standard en el análisis cuantitativo y cualitativo de los componentes celulares de la sangre periférica, para el estudio, se enfocará básicamente en las alteraciones morfológicas de los linfocitos, sin duda el hemograma es la prueba que más aporta al clínico en el momento de evaluar y tratar diversas enfermedades. ^(6,62) Mediante esta prueba se puede tener un alcance del estado inmunológico de la salud del paciente, mediante la observación de la morfología celular que incluye: el tamaño de la célula, relación núcleo/citoplasma, nucléolo, cromatina, granularidad celular, color de la célula y porcentaje de linfocitos en sangre; el recuento absoluto de los linfocitos, son indicadores que reflejan la tendencia y la progresión de la enfermedad.

Los linfocitos controlan el mantenimiento de la homeostasia inmune y la respuesta inflamatoria en todo el cuerpo, por lo tanto se espera que el mecanismo de reducción de los niveles de linfocitos en sangre proporcionen una estrategia inmediata para el tratamiento de la enfermedad, existen cuatro mecanismos potenciales que conducen a la deficiencia de linfocitos: el virus puede infectar directamente al linfocito y conducir la muerte, los linfocitos expresan el receptor de corona virus ECA-2, el cual es el blanco directo del virus, la disminución aguda del linfocito está relacionado con la disfunción del linfocito. ⁽⁶³⁾ Es por ello que en el hemograma se observan recuentos celulares alterados, principalmente leucocitos y linfocitos reactivos con características plasmocitoides, sombras de gumprecht, linfocitos granulares y con vacuolas a nivel del citoplasma, núcleo binucleado algunas veces, citoplasma de moderada a abundante, basófilo con granulaciones finas y groseras, núcleo redondo excéntrico, cromatina compacta y densa de tamaño intermedio, e histiocitos plasmocitoides presentes; como respuesta al estrés medular, daño tisular y/o muerte celular; según la gravedad de la enfermedad. ^(46,49,51,53)

Descripción morfológica de linfocitos en SARS COV-2.

La morfología de los linfocitos está sujeta a una amplia variabilidad debido a diversos estímulos inmunológicos tanto en las enfermedades inflamatorias como infecciosas (particularmente virales).

Anormalidades cualitativas de las células linfoides: las anomalías incluyen aumento de tamaño celular, inmadurez del núcleo incluyendo un núcleo visible y falta de condensación de la cromatina, contorno nuclear irregular, basofilia citoplasmática y vacuolización y contorno celular irregular. El citoplasma puede ser abundante con tinción variando de azul pálido a marcadamente basófilo especialmente en los puntos de contacto con las células adyacentes. La recomendación es comentar y describir la presencia de linfocitos reactivos. Pueden ser contados como una población separada en el diferencial si están presentes en cantidades significativas.

Linfocitos: son de tamaño intermedio con núcleo redondo excéntrico, cromatina compacta densa y sin nucléolo evidente, otros linfocitos encontrados con citoplasma moderado-abundante, con una basofilia moderada e intensa, algunas con granulaciones finas y otras con granulaciones pronunciadas (burdas o toscas).

Linfopenia: encontrar linfopenia y linfocitos citotóxicos en un frotis es un indicador efectivo y confiable de la progresión de la enfermedad. El recuento de glóbulos blancos puede variar: se ha informado, leucocitosis/neutrofilia, leucopenia, eosinopenia, pero la linfopenia, es más común en los pacientes infectados por SARS COV-2.

Linfocitos reactivos. son linfocitos grandes cercanos al tamaño de un neutrófilo, con abundante citoplasma y cromatina nuclear poco condensada, con granulaciones azurófilas en el citoplasma, son linfocitos reactivos que están presentes en la mayoría de infecciones virales.

Linfocitos con vacuolización: Algunas veces los linfocitos reactivos pueden mostrar un tamaño mediano-grande, una relación núcleo-citoplasma moderada, un núcleo regular o en

forma de riñón con un patrón de cromatina esponjoso, generalmente con un nucléolo, y un citoplasma de color azul profundo distintivo con presencia ocasional de pequeñas vacuolas. En algunos de ellos, el núcleo puede tener una posición excéntrica.

Leucocitosis.

Estudios histopatológicos relatan cómo hallazgo infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y engrosamiento de la pared alveolar y necrosis de ganglios linfáticos sugerente de daño.

Sombras de gumprecht.

Son linfocitos inmaduros conocidos también como células difuminadas, restos celulares o restos nucleares, que han sufrido una descomposición parcial durante la preparación de un frotis debido a su mayor fragilidad, las células difuminadas se observan en mayor número en las leucemias linfocítica crónica, y en menor proporción en enfermedades virales.

2.2.1. Abreviaturas y Significado.

- ACE-II: Enzima Convertidora de Angiotensina dos.
- ARN: Ácido ribonucleico.
- ATP: Adenosina tripofato.
- CCL: Beta quimiocinas.
- CD: Células Dendríticas.
- CoV-2: Corona Virus tipo – 2.
- COVID-19: Enfermedad Corona virus- 19.
- CXC: Alfa quimiocinas.
- DAMP: Patrones Moleculares asociados a daños.
- DD: Dimero D.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- GCSF: Factor estimulante de Colonias Granulocítica.

- GS: Gold standard
- IFN γ : Interferon gamma.
- IgG: Inmunoglobulina G.
- IgM: Inmunoglobulina M.
- IL: Interleucina.
- IP: Proteína inmune.
- LDH: Deshidrogenasa Láctica.
- MCP1: Proteína quimio atrayente de monocitos.
- MIP1 α : Proteína inflamatoria de macrófagos -1 alfa.
- NF κ B: Potenciador de cadena ligera kappa del factor nuclear de célula B activada.
- NK: Natural killer.
- OLS: Órganos Linfoides Secundarios.
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPS: Organización Panamericana de la Salud.
- PAMP: Patrones Asociados a Patógenos.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PP1a: Poliproteínas 1-a
- PP1ab: Poliproteínas 1-ab
- RIG-I: Receptor tipo ácido retinoico.
- RTC: Replicasa transcriptasa.
- RT-PCR: Tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa.
- SARS: Síndrome Respiratorio Agudo grave
- SARS: Síndrome Respiratorio Agudo.
- SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.
- STAT: Transducción de señales y activación de la transcripción.

- TGFb: Factor de Crecimiento Transformante beta.
- TLR: Receptor tipo toll.
- TMPRSSS: Proteasa Transmembrana Sérica.
- TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

2.3. Formulación de hipótesis.

2.3.1. Hipótesis general.

¿Existe alteraciones morfológicas de la Serie Linfoide relacionado al grado de severidad de covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto - diciembre 2020?

2.3.2. Hipótesis específicas.

- Existe relación significativa de los linfocitos reactivos y el grado de severidad covid 19.
- Existe relación significativa de los Linfocitos con vacuolización y el grado de severidad de covid 19.
- Existe relación significativa de la disminución de los linfocitos y el grado de severidad de covid 19.

3. METODOLOGÍA.

3.1. Método de la investigación.

Hipotético inductivo. Es hipotético inductivo porque se va registrar, analizar y contrastar la información clínica y los datos del laboratorio de los pacientes atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto - diciembre 2020.

3.2. Enfoque de la investigación.

Cuantitativo: será cuantitativo porque se va obtener toda la información de una fuente de datos de todos los pacientes mayores de 60 años que asistieron Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto.

3.3. Tipo de investigación.

Aplicativo: La investigación es de tipo aplicativo porque busca obtener conocimientos con aplicación directa a la situación de los pacientes mediante los hallazgos de laboratorio para correlacionarlo con la teoría con el fin de encontrar respuesta de mejora para la situación de vida cotidiana.

3.4. Diseño de la investigación:

Según la intervención: observacional.

Según el control de la medición: retrospectivo; porque se va recopilar datos y hechos ya pasados.

Según el número medición: transversal; porque se va recopilar y analizar reportes del laboratorio tales como:(resultados de hemograma, pruebas antigénicas, e historias clínicas (base de datos) y resultados de pruebas moleculares.

Según el número de variables: analítico.

El nivel de investigación de este proyecto: explicativo; porque permitirá conocer y explicar las alteraciones morfológicas de la serie linfocítica relacionado al grado de severidad de covid 19.

3.5. Población, muestra y muestreo.

3.5.1- Población:

La población objeto de estudio estará conformada por 219 pacientes mayores de 60 años, atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto - diciembre 2020; que tengan pruebas positivas para covid 19. Este estudio se realizará siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente.

3.5.2- Muestra:

La muestra de estudio estará conformada por todos los pacientes mayores de 60 años, atendidos en Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto - diciembre 2020; que tengan pruebas positivas para covid 19. Este estudio se realizará siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente.

3.5.2.1 - *Criterio de Inclusión.*

- Paciente con diagnóstico positivo para covid 19.
- Estudio de lámina periférica con resultados de alteración morfológica de la serie linfocítica.
- Resultado positivo de pruebas (Antigénicas, PCR y prueba rápida para coronavirus covid-19)

3.5.2.2 - *Criterio de Exclusión.*

- Prueba molecular negativo(PCR-RT).
- Ficha epidemiológica con datos incompletos.
- Saturación menor de 90°c.
- Pacientes que no acudieron para ser atendidos hospital LERD.
- Pacientes que no completaron su tratamiento y fueron derivados a otros hospitales.
- Pacientes fallecidos durante la hospitalización.
- Lámina periférica - citomorfología normal (serie granulocítica)
- Pacientes con TBC.

3.5.3 - Muestreo:

- Muestreo censal, toda la población será nuestra muestra.

3.6. Variables y operacionalización.

1° Variable principal. Alteraciones morfológicas de la serie linfocítica.

2° Segunda variable. Grado de severidad de covid 19.

3.6.1.- OPERACIONALIZACIÓN VARIABLES.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional.	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Escala valorativa.
Variable -1. Alteraciones morfológicas de la Serie Linfoide.	Se define por alteración morfología todo cambio producido en la estructura de una célula, a nivel de citoplasma, núcleo, nucléolo y cromatina; estos cambios pueden ser provocados por un daño físico, químico o por algún contagio de virus, bacteria y/o parásitos.	Historias clínicas. Datos del paciente, edad, sexo, signos clínica y síntomas. <ul style="list-style-type: none"> ○ Contacto con caso confirmado. ○ Contacto con caso sospechoso. ○ No ha tenido contacto. Resultado de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prueba molecular(PCR). ○ Prueba rápida de covid.-19 ○ Prueba anti génica. 	Alteración dela serie linfoide. <ul style="list-style-type: none"> ○ Linfocitos reactivos. ○ Linfocitos con vacuolización. ○ Recuento de linfocitos disminuidos. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lámina Periférica. ○ Lámina Periférica. ○ Lámina Periférica 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Discreta. ○ Discreta. ○ Discreta. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Porcentaje. ○ Cruces. ○ Porcentaje.
Variable -2. Covid - 19.	El síndrome respiratorio agudo grave, es el estadio grave de la COVID-19 ocasionado por el SARS-CoV-2, virus respiratorio que pertenece a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae.	Son inmunoensayos que demuestran ensayos clínicos de pacientes con diagnóstico de covid-19.	Laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ensayo inmunocromatografico cualitativo (Prueba rápida de covid-19). ○ Prueba molecular(PCR) ○ Recuento de linfocitos disminuidos. 	Detección de anticuerpos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Presencia de Anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2. ○ Ausencia de Anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nominal ○ Nominal. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Reactivo. ○ No Reactivo.

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

3.7.1. Técnica.

La técnica que se utilizará será observacional porque se obtendrá resultados de laboratorio, historias clínicas y las fichas epidemiológicas (base de datos), de todos los adultos mayores atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe-Lima.

3.7.2. Descripción de instrumentos.

El instrumento que se utilizará, será ficha de epidemiológica, que contiene la información necesaria para el proyecto de investigación. (ver anexo N°2 x)

3.7.3. Validación.

Por ser una ficha epidemiológica de recolección de datos, obtenidos del sistema de la base de datos de la jefatura y el área de hematología (registros físicos) del Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe-Lima, no requiere validación por juicio de expertos.

3.7.4. Confiabilidad.

Por ser una ficha epidemiológica obtenida de la base de datos y extraído de los registros físicos del área de hematología, estos datos son confiables.

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos.

3.8.1 Plan de procesamiento.

La estadística que se utilizará en el procesamiento de datos será una estadística observacional, porque la investigación sólo se va limitar en observar, recopilar y registrar datos basados en la evidencia, de tal manera que se pueda cuantificar adecuadamente, de acuerdo al propósito de la investigación. Una vez que se ha obtenido toda la información de los datos serán ingresados a un programa de Microsoft Office Excel 2016 para la elaboración de la estadística observacional de las dos variables de la investigación del proyecto, lo cual será expresado en porcentaje y frecuencia.

3.8.2 Análisis de datos.

El análisis de los datos se obtendrá del sistema de gestión de datos(SIGOS) del Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto - diciembre 2020; con el uso del código internacional, registrados en formulario web, “Formulario Integrado:100, F200, F 300”, para la ubicación de paciente con covid -19, estos datos serán registrados por cada mes del estudio; para el estudio únicamente se obtendrán fichas con reporte de resultados positivos covid 19.

3.9. Aspectos éticos.

Los datos clínicos de las personas mayores de 60años serán recolectados del programa SIS – covid, y también de los resultados del hemograma con (“alteraciones morfológicas” de la serie linfocitos), garantizando en todo momento, discreción, respeto, honestidad a sus derechos, con la finalidad de asegurar el bienestar e integridad de la salud del paciente, con el único propósito de estandarizar un resultado que sirva de apoyo para un tratamiento inmediato y oportuno. Como la ética y los valores son principios ineludibles que deben caracterizar a los profesionales de la salud, lo cual exige respeto, veracidad y justicia hacia el paciente; es por esta razón, que el proyecto con el título ”Alteraciones morfológicas de la Serie Linfocitos” relacionado al grado de severidad de covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto - diciembre 2020, será presentado al comité de ética de la universidad Norbert Wiener, para su respectiva revisión y aprobación.

4. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

4.1. Cronograma de actividades (se sugiere utilizar el diagrama de Gantt).

ACTIVIDADES	AÑO 2020				
	agt.	set.	oct	nov.	Dic.
FASE -I					
Recolección de información	x	x	x	x	x
Redacción del proyecto	X				
Presentación del proyecto	X	X	X	X	
Aprobación del proyecto.		X	X	X	
FASE -II					
Ejecución del proyecto.		X	X	X	
Recolección de datos			X	X	X
Análisis de datos				X	X
FASE -III					
Redacción del informe final					
Revisión del informe final		X	X	X	X
Presentación del informe final.				X	X
Sustentación de tesis					X

4.2- Presupuesto.

4.2.1. Recursos humanos

Autor: Lozada Guevara, María NELLY

Asesor de proyecto: Mg. HUAMÁN CÁRDENAS, VÍCTOR RAÚL.

4.2.2. Bienes

N°	DETALLE	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	TOTAL (S/)
1	BIENES			
1.1	Computadora/Laptop	Unidad	1	S/ 4, 500
1.3	Papel bond	Millar	3	S/ 300.00
1.4	Materiales de escritorio	Unidad	40	S/ 72.80
1.7	Artículos de consulta	Unidad	2	S/ 2,450.16
Sub Total de Bienes				S/ 7,322.96

4.2.3 Servicios

N°	DETALLE	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	TOTAL (S/)
1	SERVICIOS			
1.1	Recolección de datos	Unidad	1	S/ 150.00
1.2	Movilidad	Unidad	23	S/ 1,265.00
1.3	Análisis de datos	Unidad	02	S/ 400.00
1.4	Empastados		06	S/ 250.00
1.5	Otros			
	Consume de Alimentos.		165	S/1,771.00
	Energia Electrica.		11	S/ 374.00
Sub Total de Servicios				S/ 4,210.00

4.2.4. Presupuesto final

Sub Total de Bienes	S/ 7,322.96
Sub Total de Servicios	S/ 4,210.00
Total	S/ 11,532.96

5.- Referencia biográfica.

1. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 27 de septiembre de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021 Organización Panamericana de la Salud • www.paho.org • © OPS/OMS, 2021
2. Gobierno de Canadá. Coronavirus (COVID-19) y comunidades indígenas. Disponible en: <https://bit.ly/2IhCEWq>.
3. M. Sc. en Microbiología y Bioanálisis. Docente del área de Hematología. Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8645-692X>.
4. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–32.
5. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47.
6. García-Salido A. Narrative review of the immune response against coronavirus: An overview, applicability for SARS-COV-2, and therapeutic implications. *An Pediat.* 2020;93(1):60. e1-60. e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.0>
7. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167–9.
8. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–32. 9. Walls AC, Park

- YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):281-292.e6. DOI: [https:// doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058).
9. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>.

10. Alfonso Ruiz-Bravo, María Jiménez-Valera. Pandemia de síndrome respiratorio agudo COVID-19 - SARS-CoV-2. Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Microbiología, Granada, España 2020.
11. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L Et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). Med Rxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
12. López PGT y cols. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2 Vol. 29, Núm. 1 - Enero-abril. 2020.
13. Jingyi X, Eunice YCS, Huizhi G, Jessica YW, Min WF, Sukhyun R, et al. Nonpharmaceutical measures for pandemic influenza in nonhealthcare settings-Personal protective and environmental measures. Emerges Infect Dis. 2020; 26(5).
14. Yang R, Gui X, Xiong Y. Patients with respiratory symptoms are at greater risk of COVID-19 transmission. Lancet Respir Med. 2020.
15. Moisés E, Parker EM, Clarke KEN, et al.; Equipo de personas sin hogar COVID-19. Evaluación de la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 en refugios para personas sin hogar: cuatro ciudades de EE. UU., Del 27 de marzo al 15 de abril de 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69: 521-2.
16. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Características clínicas de los pacientes con COVID-19. Boston Medical Center, del 1 de marzo al 18 de mayo de 2020.

17. Zhao Q, Weng Z, Yang L y col. Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas. Elsevier.2020 abril; 96 (1):131-135.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086> 1201-9712.
18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuham China: a descriptive study. Lancet 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
19. Escobar G, Taype W, Ayala R, Arnado J. Características clínicoepidemiológicas de pacientes fallecidos por COVID-19 en un Hospital Nacional de Lima, Perú. Rev. Fac Med Hum. 2020; 20(2): 180-5.
REVISTA HORIZONTE VOL,2020_2_pdf.
20. Hugo Apaza Aquino; Flor Espetia Turpor; Sandra Gaby Villanueva Quispe. Review article Characterization of the SARS COVID-19 infection and pneumonia in a region of Peru.
21. Manuel K. Llaro-Sánchez; Bernardo E. Gamarra-Villegas; Karen E. Campos-Correa. Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevida en fallecidos por COVID-19 atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao. 2020.
22. Pinares D, et al. Características clínicas y morbimortalidad en cirugía abdominal de emergencia en pacientes con COVID-19. Horiz. Med. [Internet]. 2021 Ene citado2021Oct09];21(1): 330.Disponible en:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727558X2021000100001&lng=es.<http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v2.1n1.02>

23. **Flores A.** Perfil Laboratorial de los pacientes con Infección por covid19 crítico a su ingreso en un hospital de Es salud Arequipa [Tesis para optar el título Profesional de Médica Cirujana]. Perú: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2021 [seriedeInternet].2020 marzo [citado oct 19 2021]; p.5-11.
disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12773/12351/MDflrual.pdf> sequence=1&isAllowed=y
24. Aliaga K. Evaluación rápida de Tecnología Sanitaria. Monitoreo Linfocitario por Citometría de Flujo. En pacientes con covid-19; UFEST. [fecha de acceso 15 de set.2020];(6). Disponible en: [@inen.sld.pe](http://www.inen.sld.pe.mesa.de.partes.virtualufets).
25. Robles A. “Linfopenia como Predictor de Severidad en Enfermedad causada por SARS-COV-2” [Tesis para optar el título de Médico Cirujano]. Trujillo-Perú. Facultad de Medicina Humana. Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo;2020.
26. Sanz JM, Gómez-Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine*2021; 13:1917-1931. [https:// doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005](https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005).
27. Hulswit R, Haan CAM, Bosch Bj. Proteína pico de coronavirus y cambios en el tropismo.20117.cap.2;96: 2957.[https:// doi.org/10.1016/Bs.alvir.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/Bs.alvir.2016.08.004).

28. Maguiña-Vargas C, Gástelo-Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo coronavirus y la pandemia del COVID-19. *Rev. Med Hered* 2020; 31:125- 131. <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>.
29. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ (2020) A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
30. Garcia Hernández M, Soto Mayor EM, Villagra A. Targeting macrophages as a therapeutic option in coronavirus disease 2019. *Front Pharmacology*. 2020; 11:577571.
31. Crotty S Adaptive immunity to SARS – CoV-2 and Covid _19. *Cell*.2021:184(4):861-80.
32. Palaga T. Immune responses in Covid-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*.2020;38(1):1-9.
33. LiQ, Guan X, Wu O, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al, early Transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel corona virus - Infected Pneumonia. *N Engl J Med*.2020.
34. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 14 (8): 523-534.
35. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020; 30 (3): e2107.

36. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci.* 2020; 16 (10): 1718-1723.
37. Maocurant C, Filipovic I, Ponzetta A. Natural killer cell activation related to clinica outcome of COVID-19. [preprint]. doi: 10.1101/2020.07.07.20148478.
38. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533–535. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
39. Osman M., Faridi R.M., Sligl W., Shabani-Rad M.T., Dharmani-Khan P., Parker A. Impaired natural killer cell counts and cytolytic activity in patients with severe COVID-19. *BloodAdv.* 2020;4(20):5035–5039. [[PMCfree article](#)] [[PubMed](#)]
40. Montañó I., Fortoul t., Rendon P. What are inflammasomes. The NLRP3 as an example. *BMJ.* 2017; 60:43–49.
41. Land W.G. The role of damage-associated molecular pattern in human diseases. *Journal Medicine Qaboos University.* 2021;15 09-21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
42. Arshad ASh, Baloch M, Ahmed N, Arshad AA, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) An emerging global health threat. *J Infect Public Health.* 2020; 13(4):644-6.
43. Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9

44. Marín-Sánchez O, Vivas-Ruiz D, Neira M, Sandoval GA, Marín-Machuca O, Rodríguez-Landauro AJ, et al. Role of type I and type III interferons: A review of concepts. *Ágora Rev Cient.* 2019;06(2)
45. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, et al. (2020) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 7: 11.
46. Devaux C, Rolain J, Colson P, Raoult D (2020) New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents.*
47. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S (2020) Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2020: 1-7.
48. Rothan HA, Byrareddy SN (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* 2020: 102433.
49. Li H, Liu S, Yu X, Tang S, Tang C (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents.*
50. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
51. Muñoz-Jarillo, J. Arenal-Serna, R. Muñoz-Jarillo. (septiembre –octubre 2021). Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus hallazgos por imágenes. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, Vol. 63, n° 5, Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>

52. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA. Res.* 2020;323(13):1239-1242.
53. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; 92:441–447.
54. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
55. Hussin A. Rothan Siddappa N. Byrareddy, 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, Volume 109, May 2020.
56. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res [Internet]*. 2020; 7 (1): 11.
Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40779-020-00240-0>
57. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;6.
Disponibile en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202240/>.

58. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong, China. Res Square. 2020.
59. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020.
60. Horiz Med Universidad de San Martín de Porres, facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación de Infectología e Inmunología. Lima. Perú. 2020; 20(2): e 209. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.12>.
61. Prueba Rápida de Antígeno Q COVID -19 IGM/IG Combo Test. <https://www.google.com/search?q=sdbiosensor+prueba+rapida+covid+19>
62. Abbott Rapid Diagnostics Jena GmbH Orlaweg1, D007743 Jena, Germany abbott.com/poct. 2020. Abbott.
63. Campuzano-Maya G. Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. Medicina y Laboratorio 2007; 13: 511-550. Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 65. Editora Médica Colombiana S.A., 2007.
64. Zheng, M., GaoY. Wang. y col. agotamiento funcional de linfocitos antivirales en pacientes con COVID-19, CellColl Inmunol2020. <https://doi.org/10.1038/s41423.020-0402-2>. Bogotá Colombia.
65. SARS-CoV-2: <https://doi.org/10.1111/bjh.16730>

6. ANEXOS

Anexo 1A

6.1. Matriz de consistencia – 1.A.

TÍTULO: Alteración morfológica de la serie linfocitos asociados a SARS-Cov-2 en pacientes mayores de 60 años, atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.				
PROBLEMAS.	OBJETIVOS.	HIPOTESIS.	VARIABLES.	METODOLOGIA.
Problema general	Objetivo general	Hipótesis general.	Variable dependiente.	-Método de la investigación.
¿Qué alteraciones morfológicas de la Serie Linfocitos se relacionan al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe - Lima, periodo agosto – diciembre 2020?	Conocer en qué % las alteraciones morfológicas de la serie linfocitos se encuentran relacionados al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.	¿Existe alteraciones morfológicas de la serie linfocitos relacionado al grado de severidad de covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe – Lima periodo agosto diciembre 2020?	Alteraciones morfológicas de la Serie Linfocitos. Dimensiones: -Linfocitos reactivos. -Linfocitos con vacuolización. -Recuento de linfocitos disminuidos.	Hipotético inductivo. -Enfoque de la investigación. Cuantitativo. Tipo de investigación. Aplicativo. - Población. Pacientes con alteración de la serie linfocitos y con diagnóstico positivo de Covid - 19, atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe – Lima. Proyecto durante el año 2020
Problemas específico.	Objetivos específicos	Hipótesis específica	Variable independiente.	-Muestra. Pacientes con alteración de la serie linfocitos y con diagnóstico positivo a Covid - 19
¿Cuál es el % de linfocitos reactivos en relación al grado de severidad de Covid-19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020?	Conocer cuál es el % de linfocitos reactivos en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020?	Hi-Existe relación significativa de linfocitos reactivos y el grado de severidad de Covid 19.	-Covid - 19	

Anexo: 1B

6.2. Matriz de consistencia - 1B.

TÍTULO: Alteración morfológica de la serie linfocitos asociados a SARS-Cov-2 en pacientes mayores de 60 años, atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto - diciembre 2020.				
Problemas específico.	Objetivos específicos	Hipótesis específica	Variable independiente	
¿Cuál es el % de linfocitos con vacuolas en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto diciembre 2020?	Conocer cuál es el % de linfocitos con vacuolas en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto-diciembre 2020.	Hi - Existe relación significativa de linfocitos con vacuolización y el grado de severidad de Covid 19.	-Covid - 19	Hospital Rodríguez Dulanto Supe – Lima. Proyecto durante el año 2020, que atienden a los criterios de inclusión y exclusión. -Muestreo. - Muestreo no probalístico por conveniencia. -Técnica e Instrumento de recolección de datos. -Observacional. Historias clínicas, fichas epidemiológicas (base de datos)
¿Cuál es el % de linfocitos disminuidos en relación al grado de severidad de Covid 19 en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto diciembre 2020?	Conocer cuál es el % de linfocitos disminuidos en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto diciembre 2020.	Hi - Existe relación significativa de la disminución de linfocitos con el grado de severidad de Covid 19.		
¿Cuál es el % de sombras de gumprecht relación al grado de severidad de Covid 19 en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto diciembre 2020	Conocer cuál es el % de sombras de gumprecht en relación al grado de severidad de Covid 19, en pacientes mayores de 60 años atendidos en el Hospital Laura Esther Rodríguez Dulanto Supe Lima, periodo agosto diciembre 2020.			

6.3. Anexo: 2


Ficha de solicitud y reporte de resultados de prueba rápida COVID-19 IgM/IgG

PERU Ministerio de Salud Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades		FICHA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA COVID-19	
I. DATOS GENERALES DE LA NOTIFICACIÓN			
1. Fecha notificación: ____/____/____			
2. GERESA/DIRESA/DRIS: _____			
3. EESS: _____		4. Inst. Adm: <input type="checkbox"/> MINSA <input type="checkbox"/> EsSalud <input type="checkbox"/> Privado	
5. Clasificación del caso: <input type="checkbox"/> Confirmado <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Sospechoso			
6. Detectado en punto de entrada: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido Si la respuesta es si, fecha: ____/____/____ Lugar: _____			
II. DATOS DEL PACIENTE			
7. Apellidos y nombres: _____			
8. Fecha de nacimiento: ____/____/____		9. Edad: ____ <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> Día	
10. Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino		11. N° DNI: _____ N° Teléfono: _____	
LUGAR PROBABLE DE INFECCION			
12. Lugar donde el caso fue diagnosticado País: _____ Provincia: _____ Distrito: _____			
INFORMACIÓN DEL DOMICILIO DEL PACIENTE			
13. Dirección de residencia actual: País: _____ Provincia: _____ Distrito: _____			
III. CUADRO CLÍNICO			
14. Fecha de inicio de síntomas: ____/____/____ <input type="checkbox"/> Asintomático <input type="checkbox"/> Desconocido			
15. Hospitalizado: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido			
Si fue hospitalizado, complete la siguiente información:			
16. Fecha de hospitalización: ____/____/____		34. Nombre del Hospital: _____	
17. Aislamiento: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Fecha de aislamiento: ____/____/____	
18. El paciente estuvo en ventilación mecánica: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido			
19. Evolución del paciente: <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Falleció <input type="checkbox"/> Desconocido			
20. Fecha de defunción, si aplica: ____/____/____			
21. Síntomas:			
<input type="checkbox"/> Fiebre/escalofrío	<input type="checkbox"/> Dificultad respiratoria	<input type="checkbox"/> Dolor Marque todos los que aplica:	
<input type="checkbox"/> Malestar general	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> () Muscular	<input type="checkbox"/> () Pecho
<input type="checkbox"/> Tos	<input type="checkbox"/> Náuseas/vómitos	<input type="checkbox"/> () Abdominal	<input type="checkbox"/> () Articulaciones
<input type="checkbox"/> Dolor de garganta	<input type="checkbox"/> Cefalea		
<input type="checkbox"/> Congestión nasal	<input type="checkbox"/> Intubidad/confusión		
<input type="checkbox"/> Otros, especifique: _____			
22. Signos:			
Temperatura: ____ °C			
<input type="checkbox"/> Exudado faríngeo	<input type="checkbox"/> Coma	<input type="checkbox"/> Hallazgos anormales en Rx pulmonar	
<input type="checkbox"/> Inyección conjuntival	<input type="checkbox"/> Diarrea/taquipnea		
<input type="checkbox"/> Convulsión	<input type="checkbox"/> Auscultación pulmonar, anormal		
<input type="checkbox"/> Otros, especifique: _____			

23. Condiciones de comorbilidad		<input type="checkbox"/> Pos parto (< 6 semanas)	
<input type="checkbox"/> Embarazo (Trimestre: _____)	<input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular (incluye hipertensión)	<input type="checkbox"/> Inmunodeficiencia (incluye VIH)	
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Enfermedad hepática	<input type="checkbox"/> Enfermedad renal	
<input type="checkbox"/> Enfermedad crónica neurológica o neuromuscular	<input type="checkbox"/> Otros, especifique: _____	<input type="checkbox"/> Daño hepático	
		<input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar crónica	
		<input type="checkbox"/> Cáncer	
IV. Información de viaje y exposición en los 14 días anteriores a la fecha de inicio de síntomas (antes de informar si es asintomático)			
24. Ocupación			
<input type="checkbox"/> Estudiante	<input type="checkbox"/> Trabajador de salud		
<input type="checkbox"/> Trabaja con animales	Otros, especifique: _____		
<input type="checkbox"/> Trabajador de salud en laboratorio			
25. ¿Ha viajado el paciente 14 días antes de la fecha de inicio de síntomas? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido			
26. Si la respuesta es Si, especifique los lugares a los que el paciente viajó:			
País		Ciudad	
1 _____		_____	
2 _____		_____	
3 _____		_____	
27. ¿Ha visitado algún establecimiento de salud en los 14 días previos al inicio de síntomas? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido Si la respuesta es Si, nombre del EESS: _____			
28. ¿Ha tenido El paciente contacto cercano con una persona con infección respiratoria aguda en los 14 días previos al inicio de síntomas? Si la respuesta es si, marque según corresponda:			
<input type="checkbox"/> Entorno de salud	<input type="checkbox"/> Entorno familiar	<input type="checkbox"/> Lugar de trabajo	
<input type="checkbox"/> Desconocido	Otros, especifique: _____		
29. ¿Ha tenido contacto con un caso confirmado o probable en los 14 días previos al inicio de síntomas? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido			
Si la respuesta es si, liste los datos de los casos confirmados o probables:			
Caso 1: _____			
Caso 2: _____			
Caso 3: _____			
Si la respuesta es si, marque el entorno, según corresponda:			
<input type="checkbox"/> Entorno de salud	<input type="checkbox"/> Entorno familiar	<input type="checkbox"/> Lugar de trabajo	
<input type="checkbox"/> Desconocido	Otros, especifique: _____		
Si la respuesta es si, registre el país/departamento/localidad de exposición: _____			
30. ¿Ha visitado algún mercado donde se encuentre animales vivos en los 14 días previos al inicio de síntomas? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido			
Si la respuesta es si, registre el país/departamento/localidad de exposición: _____			
V. LABORATORIO (Para ser llenado por laboratorio)			
31. Fecha de toma de muestra: ____/____/____			
32. Tipo de muestra: _____			
33. Tipo de prueba: _____			
34. ¿Se realizó secuenciamiento? <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Desconocido			
35. Fecha de resultado de laboratorio: ____/____/____			
VI. INVESTIGADOR			
54. Persona que llena la ficha: _____			
55. Firma y sello: _____			

6.4. Anexo: 3

Ficha de recolección e informe de las principales “alteraciones morfológicas de la Serie Linfoide” en pacientes mayores de 60 años, con diagnóstico grave y críticos de Covid 19.

RECOLECCIÓN DE INFORME DE LABORATORIO CLÍNICO, EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE COVID- 19. HOSPITAL LERD	
	
I. DATOS GENERALES.	
1.1. Código de atención..... () Historia clínica.....() Servicio () 1.2. Edad..... 1.3. Género. <input type="checkbox"/> Femenino. () <input type="checkbox"/> Masculino. ()	
II. DATOS DE LABORATORIO PARA SER LLENADO.	
2.1.Fecha de toma de muestra: ____ / ____ / ____ 2.2.Tipo de muestra: 2.3.Tipo de prueba 2.4.¿Se realizó secuenciamiento? Si () No () Desconocido ()	
III. RESULTADOS DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGIA	
Recuento de linfocitos. 3.1.Linfocitosis (> 45%) 3.2.Normal (20% - 45%) 3.3.Linfopenia (< 20%)	
IV. RECUENTO DE ALTERACIONES MORLÓGICAS DE LA SERIE LINFOIDE.	
4.1.Recuento de linfocitos reactivos. 4.2.Recuento de linfocitos con vacuolización.	4.3.Recuento de linfocitos plasmocitoides. 4.4.Recuento de sombras de Gumprecht.
V. FASES DE LA ENFERMEDAD	
5.1.Fase leve. 5.2.Fase moderada	5.3.Fase grave. 5.4.Fase crítica

6.5. Anexo: 4

Procesamiento de la Prueba Rápida de Covid – 19.

1. De la yema del dedo recolectar asépticamente en un capilar la sangre entera
2. Limpiar bien la zona del pulpejo del dedo con un algodón empado de alcohol.
3. Apretar la yema del dedo y perforar con una lanceta estéril.
4. Usando el capilar, recoger 20ul de sangre entera hasta la línea negra del tubo capilar y colocarlo en el pocillo de ensayo, luego agregar 2 gotas de buffer.
5. Evitando que se forme burbujas de aire.
6. Esperar que aparezca la línea de control, después de 10 a 15min.
7. No leer los resultados después de ese tiempo.
8. La sangre entera del capilar debe analizar inmediatamente después de la recolección.
9. Tal como lo indica la imagen.

✚ Using Capillary whole blood

1 Collecting of Specimen
Using a capillary tube, collect the 20 µl of capillary whole blood to the black line of the capillary tube.

2 Adding of Specimen
Add the collected capillary whole blood to the specimen well of the test device.

3 Dropping of buffer
Add 3 drops (90µl) of buffer vertically into the buffer well of the test device.

4 Reading Time
Read the test result at 10-15 minutes.
Do not read test results after 15 minutes.
It may give false results.

10 - 15 mins

✚ Using serum/plasma/venous whole blood

1 Collecting of Specimen
Using a micropipette, collect the 10µl of serum, plasma or 20µl of venous whole blood with micropipette.

2 Adding of Specimen
Add the collected serum, plasma or venous whole blood to the specimen well of the test device.

3 Dropping of buffer
Add 3 drops (90µl) of buffer vertically into the buffer well of the test device.

4 Reading Time
Read the test result at 10-15 minutes.
Do not read test results after 15 minutes.
It may give false results.

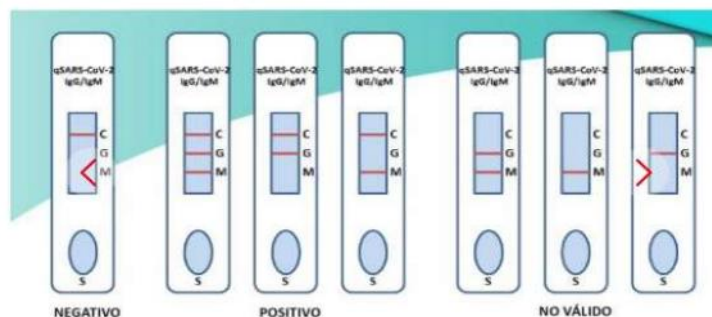
10 - 15 mins

6.6. Anexo: 05

Interpretación de los resultados de prueba rápida COVID-19 IgM/IgG

(Guía de Procedimiento de Prueba Rápida CoVid-19 IgM/IgG)

1. Negativo: Si solo aparece la línea roja en el área control (C)
2. Reactivo Ig M: Además de la línea roja de control, se marca la línea roja en el área M (IgM).
3. Reactivo Ig G: Además de la línea roja de control, se marca la línea roja en el área G (IgG).
4. Reactivo Ig M e Ig G: Además de la línea roja de control, se marca la línea roja en el área M y G.
5. Invalido: no aparece la línea roja en el área control (C).
6. Un volumen de muestra insuficiente o técnicas de procedimiento incorrectas son las razones más probables para falla de la línea control.
7. Se deberá revisar el procedimiento y repetir la prueba con un nuevo caset



● 14% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 14% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	4%
2	scielo.org.co Internet	3%
3	Universidad Wiener on 2022-09-14 Submitted works	3%
4	hdl.handle.net Internet	1%
5	medigraphic.com Internet	<1%
6	revista.acorl.org.co Internet	<1%
7	repositorio.uta.edu.ec Internet	<1%
8	coursehero.com Internet	<1%