



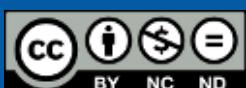
Vazquez, Pablo Martín

Intervalos de referencia e interpretación del hemograma en recién nacidos sanos en sangre venosa

**Tesis para la obtención del título de posgrado de
Especialista en Bioquímica Clínica: Área
Hematología**

Directora: Moyano, María Cecilia del Corazón de
Jesús

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



Esta obra está bajo licencia 2.5 de Creative Commons Argentina.
Atribución-No comercial-Sin obras derivadas 2.5



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA
Facultad de Ciencias Químicas

**INTERVALOS DE REFERENCIA E INTERPRETACION DEL
HEMOGRAMA EN RECIEN NACIDOS SANOS EN SANGRE
VENOSA**

Trabajo final de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Católica de
Córdoba, requisito para obtener el título de:
Especialización en Bioquímica Clínica, Área Hematología

Bioquímico Pablo M. Vázquez
Hospital Misericordia Nuevo Siglo

Córdoba
Año 2020

Director de Trabajo Final
Bioq. Esp. En Hematología María Cecilia Moyano
Hospital Misericordia Nuevo Siglo

Comisión de Trabajo Final

Dra. Alejandra Rivas Dra. Pilar Meaca Dra. Lilian Negro
Especialista en Hematología Especialista en Hematología Especialista en Hematología

Director de la Carrera
Dr. Miguel Ángel Orsilles
Facultad de Ciencias Químicas, UCC.

Agradecimientos:

A la Dra. María Cecilia Moyano por apoyarme en todo momento para empezar la especialidad, por brindarme sus conocimientos científicos y de la vida, excelente profesional y por ser una gran amiga.

A la Téc. Lab. María Lourdes Lucero, por impulsar a seguir capacitándome y tolerar tanto tiempo de estudio.

A Dra. Norma Guzmán por ser una gran concejera de la vida, amiga y compañera de sección.

A la Dra. Silvia Alicia Ligorria por permitir mi capacitación en la sección Hematología del laboratorio.

Al Dr. Miguel Ángel Orsilles y demás profesores de la especialidad, excelentes docentes y profesionales.

Al Dr. Luis Ahumada y servicio de Neonatología del Hospital Misericordia por su colaboración con este trabajo.

A todos mis colegas del laboratorio del Hospital Misericordia Nuevo Siglo.

A mis compañeros de la promoción 2015 de la especialidad en Hematología (la mejor promoción).

Índice general	Pág.
Lista de abreviaturas	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tablas	vii
Resumen	ix
Abstract	xi
1. Introducción	1
1.2 Intervalos de Referencia Biológicos	2
1.3 Valores de Referencia Biológicos	3
2. El Hemograma	5
2.1 Componentes del Hemograma	5
2.2 El Leucograma	5
2.2.1 Recuento de Glóbulos Blancos	7
2.2.2 Recuento de Neutrófilos	8
2.2.3 Recuento de Eosinófilos	9
2.2.4 Recuento de Linfocitos	9
2.2.5 Recuento de Monocitos	9
2.2.6 Glóbulos Rojos Nucleados	9
2.3 Eritrograma	10
2.3.1 Recuento de Glóbulos Rojos	10
2.3.2 Cuantificación de Hemoglobina	11
2.3.3 Hematocrito	11

2.3.4 Recuento de Reticulocitos	11
2.4 Índices Hematimétricos	12
2.4.1 Volumen Corpuscular y Hemoglobina Corpuscular Media	12
2.4.2 Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media	12
2.4.3 Amplitud de la Distribución Eritrocitaria Media	13
2.4.4 Alteraciones Morfológicas de Glóbulos Rojos	13
2.5 Trombocitograma	13
2.5.1 Recuento de Plaquetas	13
2.5.2 Volumen Plaquetario Medio	14
2.5.3 Amplitud de la Distribución Plaquetaria Media	14
3. Trabajo Científico	15
3.1 Objetivos	15
3.2 Materiales y Métodos	15
3.3 Análisis Estadísticos	16
3.4 Resultados Obtenidos	17
4. Discusión	22
5. Bibliografía	24

Índice de Abreviaturas:

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

CLSI: Clinical and LaboratoryStandarsInstitute

FSP: Frotis de Sangre Periférica

GB: Glóbulos Blancos

GPR: Grupo de Referencia

GR: Glóbulos Rojos

GRN: Glóbulos Rojos Nucleados

Hb: Hemoglobina

HCM: Hemoglobina Corpuscular Media

Hto: Hematocrito

IR: Individuo de Referencia

IT: Intervalos de Tolerancia

ITR: Intervalo de Referencia

Li: Linfocitos

MO: Médula Ósea

NEC: Enterocolitis Necrotizante

PDW: Amplitud de la Distribución Plaquetaria Media

Plq: Plaquetas

PR: Población de Referencia

RDW-ADE: Amplitud de la Distribución Eritrocitaria Media

RN: Recién nacido

SD: Desviación Estándar

SP: Sangre Periférica

VCM: Volumen Corpuscular Medio

VPM: Volumen Plaquetario Medio

VR: Valor de Referencia Biológico

X̄: Media Aritmética

Índice de Figuras

Figura 1 Representación del concepto de VR por CLSI	4
Figura 2 Recuento medio de GB y Diferencial Leucocitario	6
Figura 3 Distribución de frecuencias en recuento de GB	17
Figura 4 Distribución de Frecuencia en recuento neutrófilos (% y Abs)	18
Figura 5 Distribución de frecuencia en recuento de Eosinófilos (% y Abs)	19
Figura 6 Distribución de frecuencia en el recuento de Linfocitos (% y Abs)	19
Figura 7 Distribución de frecuencias de recuento de monocitos (% y Abs)	20
Figura 8 Distribución de frecuencia en recuento de GR	20
Figura 9 Distribución de frecuencias en Hb y Hto	21
Figura 10 Distribución de frecuencia en VCM y HCM	21
Figura 11 Distribución de frecuencia en plaquetas y VPM	22

Índice de Tablas

Tabla I Valores de Referencia en Recuento de Glóbulos Blancos y Diferencial Leucocitario	7
Tabla II Intervalos de referencia en serie Eritroide según la edad	11
Tabla III Valor Medio Absoluto, Rango e Intervalos de Referencia en el Recuento de Glóbulos Blancos	17
Tabla IV Valor Medio Absoluto, Rango e Intervalo de Referencia del Diferencial Leucocitario	18
Tabla V Valor Medio, Rango e Intervalo de Referencia en el Diferencial Leucocitario (%)	18
Tabla VI Valor Medio, Rango e Intervalo de Referencia en el Recuento de Glóbulos Rojos e Índices Eritrocitarios	20
Tabla VII Valor Medio, Rango e Intervalo de Referencia en el Recuento de Plaquetas e Índices Plaquetarios	21

Resumen:

Los intervalos de referencia son un conjunto de valores obtenidos en individuos de referencia con fines comparativos y pertenecen a una población que comparte características similares, por ejemplo, el estado de salud, en una población de individuos sanos o que padecan alguna patología. Contienen el 95% de los valores de referencia y excluye 2,5 de los valores de cada extremo. Los límites de referencia, inferior y superior son los valores correspondientes a los percentiles 2,5 y 97,5. Es recomendable que cada laboratorio establezca los valores de referencia de los mensurando que determina en la población que asiste a la institución.

El objetivo de este trabajo es establecer los intervalos de referencia del hemograma en recién nacidos a término saludables de 36 a 72 hs de vida en sangre venosa en la unidad madre – niño, servicio de Neonatología del Hospital Misericordia Nuevo Siglo de la provincia de Córdoba, Argentina. Se realizó un estudio prospectivo con una cohorte de 205 recién nacidos. Resultados obtenidos: Intervalos de Referencia en Leucocitos (5,5 – 20,0) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Recuento Diferencial Leucocitario: Mielocitos (0,0 – 0,1) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Metamielocitos (0,0 – 0,1) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos en Banda (0,0 – 0,2) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos Segmentados (2,2 – 12,2) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Eosinófilos (0 – 1,5) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Basófilos (0 – 0,1) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Linfocitos (1,5 – 7,9) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos (0,1 – 2,4) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Linfocitos Reactivos (0,0 – 0,1) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Eritroblastos cada 100 leucocitos (0 – 2) %, Glóbulos Rojos (3,7 – 6,6) $\times 10^6/\mu\text{L}$, Hemoglobina (13,0 – 22,1) g/dL, Hematócrito (36,2 – 65,6) %, Volumen Corpuscular Medio (92,4 – 108) fL, Hemoglobina Corpuscular Media (31,6 – 38,1) pg, Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (32,4 – 37,4) g/dL, Amplitud de Distribución Eritrocitaria (12,2 – 17,7) %, Recuento de Plaquetas (154 – 361) $\times 10^3/\mu\text{L}$, Volumen Plaquetario Medio (5,1 – 8,6) fL. Los resultados se obtuvieron según la guía “C28 A3 de Clinical and Laboratory Standards Institute”. La interpretación de los resultados, cuando difieren de los intervalos de referencia, es alertar un estado de enfermedad

del recién nacido y contribuir con el Neonatólogo para el correcto diagnóstico y elección del tratamiento a seguir.

Palabras Claves: Neonatología, hemograma, intervalos de referencia, sangre venosa.

Abstract:

Reference intervals are a set of values obtained in reference individuals for comparative purposes and belong to a population that shares similar characteristics, for example, health status, in a population of healthy or suffering some pathology. Reference ranges contain 95% of the reference values and exclude 2.5% of the values at each endpoint. Therefore, lower and upper limits are the values corresponding to the 2.5 and 97.5 percentiles. It is recommended that each laboratory establish the reference values of the measure it determines in the population that attends the institution, improving the clinical interpretation of the results.

The objective of this work is to establish the reference intervals of the blood count in healthy full-term newborns of 36 to 72 hours of venous blood life in the mother-child unit, Neonatology service of the New Century Mercy Hospital in the province of Córdoba, Argentina. A prospective study was conducted with a cohort of 205 newborns. Results obtained in this work are Reference Intervals in: White Blood Cells ($5.5 - 20.0 \times 10^3/\mu\text{L}$), Myelocytes ($0.0 - 0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$), Metamyelocytes ($0.0 - 0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$), Neutrophils in Band ($0.0 - 0.2 \times 10^3/\mu\text{L}$), Segmented Neutrophils ($2.2 - 12.2 \times 10^3/\mu\text{L}$), Eosinophils ($0 - 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$), Basophils ($0 - 0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$), Lymphocytes ($1.5 - 7.9 \times 10^3/\mu\text{L}$), Monocytes ($0.1 - 2.4 \times 10^3/\mu\text{L}$), Reactive Lymphocytes ($0.0 - 0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$), Erythroblasts every 100 leukocytes ($0 - 2 \%$), Red blood cells ($3.7 - 6.6 \times 10^6/\mu\text{L}$), Hemoglobin ($13.0 - 22.1 \text{ g/dL}$), Hematocrit ($36.2 - 65.6 \%$), Mean Corpuscular Volume ($92.4 - 108 \text{ fL}$), Mean Hemoglobin Corpuscular ($31.6 - 38.1 \text{ pg}$), Hemoglobin Average Corpuscular ($32.4 - 37.4 \text{ g/dL}$), Erythrocyte Distribution Amplitude ($12.2 - 17.7 \%$), Platelet Count ($154.0 - 361.0 \times 10^3/\mu\text{L}$), Average Platelet Volume ($5.1 - 8.6 \text{ fL}$). The results have been obtained according to the C28 A3 guide of the Clinical and Laboratory Standards Institute. The clinical implication of the results, when they differ from the reference intervals, is to alert a state of new born disease and contribute to the Neonatologist for the correct diagnosis and choice of treatment to follow.

Keywords: Neonatology, hemogram, reference intervals, venous blood.

1. Introducción:

El hemograma es un estudio imprescindible en los recién nacidos (RN) y es útil como herramienta en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones neonatales.

Para comprender los resultados de un hemograma, es importante conocer los valores en individuos similares y compararlos. Por ello surge el concepto de Valor de Referencia Biológico (VR): Definido como el valor medido de un parámetro dado obtenido con fines comparativos en un individuo (individuo de referencia) que debe cumplir con diversos requisitos. Son útiles para categorizar individuos como sanos o que padeczan una determinada patología. Los VR más empleados corresponden a individuos sanos (1).

En otros países existen publicaciones de laboratorios que establecieron sus VR para diferentes parámetros en RN (2-9). Actualmente en nuestra región no existen numerosas publicaciones que establezcan VR para dicha población de pacientes en el hemograma. Es importante establecer los VR del Hospital Misericordia Nuevo Siglo en la provincia de Córdoba ya que es uno de los principales centros de salud de la zona sur de la ciudad. Así como también establecer VR para que los laboratorios de otros centros de salud puedan implementarlos. En nuestro laboratorio contamos con la experiencia de haber obtenido VR de distintos parámetros en Hemostasia en estos pacientes (10).

Considerando la amplia oferta de analizadores disponibles en el mercado, es de suma importancia establecer nuestros VR para distintos parámetros del hemograma en una población de RN, y brindar al personal médico las herramientas necesarias para definir un RN como sano, realizar el diagnóstico de patologías neonatales y el seguimiento de tratamientos.

Durante el proceso diagnóstico un valor observado en un paciente solo debería compararse con los VR suministrados por el laboratorio que ha

realizado la medición de la magnitud en cuestión. En todo laboratorio se debería incluir en los informes los intervalos de referencia biológicos correspondientes ya que también es solicitado como requisito de calidad (11).

Los VR dependen de la población de referencia, por ejemplo, no podemos comparar VR obtenidos en adultos con valores de niños o RN. En neonatos también son dependientes de la edad gestacional al nacer, la edad postnatal, el peso con el que nacen y estados neonatales (12-14), así como de factores relacionados a la madre (morbilidad materna asociadas o no a la gestación) (15-17).

Se observaron variaciones de los valores del hemograma en RN dependiendo del tipo de muestra obtenido. La muestra que mejor caracteriza los valores del hemograma en los RN es la obtenida por punción venosa (18,19), en ocasiones la extracción por punción digital suele ser dificultosa, demasiado lenta, lo que puede ser motivo de falsa trombocitopenia, o de variaciones en el valor del hematocrito. Si la sangre es capilar, es hemo concentrada y registra valores elevados, por ejemplo, en el hematocrito (Hto). En el cordón umbilical y la placenta también contiene sangre materna (20). Cuando el cordón umbilical se deja sin clampar por varios minutos post nacimiento, el volumen sanguíneo y el hematocrito (Hto) pueden aumentar sensiblemente. Por estas razones los VR que aparecen en la literatura y otras publicaciones deben ser revisados antes de considerarlos. Debe contemplarse la población de referencia en la cual fueron obtenidos y el procedimiento de medida usado (21,22).

Con respecto a las plaquetas, si la muestra de cordón se contamina con la gelatina de Wharton, induce la coagulación con una disminución en su recuento (23).

1.2 Intervalos de Referencia Biológicos

La interpretación de los resultados clínicos por parte de los profesionales de la salud, es una práctica fundamental para tomar decisiones clínicas

sobre un paciente, para ello, es necesario comparar los valores obtenidos con un intervalo de referencia, el cual es calculado a partir de una población similar.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomienda que cada laboratorio debe establecer los Intervalos de Referencia (ITR) para los mensurando que determina. En hematología, así como en otras áreas clínicas, es importante establecer los límites de referencia en la población que se analizará de manera rutinaria. La variabilidad en los valores de referencia depende de muchos factores como: el género, la edad del paciente, las características fenotípicas y genotípicas de la población, la dieta, la ubicación geográfica (como la altitud) y el método utilizado, entre otros.

1.3 Valores de Referencia:

Se define como un conjunto de valores de una magnitud, obtenidos con fines comparativos, en un Individuo de Referencia (IR), que cumple con determinados criterios preestablecidos que pueden ser muy diversos, por ejemplo, edad, lugar geográfico de residencia, un estado fisiológico (embarazadas), un estado patológico (presencia anemia) o un individuo presuntamente sano, dependiendo de la finalidad de los VR. A su vez, este IR pertenece a una Población de Referencia (PR), conjunto de individuos con alguna característica común, observable y medible, este número pueden ser muy grande por lo que es difícil de obtener y generalmente es imposible o poco práctico examinar alguna característica en la población entera por lo que se recurre a examinar una parte de ella y en base a la información relevada en esa porción se hacen inferencias sobre toda la población.

Tomando las muestras en un Grupo de Referencia (GPR), representativo de la PR, como el subconjunto de individuos que pertenecen a la población, en él se realizarán las determinaciones, y los datos obtenidos luego del análisis estadístico se determinan los VR, con los cuales se va a inferir el

valor de los parámetros de la PR (Figura 1). Para que, a partir de una muestra, estudiemos las características de la población, que sea representativa de la misma, es decir, que mantenga las características de interés de la población en estudio. Es probable que se produzcan errores debido a la mala selección de los pacientes, que se pueden disminuir aumentando el tamaño de la muestra.

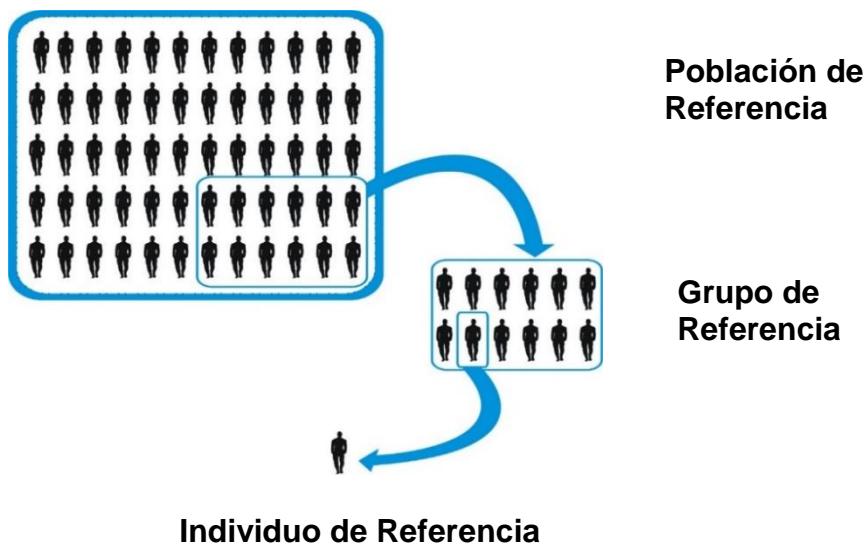


Figura 1: Representación del concepto de VR recomendado por CLSI (24).

Los Intervalos de Referencia (ITR) contienen el 95% de los VR y excluye un 2,5% de los valores en cada extremo ($\bar{X} \pm 1,96 S$). En la estimación de los ITR los límites inferior y superior son los valores que corresponden a los percentiles 2,5 y 97,5. Para establecer los límites se pueden aplicar diversos métodos estadísticos, cuando se obtiene una cantidad de datos mayor a 120 ($n > 120$), la CLSI recomienda el método no paramétrico, que no requiere ninguna hipótesis en cuanto a la distribución de frecuencias.

Para detectar valores atípicos, podemos usar diferentes técnicas. Si estos datos del conjunto se ignoran, puede haber cambios importantes en las conclusiones obtenidas del estudio. Saber cómo calcular y evaluar su

presencia, nos asegura la comprensión apropiada de los resultados estadísticos. Se pueden observar realizando histogramas de distribución o diagramas de cajas. Lo correcto es su detección por cálculos estadísticos, el modelo matemático de Dixon/Reed es un método muy utilizado.

Con los Intervalos de Tolerancia (IT), nos aseguramos que con una probabilidad del 90% que contenga el verdadero valor del parámetro poblacional, media aritmética (\bar{X}), desviación estándar (SD), etc. Por ello se debe hacer hincapié en una correcta selección de los individuos que van a integrar la muestra de referencia y una cantidad representativa. A mayor tamaño de la muestra más nos aproximamos a la población, los IT serán más pequeños, por lo tanto, se llegará a conclusiones más precisas.

2. EL Hemograma

El análisis de las diferentes células de la sangre se evalúa a través de un hemograma completo, el cual consta de la revisión de las distintas células que lo componen en forma cuantitativa (como los recuentos celulares) y cualitativa (por la observación microscópica de la morfología de las células).

El objetivo del hemograma es el estudio de las células que componen la sangre periférica (SP) y a su vez es un reflejo del estado en el cual se encuentra la médula ósea (MO).

Actualmente los laboratorios cuentan con métodos automatizados de alta precisión que dan un recuento celular de gran fiabilidad de las determinaciones analíticas (25-27). La revisión de la fórmula leucocitaria por frotis de sangre periférica (FSP) donde se evidencian alteraciones morfológicas en las células que los analizadores no pueden diferenciar, es de relevancia diagnóstica (28).

El Neonatólogo luego de la evaluación clínica de un RN, ante la sospecha de alguna patología, en la práctica habitual, es frecuente que solicite estudios de laboratorio, donde el hemograma es de suma importancia. Si el médico interpreta los resultados de los IR, obtendrá datos precisos para la valoración de los pacientes y realizar un correcto diagnóstico y tratamiento.

Por ejemplo, ante un valor de Hto elevado la sospecha de policitemia del RN (29); un recuento diferencial con células inmaduras y plaquetopenia una sepsis neonatal (30-32), y ante la presencia en el FSP de numerosos esferocitos sospecha de una membranopatía como la Esferocitosis Hereditaria (33).

2.1 Componentes del Hemograma:

A continuación, se realizará una descripción de los componentes y las alteraciones patológicas del hemograma:

- 1- Leucograma
- 2- Eritrograma
- 3- Trombocitograma

2.2 El Leucograma:

Como prueba independiente o como parte integral del hemograma, estudia las alteraciones de los leucocitos en SP, tiene dos componentes: uno cuantitativo, que corresponde al recuento total de leucocitos y el diferencial leucocitario: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, linfocitos reactivos, monocitos y sus correspondientes células inmaduras. Otro cualitativo, que corresponde al estudio morfológico. Hay variaciones en el recuento leucocitario y el diferencial según la edad del individuo (Figura 2) y en diversas patologías.

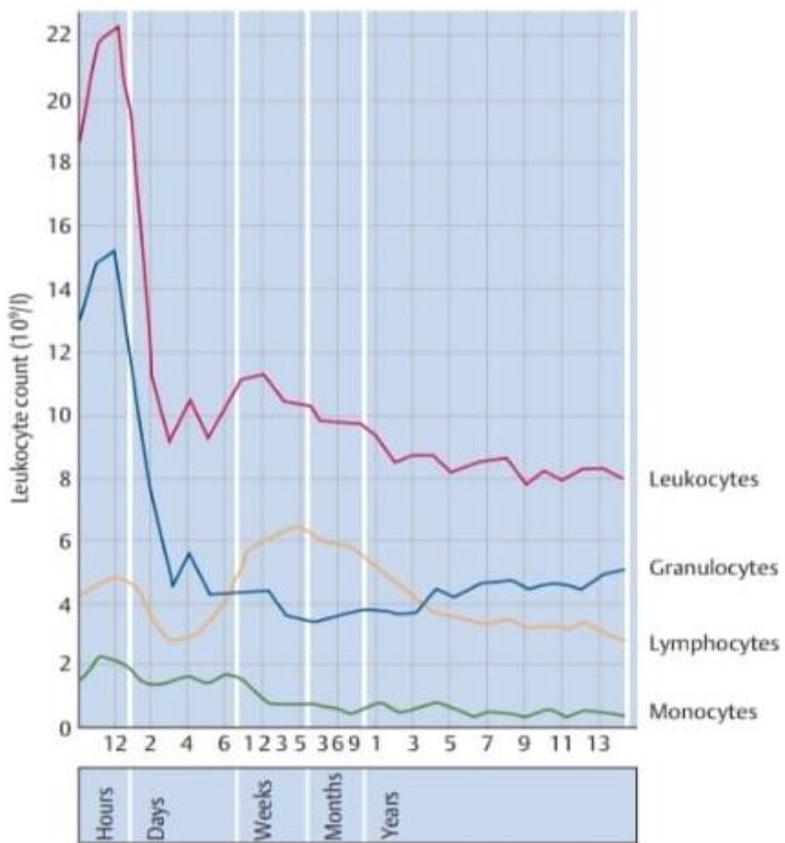


Figura 2: Recuento medio de GB y Diferencial Leucocitario a diferentes edades (34).

2.2.1 Recuento de Glóbulos Blancos (GB): Es relevante para establecer leucopenia o leucocitosis en un paciente. Donato – Rapetti (35), afirma que el recuento de GB presenta un amplio rango de normalidad, con valores entre $10,0$ y $26,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ al momento del nacimiento en RN nacidos a término, que en las primeras 12 hs de vida aumentan y luego comienza a disminuir hasta estabilizarse alrededor del 4to día de vida donde los valores aproximados son alrededor de $5,0$ – $15,0 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Los VR en RN según Campuzano – Maya (36) al momento del nacimiento son de 9 a $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ y luego comienzan a disminuir gradualmente hasta estabilizarse a la semana de vida entre $5,0$ y $21,0 \times 10^3/\mu\text{l}$. Como se presenta en Tabla I.

Tabla I: Valores de Referencia de GB y Diferencial Leucocitario ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (33):

EDAD	GB	NE SEG	EO	BA	LI	MO
RN	(9,0-30,0)	(6,0-26,0)	(0,0-0,9)	(0,0-1,0)	(2,0-11,0)	(0,4-3,1)
12 HS	(13,0-38,0)	(6,0-28,0)	(0,0-1,0)	(0,0-0,5)	(2,0-11,0)	(0,4-3,1)
24 HS	(9,4-34,0)	(5,0-21,0)	(0,1-1,0)	(0,0-0,3)	(2,0-11,5)	(0,2-3,1)
1 SEM	(5,0-21,0)	(1,5-10,0)	(0,1-1,1)	(0,0-0,3)	(2,0-17,0)	(0,3-2,7)

El recuento diferencial de leucocitos, es importante en estas situaciones si la leucopenia ($\text{GB} < 4.0 \times 10^3/\mu\text{l}$) está asociada a neutropenia absoluta ($\text{neutrófilos} < 1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$), que es una condición de riesgo a padecer infecciones, sobre todo por gérmenes oportunistas como los microrganismos intrahospitalarios.

2.2.2 Recuento de Neutrófilos: En los neonatos, el valor absoluto se modifica rápidamente en los primeros días de vida y es importante para establecer si un RN presenta neutropenia. El valor absoluto de neutrófilos se va modificando en las primeras 72 hs de vida, con un pico alrededor de las 12 – 24 hs, se habla de neutropenia neonatal cuando el valor absoluto $< 1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ luego del tercer día en RN a término (37). Se observa neutropenia en patologías como: Síndromes de Kostmann y Shwachman-Diamond, y en neutropenias aloinmunes (38). Según Manroe (39) el hallazgo de neutrofilia absoluta se considera, cuando se observa un recuento $> 14.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ en las primeras 60 hs y $> 7.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ en RN a término en los siguientes 3 días al nacimiento. La causa más frecuente de leucocitosis con neutrofilia es la sepsis neonatal, que puede cursar con leucopenia o neutropenia. Es relevante considerar que el recuento de GB, para detectar la presencia de leucocitosis o leucopenia. En situaciones de sepsis neonatal es de poca utilidad clínica por lo que tienen bajo valor

predictivo. La combinación del número total de neutrófilos, número de neutrófilos inmaduros y el cociente entre el número de inmaduros sobre neutrófilos totales (relación I/T), constituye un parámetro muy útil para su predicción (40). Pueden cursar con neutrofilia las infecciones congénitas y asfixia perinatal (41).

2.2.3 Recuento de Eosinófilos: Diversas condiciones patológicas presentan eosinofilia ($> 0.5 \times 10^3/\mu\text{l}$), procesos como eritema tóxico neonatal, pustulosis eosinofílica neonatal (42), inflamación respiratoria crónica causada por Chlamydia trachomatis (43). Como también posterior a la transfusión de GR (44).

2.2.4 Recuento de Linfocitos (Li): Christensen, R.D. y colaboradores (45), establecen IR en el recuento de Li usando una base de datos multi hospitalaria, y verificó estudios que asocian valores superiores al percentil 95% con la sepsis de aparición temprana, hemorragia intravascular y retinopatía del prematuro (46). La relación entre un recuento bajo de linfocitos, inferior al percentil 5% en las primeras horas de vida, ante la presencia de un alto recuento de glóbulos rojos nucleados (GRN), se observó en situaciones de hipoxia neonatal, una mayor tasa de afecciones neurológicas y el aumento de la mortalidad neonatal (47). Establecer IR en el recuento de Li en RN es de utilidad para prevenir el riesgo de complicaciones neonatales y la mortalidad neonatal.

2.2.5 Recuento de Monocitos: La monocitosis con un recuento $> 1.2 \times 10^3 / \mu\text{l}$ de monocitos en RN e infantes, es de buen pronóstico en RN que cursan con neutropenia, ya que esta monocitosis corresponde a un mecanismo compensatorio al ser considerados como segunda línea en la inmunidad celular (48,49). Otras causas de monocitosis en RN, son las infecciones por Cándida sp y/o sífilis congénita (50,51).

2.2.6 Glóbulos Rojos Nucleados (eritroblastos, GRN): En RN a término y saludables, durante las primeras horas vida podemos observar la presencia de GRN. Diversos autores han reportado como valores normales

un recuento < 10 GRN/100 GB, y consideran como elevados aquellos superiores a este límite (52-54). Los GRN son depurados rápidamente de la sangre circulante, a las 12 hs posteriores al nacimiento su valor cae en un 50% y luego del cuarto día no se observan en SP. En RN con enfermedad hemolítica Rh, encontramos cifras muy superiores de eritroblastos como respuesta al cuadro hemolítico (55). Se evidenció que un elevado recuento de GRN se asocia a un alto riesgo de padecer diferentes complicaciones como: hemorragia intraventricular (56) o retinopatía del prematuro (57), también se relaciona a la hipoxia prenatal (58). Con respecto a la comorbilidad materna al momento del parto, se pueden presentar en cuadros como preeclampsia, pacientes con hipertensión crónica (59), en madres diabéticas (60) o por tabaquismo durante el embarazo (61).

2.3 Eritrograma:

2.3.1 Recuento de glóbulos rojos, (GR): Los RN, presentan eritrocitos de mayor volumen y en mayor cantidad con respecto a los GR de adultos. En cuanto a la vida media, es de 90 días en RN a término (62). Ante un recuento de GR, hemoglobina (Hb) y Hto disminuidos (por debajo de 2 desviaciones estándar de la media para la edad gestacional), nos debe alertar para la detección de anemias (63), que puede corresponder a diferentes etiologías. Con respecto a la fisiopatología, se presenta la inadecuada producción de GR, una vida media acortada en los casos de hemólisis, o por pérdidas sanguíneas.

Es frecuente que en neonatos se observe valores aumentados en GR, como en policitemia o eritrocitosis que pueden conducir a un síndrome de hiperviscosidad de la sangre. La eritrocitosis tiene diferentes causas en neonatología, que incluyen a: trastornos genéticos, policitemia familiar, hemoconcentración, cardiopatías congénitas, síndrome de apnea del

sueño, trastornos con hipertensión pulmonar, carboxi hemoglobinemia, enfermedad renal poliquística, producción excesiva de eritropoyetina.

2.3.2 Cuantificación de Hemoglobina, (Hb): Es la determinación que va a definir si el RN presenta anemia. Los valores iniciales son relevantes para el diagnóstico y tratamiento de la anemia neonatal temprana. Algunos factores como el tiempo de ligadura del cordón, las horas transcurridas desde el nacimiento y el tipo de muestra obtenido (sangre de cordón, capilar o venosa), pueden afectar los valores de Hb /o Hto. En muestras de sangre capilar obtenidas por punción digital o de talón son significativamente superiores a los de las obtenidas por punción venosa. Esta variación es mucho más importante en la primera semana de vida, durante la cual los valores capilares son en promedio 15% superiores que los venosos (64).

2.3.3 Hematocrito, (Hto): El valor del hematocrito, acompañado con el recuento de GR y la Hb, es útil para la detección de anemia y en el diagnóstico de policitemia/hiperviscosidad, donde se observa que un valor de Hto central mayor a 65% es considerado diagnóstico (siempre que esté confirmado). El Hto asciende en las primeras 6 hs y luego desciende hasta estabilizarse alrededor de las 18-24 hs del nacimiento y su valor difiere según el tipo de muestra obtenido (65). Cuando la muestra es sangre capilar, el valor del Hto puede ser 5-25 % mayor que el obtenido de una punción venosa (66). Según la técnica utilizada en la determinación, con el micro hematocrito capilar se obtiene un valor mayor y mejor correlación en la viscosidad al obtenido con el contador hematológico (calculado). Se recomienda solicitar el Hto entre 8-12 hs de vida en aquellos RN que tienen factores de riesgo para policitemia/híper viscosidad.

2.3.4 Recuento de Reticulocitos: El valor de los reticulocitos está influenciado por la edad gestacional. Los RN poseen un recuento reticulocitario elevado con respecto a niños y adultos, en los RN a término y saludables durante los primeros 3 días de vida se considera normal entre

3 y 7 %, y luego desciende rápidamente reflejando la inhibición de la eritropoyesis que se produce inmediatamente después del parto.

2.4 Índices Hematimétricos:

2.4.1 Volumen Corpuscular Medio (VCM) y Hemoglobina Corpuscular Media (HCM): Estos índices eritrocitarios nos permiten identificar los GR por su tamaño y por la cromía respectivamente, son parámetros de utilidad en la clasificación de anemias en: macrocíticas, microcíticas o normocíticas y como hipocrómicas, normócromicas según el HCM. Los hematíes neonatales presentan mayor volumen que los del adulto y se observa como células predominantes los esferocitos. Los VR para neonatos a término y saludables según SIBEN son VCM: 95 - 108 fL y para HCM: 29 - 33 pg (67).

2.4.2 Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM):

Representa una medida de la concentración de hemoglobina en un volumen determinado de glóbulos rojos. Este parámetro es de utilidad cuando se observa elevado junto con el RDW, ante la sospecha de Esferocitosis Hereditaria entre otras causas.

Tabla II: Intervalos de Referencia en serie Eritroide según la edad para GR, HB, Hto, VCM, HCM y CHCM (Media – 2SD), Dallman (76).

EDAD	GR ($10^9/\mu\text{L}$)	HB (gr/dL)	Hto (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (gr/dL)
RN	(4,7 – 3,9)	(16,5 – 13,5)	(51 – 42,0)	(108 – 98)	(34,0 – 31,0)	(33,0 – 30,0)
1 – 3 D	(5,3 – 4,0)	(18,5 – 14,5)	(55,0 – 45,0)	(108 – 95)	(34,0 – 31,0)	(33,0 – 29,0)
7 D	(5,1 – 3,9)	(17,5 – 13,5)	(54,0 – 42,0)	(107,0 – 88,0)	(34,0 – 28,0)	(33,0 – 28,0)

2.4.3 La Amplitud de la Distribución Eritrocitaria Media (ADE):

Representa el coeficiente de variación de tamaño de los GR. En el hemograma normal existe un grado de anisocitosis. Cuando el RDW es muy elevado se sospecha de pacientes transfundidos, en tratamiento, como también en anemias hemolíticas.

2.4.4 Análisis de las Alteraciones Morfológicas en GR:

Para realizar un informe completo de la morfología eritroide, es necesario la observación del extendido de SP, ya que existen diversas alteraciones morfológicas en los GR que los auto analizadores no pueden evidenciar. Algunas de ellas pueden orientar al neonatólogo en patologías tanto congénitas como adquiridas.

2.5 Trombocitograma:

Corresponde al Recuento de Plaquetas (Plq) y sus índices, Volumen Plaquetario Medio (VPM) y la Amplitud de Distribución Plaquetaria Media (PDW).

2.5.1 Plaquetas: A través del recuento de plaquetas se establece si un paciente cursa con trombocitopenia ($\text{Plq} < 150 \times 10^3/\mu\text{l}$) o trombocitosis ($\text{Plq} > 450 \times 10^3/\mu\text{l}$). Dentro de las causas que pueden provocar trombocitopenia podemos mencionar, por ejemplo, causas inmunológicas, inducidas por drogas (cuando la madre fue medicada con cimetidina), desórdenes genéticos, por infecciones de tipo viral, bacterianas o por hongos, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia placentaria, enterocolitis necrotizante (NEC), por ventilación mecánica, (69). La trombocitopenia aumenta el riesgo de sangrado y la morbi mortalidad del Neonato (70,71), su diagnóstico preciso es necesario para minimizar las complicaciones vinculadas a la misma.

La trombocitosis, se ha utilizado como indicador de diversas infecciones respiratorias, en anemia por déficit de hierro, hemorragias, por la exposición

a drogas (epinefrina), déficit de vitamina E y también en la trombocitopenia de rebote (72-76).

2.5.2 Volumen Plaquetario Medio (VPM): El VPM se ha utilizado en neonatos como medida de la producción plaquetaria basado en la premisa que las plaquetas jóvenes son más grandes que las más antiguas (77), un VPM más alto indica producción de plaquetas. El VPM y la observación morfológica de las plaquetas son muy útiles en el diagnóstico de trombocitopenias hereditarias (78).

2.5.3 Amplitud de Distribución Plaquetaria Media: Podemos mencionar que el valor del PDW nos proporciona información sobre la anisocitosis plaquetaria, es decir sobre el coeficiente de variación en el tamaño de las Plq, cuando su valor es elevado, sugiere que en la muestra se observan Plq de diversos tamaños.

**INTERVALOS DE REFERENCIA E INTERPRETACION DEL
HEMOGRAMA EN RECIEN NACIDOS SANOS EN SANGRE VENOSA,
HOSPITAL MISERICORDIA NUEVO SIGLO**

3. Trabajo Científico

3.1 Objetivos: Determinar los IR del hemograma para RN a término saludables, desde 36 hs hasta las 72 hs de vida, en el Servicio de Neonatología del Hospital Misericordia Nuevo Siglo, de la Provincia de Córdoba.

3.2 Materiales y Métodos: Se incluyeron una cohorte de 205 RN hospitalizados en la sala de internación conjunta Madre-Niño del Hospital Misericordia Nuevo Siglo. La evaluación de los pacientes se realizó bajo la supervisión del Dr. Luis Ahumada Especialista en Neonatología. Se seleccionaron pacientes saludables, con una edad gestacional a término entre 36 – 41 semanas de gestación ($\bar{X} = 38,5$ semanas), con un peso de 2255 a 4700 gr. ($\bar{X} = 3388$ gr.) Se excluyeron aquellos que hayan requerido internación en las primeras 48 hs. de vida, menores de 36 semanas de gestación, con sospecha de trastornos de la coagulación o antecedentes familiares de estos trastornos; también aquellos nacidos de madres con antecedentes de: preeclampsia, diabetes gestacional, antecedentes de partos prematuros, antecedentes de feto muerto, trombofilia diagnosticada, púrpura trombocitopénica idiopática, trastornos hemorrágicos, obesidad, hipertensión (valores iguales o mayores a 140/90 mm Hg) o desnutrición.

Las muestras se obtuvieron por punción en vena superficial del dorso de la mano, bajo consentimiento informado para la obtención de ITR en parámetros de Hemostasia, coordinado por la Dra. Angélica Molina (10), y posterior establecimiento de ITR en el Hemograma. Para las

determinaciones del hemograma se utilizó como anticoagulante EDTA-K2, dilución final 1/50 obteniendo un volumen final de 0,5 ml. El procesamiento fue siempre dentro de las 2 horas posteriores a la extracción. La muestra se procesó en forma automatizada en contador hematológico CELL-DYN RUBY de la marca ABBOTT®, el cual se encuentra bajo control de calidad interno con 3 viales, bajo, normal y alto marca ABBOTT® y con participación en programas de control de calidad externo CEMIC®.

Para establecer el RDL, el frotis de SP coloreado con MAY GRÜNWALD- GIEMSA se observó al microscopio óptico, contando 200 células en 2 extendidos (realizados de punta de aguja) y se corroboró el valor de las plaquetas por método de Fonio. El análisis microscópico se realizó bajo la supervisión de la Dra. María Cecilia Moyano Bioquímica Especialista en Hematología.

Los sistemas automatizados no pueden sustituir la observación morfológica realizada por personal con experiencia, y continúa siendo un complemento fundamental para el diagnóstico hematológico y clínico. Debido a las señales o alarmas que suministra el contador hematológico (frecuentes cuando se procesan especímenes en esta población), que indican la existencia de posibles anomalías en el RDL. En la mayoría de los equipos automatizados la presencia de GRN puede pasar inadvertida o se pueden generar alarmas que deben ser confirmadas, como también en aquellos equipos que informan un diferencial de 3 poblaciones celulares. La observación rutinaria del frotis debe realizarse de forma imprescindible en neonatología y pediatría.

3.3 Análisis estadístico: La base de datos se realizó con los programas EXCEL® de MICROSOFT e INFOSTAT ® (versión estudiantil).

Aplicando la técnica de DIXON – REED se eliminaron los valores atípicos en los datos.

Para establecer los IR de los distintos parámetros del hemograma se utilizó la guía C28 A3 por método no paramétrico (recomendado por CLSI cuando N > 120).

3.4 Resultados obtenidos:

Tabla III: Valor Medio, Rango e Intervalo de Referencia en el Recuento de GB.

	Media ± SD	Rango	IR	Unidades
GB ($10^3/\mu\text{L}$)	($12,4 \pm 3,6$)	(4,3 – 24,2)	(5,5 – 20,0)	$10^3/\mu\text{L}$

Figura 3 Distribución de frecuencias en recuento de GB

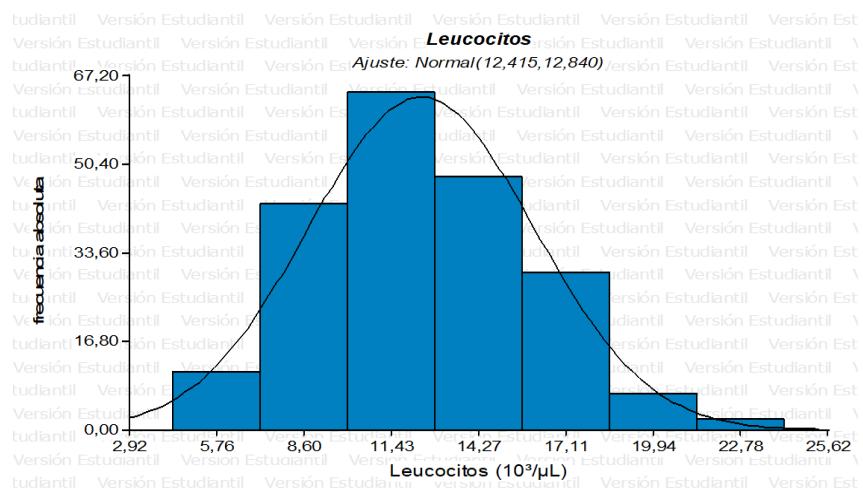


Tabla IV: Valor Medio Absoluto, Rango e Intervalo de Referencia del Recuento Diferencial Leucocitario.

	Media ± SD	Rango	IR	Unidades
MIELOCITOS	(0,02 ± 0,06)	(0,0 – 0,4)	(0,0 – 0,1)	10 ³ /µL
METAMIELOCITOS	(0,02 ± 0,08)	(0,0 – 0,5)	(0,0 – 0,1)	10 ³ /µL
NEU CAYADO	(0,12 ± 0,15)	(0,0 – 0,7)	(0,0 – 0,2)	10 ³ /µL
NEUTROFILOS	(6,6 ± 2,6)	(1,6 – 14,1)	(2,2 - 12,2)	10 ³ /µL
EOSINOFILOS	(0,5 ± 0,4)	(0,0 – 2,1)	(0,0 - 1,5)	10 ³ /µL
BASOFILOS	(0,02 ± 0,05)	(0,0 – 0,3)	(0,0 – 0,1)	10 ³ /µL
LINFOCITOS	(4,1 ± 1,6)	(0,5 – 10,5)	(1,5 - 7,9)	10 ³ /µL
MONOCITOS	(1,0 ± 0,7)	(0,1 – 4,6)	(0,1 - 2,4)	10 ³ /µL
Li REACTIVO	(0,03 ± 0,08)	(0,0 – 0,6)	(0,0 – 0,1)	10 ³ /µL

Tabla V: Valor Medio, Rango e Intervalo de Referencia en el Recuento Diferencial Leucocitario Porcentual.

	Media ± SD	Rango	IR	Unidades
MIELOCITOS	(0,1 ± 0,4)	(0,0 – 3,0)	(0,0 – 1,0)	%
METAMIELOCITOS	(0,2 ± 0,8)	(0,0 – 6,0)	(0,0 – 2,0)	%
NEU CAYADO	(1,0 ± 1,1)	(0,0 – 4,0)	(0,0 – 3,0)	%
NEU SEGMENTADO	(52,2 ± 10,9)	(15,0 – 82,0)	(27,0 – 71,0)	%
EOSINOFILOS	(4,1 ± 2,9)	(0,0 – 14,0)	(0,0 – 11,0)	%
BASOFILOS	(0,1 ± 0,4)	(0,0 – 2,0)	(0,0 – 1,0)	%
LINFOCITOS	(34,1 ± 10,6)	(8,0 – 70,0)	(10,0 – 59,0)	%
MONOCITOS	(8,0 ± 4,4)	(1,0 – 29,0)	(1,0 – 16,0)	%
LI REACTIVO	(0,2 ± 0,7)	(0,0 – 5,0)	(0,0 – 2,0)	%
EB /100 GB	(0,4 ± 1,1)	(0,0 – 3,0)	(0,0 – 2,0)	%

Figura 4 Distribución de Frecuencia en recuento neutrófilos (% y Abs)

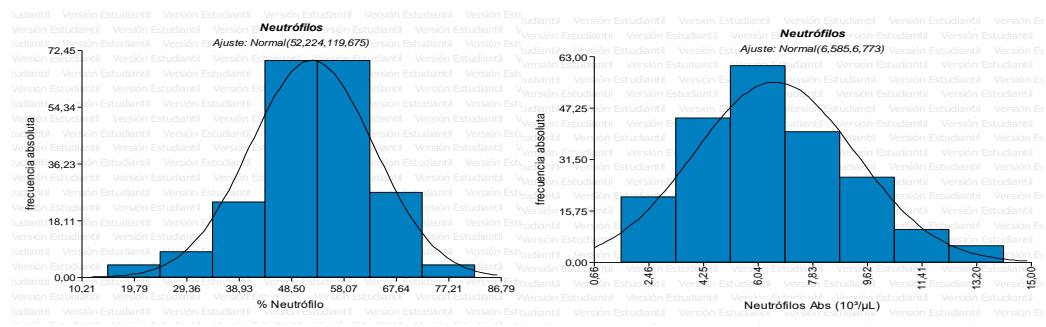


Figura 5 Distribución de frecuencia en recuento de Eosinófilos (% y Abs)

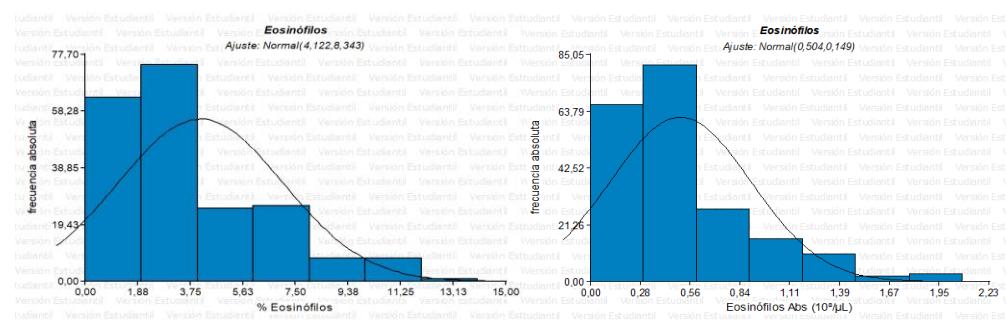


Figura 6 Distribución de frecuencia en el recuento de Linfocitos (% y Abs)

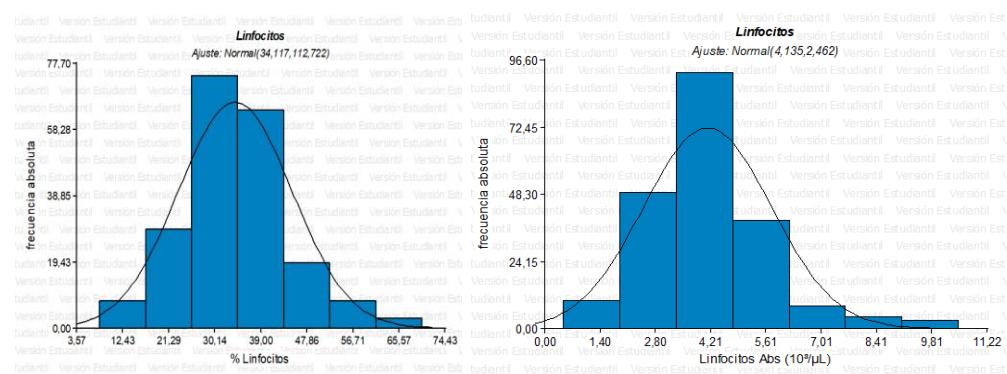


Figura 7 Distribución de frecuencias de recuento de monocitos (% y Abs)

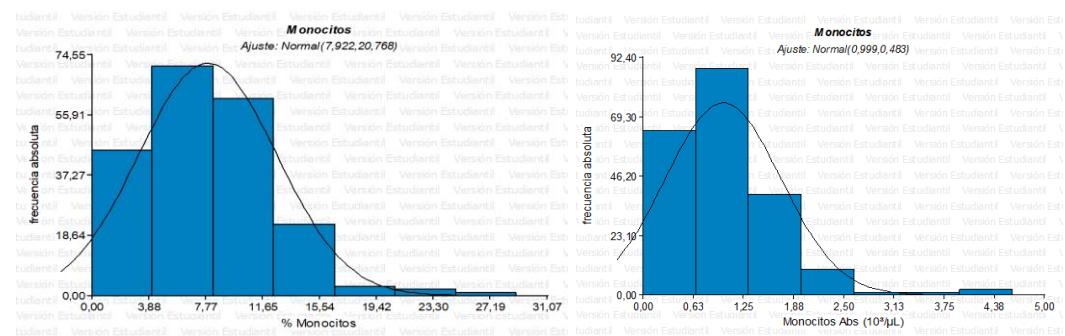


Tabla VI: Valor Medio, Rango e Intervalo de Referencia en GR e Índices Eritrocitarios.

	Media ± SD	Rango	IR	Unidades
GR	(5,3 ± 0,8)	(2,7 – 6,9)	(3,7 - 6,6)	10 ⁶ /μL
Hb	(18,2 ± 2,3)	(11,8 – 23,3)	(13,0 - 22,1)	gr/dL
Hto	(52,4 ± 7,3)	(32,4 – 69,1)	(36,2 - 65,6)	%
VCM	(99,6 ± 4,3)	(90,1 – 114,4)	(92,4 – 108,0)	fL
HCM	(34,7 ± 1,8)	(29,4 – 40,2)	(31,6 - 38,1)	Pg
CHCM	(34,8 ± 1,9)	(29,0 – 41,6)	(32,4 - 37,4)	gr/dL
ADE	(15,1 ± 1,3)	(12,0 – 20,0)	(12,7 - 17,7)	%

Figura 8 Distribucion de frecuencia en recuento de GR

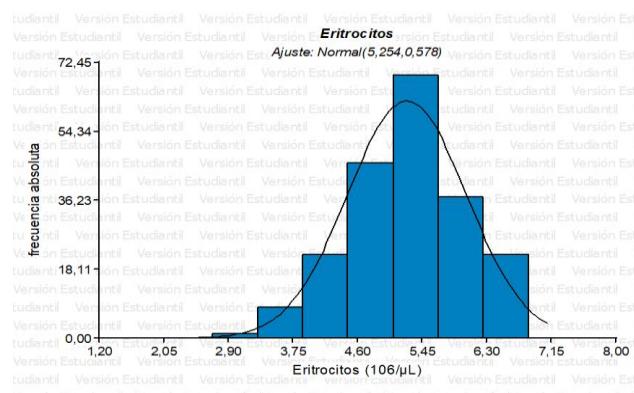


Figura 9 Distribución de frecuencias en Hb y Hto

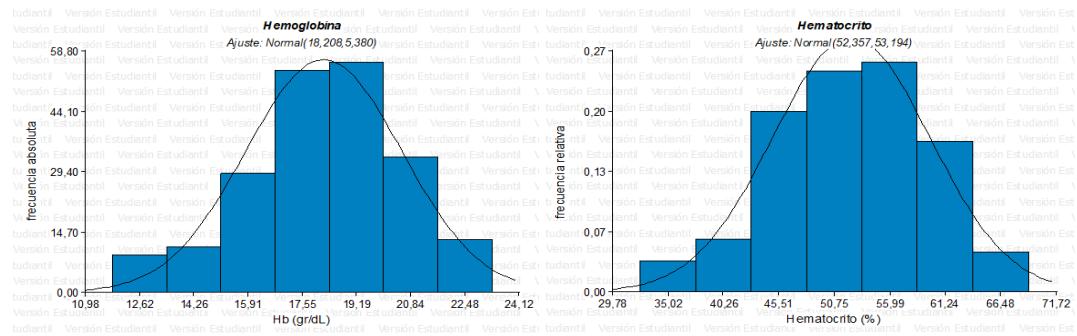


Figura 10 Distribución de frecuencia en VCM y HCM

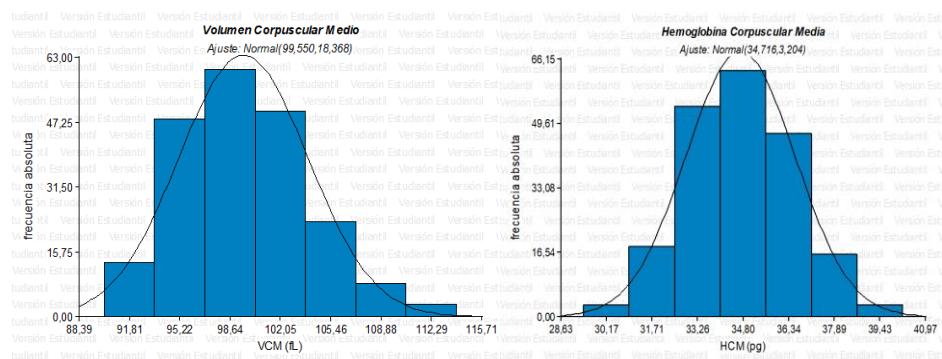
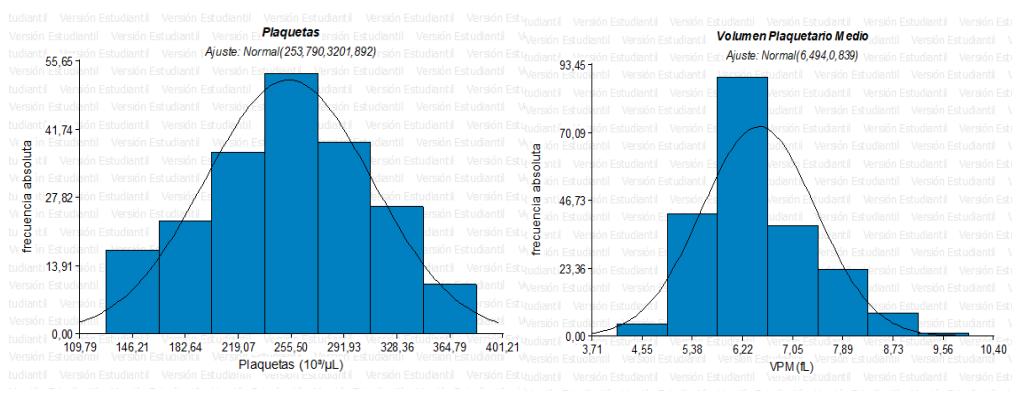


Tabla VII: Valor Medio, Rango e Intervalo de Referencia en el Recuento de Plaquetas e Índices Plaquetarios.

	Media ± SD	Rango	IR	Unidades
PLAQUETAS	($254,0 \pm 50,0$)	(128,0 – 383,0)	(154,0 – 361,0)	$10^3/\mu\text{L}$
VPM	($6,5 \pm 0,9$)	(4,1 – 10,0)	(5,1 – 8,6)	fL

Figura 11 Distribución de frecuencia en recuento de plaquetas y VPM



4. Discusión: Existen diferencias establecidas en diversos parámetros del hemograma según la muestra que se analiza ya sea: capilar, de cordón, arterial o de sangre venosa. En la literatura, se pueden visualizar tablas con IR obtenidos en muestras de sangre capilar por punción digital o de talón (79), como también sangre de cordón, mientras que, la información de IR en sangre venosa es poco frecuente.

Autores como Campuzano-Maya (36), Henry o Christensen (2-4), proponen intervalos de referencia del hemograma obtenidos de bases de datos de laboratorios acumulando gran cantidad de valores para cada parámetro, inclusive de varios hospitales dentro de una misma región, sin tener en cuenta el tipo de muestra en el cual se realizaron las determinaciones, la edad gestacional o el estado de salud de los neonatos. Calculando los IR por métodos estadísticos como el de Bhattacharya (80) para obtener la media más probable para cada parámetro.

Los resultados obtenidos en muestras de pacientes deben ser comparados con IR establecidos en las mismas condiciones de procesamiento y tipo de muestra del laboratorio que las publica. Debido a la frecuencia con la que se obtienen muestras de sangre por punción venosa en RN en nuestra institución, surge la necesidad de establecer IR

en sangre venosa, y brindar una herramienta para aquellos laboratorios que utilizan con frecuencia este tipo de muestra en las determinaciones en RN.

Es importante que los laboratorios establezcan los IR para los diferentes grupos etarios y condiciones de salud en la población que asiste al mismo.

Ya que es un requisito de calidad analítica, y se optimiza la interpretación clínica de los resultados.

5. Bibliografía:

- 1- CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; proposed guideline, Third Edition CLSI document C28-A3. Wayne: CLSI; 2008.
- 2- Christensen R, Hassan M, Henry E, Bennett S. Red blood cell distribution width: reference intervals for neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015; 28(8): p.883-888.
- 3- Henry E, Christensen R. Reference intervals in neonatal hematology. *Clin. Perinatol.* 2015; 42(3): p.483-497.
- 4- Christensen R, Henry E, Jopling J, Wiedmeier S. The CBC: Reference Ranges for Neonates 2009; 33(1): p.3-11.
- 5- Ozyürek E, Cetintas S, Ceylan T, Oğuş E, Haberal A, Gürakan B, Ozbek N. Complete blood count parameters for healthy, small-for-gestational-age, full-term newborns 2006; 28(2): p.97-104.
- 6- Christensen R, Henry E, Bennett S, Yaish H. Reference intervals for reticulocyte parameters of infants during their first 90 days after birth. *Journal of Perinatology* 2015: p.1-6.
- 7- Christensen R, Jensen J, Maheshwari A, Henry E. Reference ranges for blood concentrations of eosinophils and monocytes during the neonatal period defined from over 63 000 records in a multihospital health-care system. *Journal of Perinatology* 2010; 30: p.540-545.

- 8- Wiedmeier S, Henry E, Sola-Visner M, Christensen R. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology* 2009; 29: p.130-136.
- 9- Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics* 2009; 123(2): p.333–7.
- 10- Ortega M, Ahumada L, Ferreyra M, Ortega L, Guzmán N, Milanesio, V, Ligorria S, Moyano M, Molina M. Valores de referencia de parámetros de hemostasia en recien nacidos sanos. Hospital Misericordia Nuevo Siglo 2017. Congreso de la CAHT 2018.
<http://cobico.com.ar/wpcontent/archivos/2016/06/Valores-de-referencia-de-parámetros-de-hemostasia-en-recien-nacido-saludables>.
- 11- ISO 15189:2007. Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence. Medical laboratories. Requirements for quality and competence. (ISO 15189: 2012 corrected 2014-08-15).
http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=42641.
- 12- Aranda Torrelío E. El hemograma como instrumento diagnóstico básico en pediatría. Complete blood count as a basic tool for pediatric diagnosis. *Rev Soc Bol Ped* 2011; 50 (2): p.139-460.
- 13- Taeusch, H, Ballard R. Tratado de Neonatología de Avery. Harcourt, 2000: p.1373.

- 14- Perez Valdes N, Carbonell Meneses J, Pérez González Y, Escobar Carmona E, Zaballa Martínez de Aparicio C. Valores de laboratorio clínico y test especiales de referencia en recién nacidos. *Gaceta Médica Espirituana Sup.* – 2009 (1): p.11.
- 15- Sanchez H, Nuncio G, Perez T, Perez Rodriguez P, Vazquez Nava F. Impacto del control prenatal en la morbilidad y mortalidad neonatal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (5): p.377-380.
- 16- Pérez de Villa A, Álvarez A, Prieto Clavero E, Hernández P. Preeclampsia grave: características y consecuencias. *Rev. Finlay [Internet]*. 2015 jun [citado 2018 mayo 26]; 5(2): p.118-129.
- 17- Carrera S, Hernández Sarmiento M, Fernández Carrocera L, Cordero González G, Corral Kassian E, Barrera Martínez P, Yllescas Medrano E. Mortalidad neonatal en una institución de tercer nivel de atención. *Perinatol Reprod Hum.* 2016; 30(3): p.97-102.
- 18- Ozbek N., Gu rakan B. & Kayıran S. Complete blood cell counts in capillary and venous blood of healthy term newborns. *Acta Haematologica* 2000; 103: p.226-228.
- 19- Moe, J. Hemoglobin, hematocrit and red blood cell counts in capillary (Skin-Prick) blood compared to venous blood in children. *Acta pediátrica* 1970; p.49-51.
- 20- Yu-Hsun Chang, Shang-Hsien Yang, Tso-Fu Wang, Teng-Yi Lin, Kuo-Liang Yang, Shu-Huey Chen. Complete Blood Count Reference Values of

Cord Blood in Taiwan and the Influence of Gender and Delivery Route on Them. *Pediatrics and Neonatology* 2011; 52: p.155-160.

21- International Federation of Clinical Chemistry. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29: p.531-535.

22- Ferruccio C. Prerequisites for use of common reference intervals. *Clin Biochem Rev* Vol 28 August 2007: p.115-1121.

23- Abdurrahaman M y colaboradores. Hematological values in northern nigerian neonates. En: *Transacción of Royal Society of Tropical Medicine and Higiene*. 1993; 77, No.6: p.786-788.

24- Alvares y colaboradores. Teoría de valores de referencia. Hospital Verge dels Lliris. Alcoy. 2013.

25- Bain B. A practical guide. 4th ed edd. Malden, Massachusetts USA; Blackwell Publishing. 2006: p.217-262.

26-, Vives Corrons J., Aguilar J. Manual de Técnicas de laboratorio en Hematología, 4^a edición, Barcelona, Editorial Masson, 2014: p.149-152.

27- Rodak B, Fritsma G, Keohane E. Hematología Fundamentos y aplicaciones clínicas, 4^a edición, México, Editorial Médica Panamericana, 2014: p.694.

- 28- Vives Corrons J, Aguilar J. Manual de Técnicas de laboratorio en Hematología, 4^a edición, Barcelona, Editorial Masson, 2014: p.59.
- 29- Casanova M, Martín-Ancel A. Policitemia en el recién nacido. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues del Llobregat. Barcelona. España. A. n Pediatr Contin. 2012; 10(3): p.135-41.
- 30- Mesquita M, Avalos S, Godoy L, Alvarez E. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. Pediatr. (Asunción), Vol. 38; Nº 1; 2011: p.23-30.
- 31- Simonsen K, Anderson-Berry A, Delair S, Davies H. Early- onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev 2014; 27(1): p.21-47.
- 32- Polin R. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012; 129(5): p.1006-15.
- 33- Crisp R, García E, Solari L, Rapetti M, Nesse A, Donato, H. Esferocitosis hereditaria: experiencia clínica y diagnóstica en Argentina. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2017;51(3): p.307-318. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53553013005>.
- 34- Theml H, Diem H, Haferlach T. Color Atlas of Hematology. Thieme Stuttgart, New York, 2004: p.16.

35- Donato H. Hematología neonatal. 1° ed. Buenos Aires: Fundación Sociedad Argentina de Pediatría-FUNDASAP, 2007: p.34.

36- Campuzano – Maya. Medicina & Laboratorio, volumen 14, 2008: p.9-10.

37- Christoph K. Congenital neutropenia. Stiehm's Immune Deficiencies. Elsevier 2020; 35: p.797-812. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00035-1>.

38- Borros A. Neutropenia alloimmune. Neonatal Immune Incompatibilities between Newborn and Mother. J. Clin. Med. 2020; 9: p. 1470. <https://mdpi.com/journal/jcm>.

39- Manroe B, Weinberg A, Rosenfeld C, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. J. Pediatr. 1979; 95(1): p.89-98.

40- Mesquita M, Avalos S, Godoy L, Alvarez E. Valor predictivo del hemograma en la sepsis neonatal. Pediatr. (Asunción), Vol. 38; Nº 1; 2011: p.23-30.

41- Donato H, Rapetti M. Trastornos de los neutrófilos en hematología neonatal. eds. Fundasap, 2007: p.279-298.

42- Hoeger P, Kinsler V, Yan A, Harper J, Oranje A, Bodemer C, Larralde M, Luk D, Mendiratta V, Purvis D. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology, Fourth Edition, John Wiley & Sons Ltd 2020; 24: p.316-334.

- 43- Chiang Y, Shyur S, Huang L, Wen T, Yang H, Lin M. Chlamydia trachomatis pneumonia: experience in a medical center. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46: p.284-288.
- 44- Juul S, Haynes J, McPherson R. Evaluation of eosinophilia in hospitalized preterm infants. *J Perinatol* 2005; 25: p.182-188.
- 45- Christensen R, Baer V, Gordon P, Henry E, Whitaker C, Andres R, Bennett S. Reference ranges for lymphocyte counts of neonates: Associations between abnormal counts and outcomes. *Pediatrics* 2012;129: e1165. DOI: 10.1542/peds.2011-2661.
- 46- Sofatzis P, Mexi-Bourna P, Liossis G. Lymphocyte subpopulations in neonatal sepsis. *Perinatal Neonatal Med.* 1996; 1 (suppl 1): p.215.
- 47- Naeye R, Shaffer M. Postnatal laboratory timers of antenatal hypoxic-ischemic brain damage. *J Perinatol.* 2005; 25(10): p.664-668.
- 48- Bux J, Kissel K, Nowak K, Spengel U, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune neutropenia: clinical and laboratory studies in 143 patients. *Ann Hematol* 1991; 63: p.249-252.
- 49- L'Esperance P, Brunning R, Deinard AS, Park BY, Biggar WD, Good R. Congenital neutropenia: impaired maturation with diminished stem-cell input. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11: p.59-65.

- 50- Karayalcin G, Khanijou A, Kim KY, Aballi AJ, Lanzkowsky P. Monocytosis in congenital syphilis. Am J Dis Child 1977; 131: p.782-783.
- 51- Wolach B, Bogger-Goren S, Whyte R. Perinatal hematological profile of newborn infants with candida antenatal infections. Biol Neonate 1991; 59: p.5-12.
- 52- Perrone S, Vezzosi P, Longini M. Nucleated red blood cell count in term and preterm newborns: reference values at birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: p.174-175.
- 53- Baschat A, Gungor S, Kush M, Berg C, Gembruch U, Harman C. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: p.286 e1-286 e.8.
- 54- Rolfo A, Maconi M, Cardaropoli S, Biolcati M, Danise P, Todros T. Nucleated red blood cells in term fetuses: reference values using an automated analyzer. Neonatology 2007; 92: p.205-208.
- 55- Voutilainen P, Widness J, Clemons G. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh immunized pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: p.429-434.
- 56- Green D, Hendon B, Mimouni F. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. Pediatrics 1995; 96: p.475-478.

- 57- Buonocore G, Perrone S, Gioia D. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: p.1500-1505.
- 58- Haiju Z, Suyuan H, Xiufang F, Lu Y, Sun R. The combined detection of umbilical cord nucleated red blood cells and lactate: early prediction of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. J Perinat Med 2008; 36: p.240-247.
- 59- Teramo K, Hiilesmaa V, Schwartz R, Clemons G, Widness J. Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, PIH and chronic hypertension. J Perinat Med 2004; 32: p.240-247.
- 60- Widness J, Susa J, Garcia J. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. J Clin Invest 1981; 67: p.637-642.
- 61- Varvarigou A, Beratis N, Makri M. Increased levels and positive correlation between erythropoietin and hemoglobin concentrations in newborn children of mothers who are smokers. J Pediatr 1994; 124: p.480-482.
- 62- Lemus-Varela L, Golombek S, Sola A. Manual práctico para la toma de decisiones en hematología neonatal. 1º ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas, 2011: p.29.

63- Widness J. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. NeoReviews 2008; 9 (11): p.520.

64- Donato H. y colaboradores. Hematología neonatal. 1° ed. Buenos Aires: Fundación Sociedad Argentina de Pediatría-FUNDASAP, 2007: p.27-29.

65- Moe, J. Hemoglobin, hematocrit and red blood cell counts in capillary (Skin-Prick) blood compared to venous blood in children. Acta pediátrica scand 59. 1970: p.49-51.

66- Kayiran S, Ozbek N, Turan M, Gurakan B. Significant differences between capillary and venous complete blood counts in the neonatal period. Clin Lab Haematol 2003; 25: p.9-16.

67- Lemus-Varela M, Golombek S, Sola A. Manual práctico para la toma de decisiones en hematología neonatal. 1º ed. Buenos Aires: Edimed-Ediciones Médicas, 2011: p.31.

68- Dallman P. Anemia of prematurity. Annu Rev Med. 1981; 32: p.143-60.

69- Sola M. Evaluation and treatment of severe and prolonged thrombocytopenia in neonates. Clin Perinatol 2004; 31(1): p.1-14.

70- Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. Clin Perinatol 1984; 11: p.359-91.

71- McPherson R, Juul S. Patterns of thrombocytosis and thrombocytopenia in hospitalized neonates. *J Perinatol* 2005; 25(3): p.166-172.

72- Beutler E, Williams W. *Hematology*. New York: McGraw-HillHealth Professions Division; 2001: p.1941.

73- Sanyal S, Yules R, Eidelman A, Talner N. Thrombocytosis, central nervous system disease, and myocardial infarction pattern in infancy. *Pediatrics* 1966; 38: p.629-36.

74- Sutor A. Thrombocytosis in childhood. *Semin Thromb Hemost*. 1995; 21: p.330-9.

75- Burstein Y, Rausen A, Peterson C. Duration of thrombocytosis in infants of polydrug (including methadone) users. *J Pediatr* 1982; 100: p.506.

76- Walters M, Abelson H. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: p.599-622.

77- Sola M, Rimsza L. Mechanisms underlying thrombocytopenia in the neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: p.66-73.

78- Drachman J. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004; 103: p.390-8.

79 – Millozzi N, Pacheco A, Broilo R, Palma G, Zamory E. Intervalos de referencia para analitos de química clínica y parámetros hematológicos en

sangre capilar de recién nacidos del Hospital Materno Provincial “Dr. Raul Felipe Lucini”. By PC 2015; 79 (3): p. 28 – 23.

80- Bhattacharya C. A simple method of resolution of a distribution into gaussian components. Biometrics 1967; 23: p.115-135.