


REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedades frecuentes durante el período neonatal. Resultados del hemograma, frotis de sangre periférica, conteo de reticulocitos y conteo de plaquetas

Common diseases during the neonatal period. Complete blood count, peripheral blood smear, reticulocyte count, and platelet count results

Nelson Rafael Terry Leonard¹ Cleopatra Cabrera Cuéllar¹ 

¹ Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:

Terry-Leonard N, Cabrera-Cuéllar C. Enfermedades frecuentes durante el período neonatal. Resultados del hemograma, frotis de sangre periférica, conteo de reticulocitos y conteo de plaquetas. **Medisur** [revista en Internet]. 2022 [citado 2022 May 5]; 20(3):[aprox. -541 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5080>

Resumen

El hemograma, el frotis de sangre periférica, el conteo de reticulocitos y el conteo de plaquetas en el período neonatal son exámenes fundamentales en el diagnóstico y seguimiento de algunas enfermedades más frecuentes en esta fase de la vida como la anemia y las infecciones, las cuales, en ocasiones, pueden causar gran morbilidad y mortalidad en el neonato. Se efectúa una revisión bibliográfica de los resultados del hemograma, lámina periférica, conteo de reticulocitos y conteo de plaquetas en el neonato a término y pretérmino describiendo las variaciones de estos parámetros en el síndrome anémico y la sepsis del recién nacido.

Palabras clave: hemograma, recuento de reticulocitos, recuento de plaquetas, recién nacido

Abstract

The complete blood count, the peripheral blood smear, the reticulocyte count and the platelet count in the pathological neonatal period are fundamental tests in the diagnosis and follow-up of some of the most frequent diseases in this phase of life, such as anemia and infections, which can sometimes cause great morbidity and mortality in the newborn. A bibliographic review of the results of the hemogram, peripheral lamina, reticulocyte count and platelet count in term and preterm neonates is carried out, describing the variations of these parameters in the anemia syndrome and sepsis of the newborn.

Key words: blood cell count, reticulocyte count, platelet count, newborn

Aprobado: 2022-04-28 13:42:25

Correspondencia: Nelson Rafael Terry Leonard. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. nelson.terry@gal.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El hemograma es uno de los análisis de laboratorio solicitado con mayor frecuencia y forma parte del estudio básico requerido para orientación diagnóstica y evaluación de los pacientes. Es utilizado con el propósito de obtener una visión general del estado de salud del paciente, por lo que juega un papel esencial en el posible diagnóstico de varias afecciones que pueden presentarse en las diferentes etapas de la vida, incluyendo al recién nacido (RN).⁽¹⁾

En el frotis de sangre periférica (FSP) se detectan las variaciones morfológicas de las células de la sangre periférica; constituye una valiosa sugerencia de algunas enfermedades que pudiera estar padeciendo el recién nacido y una guía para la indicación de otros exámenes a fin de corroborar o descartar el posible diagnóstico planteado;^(2,3) el conteo de reticulocitos orienta la actividad eritropoyética de la médula ósea, en cifras elevadas (reticulocitosis) se considera una anemia regenerativa (hemolítica o hemorrágica),

si es normal o disminuido se denomina arregenerativa (aplásica o hipoplásica), aunque en el RN normal se observa reticulocitosis fisiológica^(4,5) y el conteo de plaquetas es básico para monitorear una causa de trombocitopenia congénita o un cuadro hemorrágico.⁽⁵⁾

La importancia de esta revisión radica en reunir varios aspectos vinculados con enfermedades que pueden observarse en el neonato, algunas de ellas son raras, otras son algo más frecuentes y pueden dar por resultado una elevada morbimortalidad en el RN; la motivación reside en realizar un apoyo docente para los residentes de Neonatología y de ese modo contribuir a la disminución de la baja tasa de mortalidad infantil de nuestra provincia y del país en general.

DESARROLLO

La utilidad del hemograma no deja lugar a dudas. Varios son los aspectos en que se sostiene esta afirmación. (Cuadro 1).

Cuadro 1: Utilidad del hemograma

- a. Refleja el funcionamiento de la médula ósea (MO) en el momento de analizarlo.
- b. Ayuda para el diagnóstico de diversas patologías, sobre todo hematológicas.
- c. Refleja la capacidad del organismo para reaccionar frente a la enfermedad.
- d. Sirve de indicador de los progresos o retrocesos del paciente en algunos estados patológicos, como la infección o la anemia.

Contadores electrónicos hematológicos (CEH) o analizadores hematológicos automáticos

La automatización ha contribuido decisivamente al aumento de la rapidez y fiabilidad del conteo de las células sanguíneas, a la vez que ha permitido obtener un examen hematológico esencial que contiene todos los parámetros del hemograma, los cuales antiguamente debían realizarse de forma aislada y mediante métodos e instrumental diferentes. Los actuales CEH incluyen el estudio del hemograma con los parámetros eritrocitarios, recuento de reticulocitos y de plaquetas, añadiéndole los diversos parámetros de estos últimos; sin embargo, el FSP sigue vigente pues éste se realiza cuando estos dispositivos producen una alarma indicativa de la necesidad de una revisión

manual o mediante examen morfológico convencional por la presencia de alguna célula patológica en la sangre periférica, también el FSP es utilizado para control de calidad de los CEH.^(2,5,6)

En la actualidad existen varios analizadores de última generación que tienen módulos para la observación visual de las células.

Anemias en periodo neonatal

El período neonatal comprende los primeros 30 días de vida del niño. Los valores normales durante este periodo dependen de la edad cronológica y del tiempo gestacional y varían de semana a semana. En los RN las causas de anemia más frecuentes son: la hemorragia, la enfermedad hemolítica inmune, transfusión feto fetal, infecciones bacterianas y, menos frecuentes, las anemias hemolíticas congénitas.

Los RN pretérmino tienen más riesgo de anemia.^(7,8)

Las hemoglobinopatías graves como la enfermedad de células falciformes y la β-talasemia mayor se manifiestan a partir de los cuatro a ocho meses de vida (cuando comienza a desaparecer la hemoglobina fetal (Hb F), ya que en el periodo neonatal la presencia de Hb fetal ejerce un efecto protector; sin embargo en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es frecuente que la primera manifestación sea en forma de ictericia neonatal.^(1,8) En el RN puede producirse anemia hemolítica (AH) por dosis excesiva de vitamina K.

El diagnóstico y el tratamiento temprano de la anemia son cruciales para evitar o reducir las

secuelas a largo plazo sobre los principales órganos del RN.

Clasificación de la anemia en periodo neonatal

Las causas de anemia son múltiples en las diferentes etapas de la vida y se pueden clasificar según el mecanismo causal en tres grandes grupos: hemólisis, defectos de la síntesis de la Hb y hemorragias (pueden producirse combinaciones entre ellas), las más graves son la hemólisis y las hemorragias.⁽⁷⁾

Se debe considerar que la anemia del prematuro es una forma con características únicas y de etiología multifactorial. (Cuadro 2).^(7,9)

Cuadro 2. Causas de anemia en periodo neonatal^(7,9)

<p>Anemias secundarias a hemorragia</p> <p>a. Hemorragia oculta antes de nacer. Feto-materna: espontánea, versión externa, amniocentesis traumática, corioangioma, coriocarcinoma y gemelo-gemelar.</p> <p>b. Accidentes obstétricos, malformaciones de placenta o del cordón: ruptura del cordón, parto en avalancha, circular de cordón, hemorragia feto-placentaria: (hematoma retroplacentario, cesárea); hematoma de placenta o cordón, ruptura de vaso anómalo; incisión accidental de placenta, placenta previa, desprendimiento normoplacentario, extracción manual de placenta y manipulación intrauterina.</p> <p>c. Hemorragia interna: intracraneal, retroperitoneal, pulmonar, suprarrenal, ruptura hepática o esplénica, también puede ser por coagulación intravascular diseminada, déficit de vitamina K, trombocitopenia, etcétera.</p> <p>d. Pérdida sanguínea iatrogénica: extracciones de sangre excesivas.</p> <p>Anemias hemolíticas</p> <p>a. Hereditarias: (Trastornos de membrana): esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria y estomatocitosis hereditaria. Deficiencias enzimáticas: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, piruvatoquinasa y otras. Trastornos de la hemoglobina: Alfa y Gamma talasemias y hemoglobinopatías estructurales. Las formas más graves (Hb H y Hb Bart) se diagnostican en periodo neonatal.⁽¹⁾</p> <p>b. Adquiridas: De causa inmunológica: incompatibilidad de grupo (Rh, ABO, etc.), anemia hemolítica autoinmune materna e inducida por drogas. De causa infecciosa: intrauterinas y perinatales. Anemias hemolíticas microangiopáticas: coagulación intravascular diseminada (CID), hemangioma gigante, estenosis de arteria renal y coartación de la aorta severa.</p> <p>c. Otras causas: picnocirosis infantil, galactosemia, hipotiroidismo y deficiencia de vitamina E.</p> <p>Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria</p> <p>a. Insuficiencias medulares hereditarias: síndrome de Diamond-Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Pearson y otras.</p> <p>b. Infecciones intrauterinas (parvovirus B19 y otras)</p> <p>c. Otras causas: drogas maternas, leucemia congénita, síndrome linfoproliferativo transitorio y osteopetrosis (enfermedad de Albers Schomberg).</p>

Proceso de la anemia en periodo neonatal^(7,8)

Anemias secundarias a hemorragia: la transfusión gemelo-gemelar (TGG) se presenta en hasta un 33 % de embarazos con gemelos

monocoriales, produce importante morbimortalidad tanto en el donante como en el receptor. La transfusión puede ser aguda o crónica. En la forma aguda los gemelos son de peso casi similar (diferencia <20 %), pero con

diferencias en la concentración de Hb de más de cinco gramos por dl. En la forma crónica, el donante se anemiza gradualmente y sufre retardo del crecimiento, mientras que el receptor se va poniendo policitémico y macrosómico. Debido a las notables diferencias en la volemia, flujo renal y excreción urinaria, generalmente el donante tiene oligoamnios y el recipiente polihidramnios. Al nacimiento el dador está pálido, hemodinámicamente descompensado o en shock, pudiendo presentar neutropenia, trombocitopenia e hipoglucemia. La Hb varía entre 4 y 8 g/dL, con recuento reticulocitario elevado y eritroblastos circulantes en el FSP. El receptor está habitualmente más grave que el donador, nace con cardiomiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca marcada, policitemia, hiperviscosidad, dificultad respiratoria, hipocalcemia e hipoglucemia, sus niveles de Hb están entre 20 y 30 g/dL y presenta hiperbilirrubinemia. Cualquiera de los gemelos puede manifestar *hydrops fetalis* ocasionado por la anemia severa en el caso del donante o por hipervolemia e insuficiencia cardíaca en el receptor. El riesgo de sufrir lesiones neurológicas prenatales es de 20-30 % para ambos niños y la mortalidad global perinatal es de 50-100 %.⁽⁷⁾

Anemia hemolítica adquirida de causa inmune

Pueden ser causadas por aloanticuerpos y anticuerpos o autoanticuerpos.

AH por aloanticuerpos: nombradas en forma general como enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), son secundarias a incompatibilidad de grupo sanguíneo entre la madre y el niño. Las menos frecuentes y menos graves son las debidas al grupo ABO, las más severas son las secundarias a Rh. La EHRN por incompatibilidad Rh (EHRN-Rh) es el efecto de la isoimmunización materna (Anti D) secundaria al pase transplacentario de sangre fetal a su circulación en madres que previamente no han sido expuestas a hematíes Rh positivos. Los anticuerpos (AC) IgG desarrollados atraviesan placenta y se fijan a la membrana de los hematíes fetales, llevando a una hemólisis persistente, anemia y la respectiva estimulación de la eritropoyesis fetal.^(7,9)

Hemograma en la anemia del período neonatal

Las cifras de Hb y Hto se hallan disminuidas en cifras en relación con el tiempo de vida y la etiología de la anemia, los cambios en el conteo

global y diferencial de leucocitos también dependen del origen de ésta; las cifras de Hb, Hto y el número de eritrocitos en las AH del neonato varían según la variedad y el grado de la hemólisis, al igual que la anemia secundaria a la sepsis del neonato y otras causas de anemia en esta etapa de la vida.^(7,8) En los neonatos pretérmino puede observarse una reacción leucemoide (leucocitosis > de $50 \times 10^9 \times L$ con marcada desviación a la izquierda).⁽¹⁾

Frotis de sangre periférica en la anemia del período neonatal

Las alteraciones de este examen dependen también de la etiología de la anemia, por ejemplo, en caso de existir cifras muy elevadas de esferocitos y estos eritrocitos se acompañan de anemia hay que descartar AH de causa inmune, aunque éstas tienen otros cambios morfológicos como se señalarán más adelante.

En la aplasia medular congénita se observará pancitopenia de distinto grado y en la anemia secundaria a una sepsis del RN en el FSP se observa el patrón leucocitario de las infecciones bacterianas (leucocitosis o leucopenia, cambios degenerativos de los neutrófilos, desviación a la izquierda, etcétera), en la AH secundaria a la sepsis severa se observa el patrón séptico de los leucocitos junto al patrón hemolítico de los eritrocitos: anisocromía, anisopoiquilocitosis, policromatofilia, punteado basófilo, esquistocitos o hematíes fragmentados, eritroblastosis (más de diez por cada 100 leucocitos contados), esferocitosis y microesferocitosis en la AH de causa inmune, corpúsculos de Howell Jolly (CHJ) y plaquetas en números variables, igualmente se observan las variaciones fisiológicas del FSP en el RN.^(1,2,7)

Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad RH (isoimmunización o aloimmunización).^(10,11,12)

Hemograma en la EHRN-RH: anemia de intensidad variable, está en relación con la gravedad de la hemólisis. Leucocitosis que puede ser marcada y con desviación a la izquierda en el conteo diferencial.

Conteo de reticulocitos: se observa moderada a marcada reticulocitosis (conteo total > 100 mil/mm^3)⁽¹³⁾ la cifra normal es de 25 mil a 75 mil/mm^3 , y el índice reticulocitario corregido (IRC) >3.^(1,5)

Resultados del estudio del FSP en la EHRN por RH (D)^(1,11)

Eritrocitos: anisopoiquilocitosis de discreta a moderada. Macrocitosis policromatófila acentuada (por el aumento de los reticulocitos característico de esta etapa de la vida y por la hemólisis en curso). Algunos esferocitos, escasos esquistocitos y eritrocitos en lágrima (dacriocitos), punteado basófilo, CHJ, cifras elevadas de eritroblastos (eritroblastosis) con todas las células inmaduras de la serie eritropoyética. En el RN normal hasta el séptimo

día se observan eritroblastos, pero menos 10 por cada 100 leucocitos contados y éstos al cabo de los cinco días comienzan a desaparecer.^(14,15) Leucocitosis marcada (de 25 a 50 x10⁹xL) con neutrofilia, desviación a la izquierda o células inmaduras de la serie granulocítica (metamielocitos y mielocitos) que junto a los eritroblastos constituyen una leucoeritroblastosis,⁽⁵⁾ neutrófilos pseudoPelger, linfocitos grandes dismados propios del RN y las plaquetas se hallan en cifras variables, aunque puede observarse trombocitopenia. (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la EHRN por incompatibilidad RH según su gravedad⁽⁷⁾

Grado de severidad	Incidencia	Características principales
LEVE Bi>20mg/100ml	45-50 %	En cordón, Hb >12 g/dL y Bi <3,5 mg/100 ml. En periodo neonatal, Hb >11 g/dl y No requiere tratamiento.
MODERADA EST	25-30 %	Anemia moderada. Hiper-Bi severa. Requiere y/o Tx con GRD.
SEVERA	20-25 %	<i>Hydrops fetalis</i> . Requiere tratamiento con Tx intrauterinas y/o EST y/o Tx con GRD luego del nacimiento.

Hb: Hemoglobina; Bi: Bilirrubinemia indirecta; EST: Ex sanguíneo transfusión; Tx: Transfusión; GRD: Glóbulos rojos desplasmatisados; Hiper-Bi: Hiperbilirrubinemia.

Características de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad secundaria a sensibilización con otros antígenos del sistema RH

Alrededor del uno por ciento de las gestantes

pueden tener un AC no anti-D; Cc, Ee y otros grupos potenciales generadores de isoimmunización materna clínicamente evidentes y capaces de crear un impacto negativo en la gestación en curso.^(7,10) (Tabla 2).

Tabla 2. Caracteres de la EHRN por sensibilización con otros antígenos del sistema RH (D)

ANTIGENO	FRECUENCIA (por 1.000 embarazos)	MANIFESTACIONES CLINICAS
E	1,1-1,8	Menos del 20% desarrollan EHRN. La mayoría no requiere EST.
c	0,7	Más severa, 20-30% desarrollan EHRN.
C	0,1-02	Menos severa. Requiere EST menos del 10 %.
e	<0,1	Solo formas leves de EHRN

EHRN: enfermedad hemolítica del recién nacido; EST: exsanguineotransfusión

Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO)^(7,8,11)

Es una AH menos severa que la causada por inmunización Rh. A diferencia de las otras formas de EHRN, la demostración de la existencia de incompatibilidad entre la madre y el niño no es sinónimo de EHRN. Mientras que las personas de grupo O tienen siempre, al menos parcialmente, anticuerpos anti-A (B) de tipo IgG, las de grupos A o B poseen anti-B y anti-A predominantemente IgM, por tal motivo, la EHRN por ABO se observa casi exclusivamente en RN de madres del grupo O. La evidencia de sensibilización de los eritrocitos (prueba de Coombs directa positiva o elución de anti A [B] de los hematíes) no significa que el niño padezca AH.

Dado que pueden ocurrir grados variables de hemólisis a todos los niveles de sensibilización, el diagnóstico de EHRN-ABO debe ser realizado por exclusión.

Hemograma en la EHRN-ABO⁽¹¹⁾

La anemia regularmente es leve, leucocitosis con neutrofilia y discreta desviación a la izquierda y las plaquetas en cifras variables. Los reticulocitos aumentados (reticulocitosis).

Frotis de sangre periférica en la EHRN-ABO⁽¹¹⁾

Macroцитos redondos (propios del RN) y por la hemólisis, numerosos esferocitos, que pueden ser más abundantes que en la esferocitosis hereditaria. Anisocromía: policromatofilia, normocromía e hiperchromía, algunos eritroblastos; leucocitosis discreta. La sangre de la vena umbilical para el examen precoz es más fiable que la sangre capilar.

La EHRN-RH se diferencia de la hemólisis por conflicto ABO porque en la primera predominan los macroцитos y eritroblastos y en la segunda prevalece la esferocitosis, hiperbilirrubinemia leve a moderada, prueba de Coombs directa (PCD) negativa o positiva (solo en 1/3 de casos) y elución de AC comúnmente positiva aun con PCD negativa. La EHRN-ABO es poco usual porque este grupo está poco desarrollado en el feto y en el RN.⁽⁹⁾

Enfermedad hemolítica por incompatibilidad de otros grupos

Cualquier otro antígeno eritrocitario tiene la potencialidad de provocar EHRN. Los que más

frecuentemente la producen son los de los sistemas Kell, Duffy y Kidd. El antígeno K1 tiene la particularidad de que también se expresa en los progenitores eritropoyéticos, por lo que en la EHRN-Kell la anemia es resultado no solo de la hemólisis sino también de la inhibición de

la eritropoyesis. Entre 5 % y 15 % de los niños nacidos de madres con anti-K1 presentan EHRN y aproximadamente la mitad de los casos desarrolla la forma severa. Los AC contra los antígenos de los sistemas Duffy y Kidd son una causa poco frecuente de EHRN, habitualmente leve a leve a moderada.^(7,10)

Anemia tardía de la EHRN

En la EHRN, independientemente de cual sea el sistema antigénico involucrado, una vez superado el periodo crítico de los primeros días de vida suele desarrollarse gradualmente una anemia hiporregenerativa tardía producida por un doble mecanismo: las transfusiones intrauterinas (TIUs) actúan en el feto aumentando los niveles de hemoglobina circulante, para evitar el desarrollo de hipoxia e hydrops, e inhibiendo la eritropoyesis y consecuentemente el grado de hemólisis. Una vez nacido el niño y como consecuencia de la severa inhibición de la eritropoyesis inducida por las TIUs, entre la segunda y sexta semanas de vida se desarrolla una anemia caracterizada por reticulocitopenia y niveles bajos de eritropoyetina (Epo). En estos casos, la reactivación espontánea de la eritropoyesis ocurre entre los dos y cuatro meses de edad. Actualmente la incidencia de EHRN ha disminuido gracias a la profilaxis en las gestantes Rh negativo con inmunoglobulinas anti-D.^(9,10)

Anemias hemolíticas por autoanticuerpos

Se deben al traspaso pasivo durante el embarazo de auto AC tipo IgG de la madre al feto. Se ve principalmente en madres con anemia hemolítica autoinmune idiopática o secundaria a enfermedad autoinmune (especialmente lupus eritematoso sistémico o a drogas administradas a la madre durante el embarazo).⁽¹⁾ Los niños habitualmente presentan una anemia hemolítica moderada, que a veces puede ser severa y requerir tratamiento. Generalmente es autolimitada y se va atenuando con el paso de las semanas, debido a la disminución en el título de los anticuerpos recibidos de la madre. El diagnóstico se confirma por la positividad de la PCD en el RN (en ausencia de incompatibilidad

de grupo sanguíneo) y también por la positividad de la prueba en la madre,^(1,8) además, la transfusión feto materna se manifiesta en periodo neonatal inmediato (test de Kleihauer-Betke positivo o detección de Hb F en la madre),⁽¹⁾ es muy poco utilizado en ocasiones.

Hemograma en la AH por autoanticuerpos

Hb y Hto disminuidos, leucocitosis con leucocitosis variable y discreta desviación a la izquierda; las plaquetas en valores variados y reticulocitosis moderada.

Lámina periférica en la AH por autoanticuerpos

Aparecen cambios morfológicos de los eritrocitos propios de una AH, pero no tan manifiestos como ocurre en la EHRN-RH o la EHRN-ABO, leucocitosis de discreta a moderada con desviación a la izquierda; las plaquetas se observan en valores variables y se produce una reticulocitosis moderada.

Anemia de causa no inmune (infecciones)⁽⁹⁾

La anemia es la expresión hematológica más frecuente de ésta, la mayoría de las veces es de tipo hemolítica, revelando reticulocitosis (macrocitosis policromatófila), eritroblastos y cambios degenerativos en las células granulocíticas en el FSP. Debe sospecharse en el neonato en que la ictericia se acompañe de hepatomegalia y/o esplenomegalia y/o trombocitopenia o en aquellos casos en que los pacientes impresionen como agudamente enfermos. La hemólisis aguda es la manifestación hematológica más frecuente en la sífilis, paludismo, toxoplasmosis y el VIH en el RN. Las infecciones extrauterinas también pueden producir distintos grados de hemólisis.

Anemias hemolíticas microangiopáticas (AHMA)

Son poco frecuentes en esta edad, por lo general secundarias a CID y rara vez al síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), purpura trombocitopénica trombótica hereditaria, hemangioma gigante y anomalías de la circulación placentaria. Se caracterizan por la presencia en el FSP de numerosos esquistocitos, taurocitos, varios esferocitos y microesferocitos, eritroblastosis, policromatofilia, leucocitosis con desviación a la izquierda y trombocitopenia severa.^(9,11)

Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria

Estas son muy poco frecuentes. Se identifican por presentar una anemia macrocítica sin causa evidente y reticulocitopenia, disminución de precursores eritropoyéticos en MO. El diagnóstico diferencial debe realizarse básicamente entre dos patologías: anemia hipoplásica congénita (Blackfan-Diamond), que frecuentemente se asocia a malformaciones congénitas características, o infección intrauterina por Parvovirus B19 que no se asocia con malformaciones congénitas y la adenosin deaminasa eritrocitaria (ADAe) es normal, el diagnóstico se confirma por PCR positiva en la médula ósea (“patrón de oro”) o por serología viral de la madre y el niño, habitualmente remite de forma natural, aunque puede evolucionar a largo plazo.⁽⁷⁾

Anemia del prematuro

Se observa en los RN pretérmino de muy bajo peso de nacimiento (menos de 1.500 g y/o edad gestacional de 32 semanas o menos). Es causada por variados mecanismos, siendo los principales una respuesta inadecuada de la eritropoyetina (Epo) frente a la hipoxia tisular y la excesiva cantidad de sangre extraída para estudios de laboratorio, otros factores también están comprometidos, aunque en mucho menor grado. En el hemograma, aparte de la Hb y Hto disminuidos, puede observarse leucopenia, en el FSP se observan macrocitos policromatófilos, pocos eritroblastos y trombocitopenia, además, disminución del conteo de reticulocitos.⁽⁷⁾

Eritroblastosis periférica como marcador de hipoxia fetal intrauterina

Se considera eritroblastosis en el RN cuando la cifra de estas células sobrepasa los diez eritroblastos por cada 100 leucocitos contados. Se ha sugerido el conteo de glóbulos rojos nucleados como marcador de hipoxia fetal intrauterina aguda o crónica y como predictor de resultante neonatal adversa (bajo puntaje de Apgar, acidemia neonatal y convulsiones neonatales de aparición temprana). Su presencia indica que cualquier evento hipóxico ocasiona una respuesta compensatoria fetal en forma de una eritropoyesis excesiva, produciendo la salida de estos eritrocitos inmaduros a la circulación fetal, lo cual se correlaciona con la presencia de asfixia perinatal, pueden observarse normoblastos binucleados.^(14,15)

Por otra parte la elevación del conteo de eritroblastos en el cordón umbilical solo se

observará si la lesión hipóxica ocurrió mucho antes del inicio del parto.⁽¹⁴⁾

Infecciones y sepsis en el recién nacido

Los neonatos, especialmente los de muy bajo peso al nacimiento o los infantes prematuros tienen un riesgo aumentado de infección después del nacimiento, debido a una deficiencia relativa en las respuestas inmunes adaptables de la falta de exposición del antígeno en el útero; en estudios efectuados se han demostrado los deterioros de transmigración a través del endotelio vascular dando como resultado un número reducido de receptores de superficie de membrana, disminución de la competencia de transducción señalado, disminución de la movilización del calcio intracelular y caída de las concentraciones de quimioquinas y citoquinas ubicadas en los macrófagos del tejido y neutrófilo. El nacimiento prematuro y el síndrome de distrés respiratorio también frenan la función del neutrófilo.⁽¹⁶⁾

La infección neonatal continúa siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en RN,^(16,17,18) generando el 36 % de las 4 millones de muertes neonatales anuales en el mundo. El diagnóstico de sepsis neonatal representa un gran desafío ya que los RN presentan signos clínicos muy inespecíficos y los exámenes auxiliares tienen una baja sensibilidad. Por la baja sensibilidad de las pruebas clásicas, se ha propuesto el uso de nuevos marcadores inflamatorios como procalcitonina, perfiles de citoquinas, citometría de flujo o angiopoyetina para hacer el diagnóstico, pero estas pruebas son muy costosas y no están al alcance de muchos centros hospitalarios.⁽¹⁹⁾ La prueba de laboratorio más útil para la aproximación diagnóstica de sepsis fue la proteína C reactiva, en múltiples estudios ha demostrado ser una prueba específica con un valor predictivo positivo de 93-100 %.⁽¹⁷⁾

Definición de sepsis en el recién nacido

La sepsis se define como un estado de respuesta inflamatoria sistémica que se diagnostica en los RN según factores de riesgo perinatales (fiebre materna, madre con corioamnionitis, ruptura prematura de membranas de más de 18 horas, pobre control prenatal, etcétera).^(17,20)

Criterios de definición de sepsis neonatal (SN)

Existen criterios sobre la definición de la sepsis en el neonato relacionados con su cuadro clínico y los resultados informados por el laboratorio, así como con el tiempo de inicio del cuadro séptico.

- a. Sepsis confirmada: son los eventos en los que hay signos clínicos de infección y un hemocultivo positivo.
- b. Sepsis probable: cuando el paciente tiene al menos dos resultados de laboratorio alterados.
- c. Sepsis posible: se considera si el paciente no cumple los criterios anteriores, pero tiene un resultado de proteína C reactiva (PCR) mayor a 10mg/dl.

La sepsis neonatal se ha clasificado según su momento de inicio:

-sepsis temprana se define como la infección sospechada o confirmada, que produce una respuesta inflamatoria sistémica y sus manifestaciones se presentan en el RN durante las primeras 72 horas de vida.

-sepsis tardía: después de 72 horas de nacido.

La primera se ha asociado a factores de riesgo como transmisión materno-fetal, el nacimiento o por procedimientos invasivos durante la gestación; la segunda se ha asociado con técnicas hospitalarias como líneas vasculares, procesos invasivos, infusiones o una respuesta fetal a una infección ascendente (del canal del nacimiento) y se debe principalmente a patógenos adquiridos en el periodo posnatal, principalmente cocos Gram positivos y *Klebsiella* o diseminación hematológica de una infección materna.^(17,18,21)

Las manifestaciones clínicas de la sepsis son: distermias, taquicardia/bradicardia, alteraciones del sistema nervioso central (como letargia/irritabilidad o hipotonía, taquipnea/bradipnea, distrés respiratorio, hipoperfusión) y alteraciones paraclínicas (leucocitosis o leucopenia, meta mielocitos, mielocitos, PCR/procalcitonina elevada y trombocitopenia).^(17,18,21)

La leucopenia es un indicador más fiable en la sepsis neonatal comparada con la leucocitosis (sensibilidad de 87.5 % versus 25 %) y es más útil sugiriendo infección por germen Gram

negativo;⁽²¹⁾ la *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Listeria* son los microorganismos principalmente partícipes; los pacientes con sepsis neonatal precoz que no fallecen, frecuentemente quedan con graves secuelas físicas y discapacidades.^(18,20) El hemocultivo es el “estándar de oro” en el diagnóstico de sepsis neonatal, dado que confirma la presencia de patógenos en la sangre, pero su resultado demora y tiene una tasa baja de positividad,^(17,18,19) la evaluación del hemograma y el diferencial es la primera prueba diagnóstica en la sepsis neonatal en conjunto con los nuevos marcadores para la infección. El FSP es útil para el diagnóstico de la sepsis temprana, pues identifica las alteraciones morfológicas características de los neutrófilos como la densidad anormal de la cromatina nuclear, cuerpos de Döhle, gránulos tóxicos, vacuolas citoplasmáticas, aumento de la basofilia del citoplasma, células picnóticas, desviación a la izquierda, neutrófilos pseudo Pelger, leucocitosis con desviación a la izquierda, también pueden observarse monocitos vacuolados y se observa

trombocitopenia generalmente.⁽²¹⁾ En el RN normal aparece neutrofilia y discreta desviación a la izquierda en las primeras 60 horas de vida, llegando el conteo global de neutrófilos superior a $14,0 \times 10^9$,^(1,21) pero en estos no se observan los cambios degenerativos señalados.

Los neonatos menores de 1500 g son el grupo que presenta mayor mortalidad por diferentes causas (12.7 %), la cual es dos veces mayor que la de los neonatos con peso mayor de 1500 g. La prematuridad, las complicaciones asociadas al parto y las infecciones son las principales causas de mortalidad neonatal.^(16,17)

Factores de riesgo para la infección neonatal

Existen varios factores de riesgo de infección neonatal y estos son más acentuados en el prematuro; deben tenerse en cuenta ante un cuadro clínico sugestivo de una infección en el neonato. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Factores de riesgo para la infección neonatal^(17,18,20,21)

SEPSIS VERTICAL	SEPSIS NOSOCOMIAL
Prematuridad, rotura prematura de membranas Signos de corioamnionitis Líquido amniótico maloliente Hipoxia fetal/depresión al nacimiento Infección urinaria materna sin tratamiento o con tratamiento incorrecto Gérmenes patógenos en el canal del parto (especialmente estreptococo agalactiae) Parto prolongado Tactos vaginales frecuentes (más de 4) Fiebre materna (mayor de 38° C, 24 horas previo a la terminación del parto o durante el trabajo de parto)	RN de muy bajo peso Catéteres intravasculares Otros artefactos (tubo endotraqueal, sondajes, etcétera) Nutrición parenteral Antibioterapia previa Cirugía.

Diagnóstico de la sepsis neonatal

Este diagnóstico a veces no es fácil al inicio producto de la variabilidad del cuadro clínico, pero ante la sospecha de sepsis en el neonato debe investigarse inmediatamente esta posibilidad y la causa de la patología desencadenante, pues la rapidez con que se le imponga el tratamiento adecuado depende

de depende evitar las complicaciones y la elevada mortalidad de la sepsis neonatal.⁽²¹⁾

Determinaciones hematológicas ante la infección neonatal^(18,19,21)

Los exámenes hematológicos se afectan en general ante este evento, principalmente los leucocitos de la línea neutrófila, éstos se afectan en cantidad y en su morfología. (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de los exámenes hematológicos en la detección de la sepsis neonatal

Leucocitos > 34 x 10⁹/L
 Leucopenia < 5 x 10⁹/L (
 Neutrofilia : > de 15,0 x 10⁹/L
 Neutropenia: < 1,5 x 10⁹/L (Tiene gran especificidad)
 Neutrófilos inmaduros > 10%
 Relación neutrófilos Inmaduros / totales > 0,2 (I/T)
 Relación Neutrófilos Inmaduros / maduros > 0,16 (I/M)
 Plaquetas < 100 x 10⁹/L
 Frotis de sangre periférica (lámina periférica)

La proporción de neutrófilos inmaduros/total de neutrófilos (I/T), es un valioso índice hematológico (0,16) al nacimiento y disminuye a 0,2 a las 72 horas de vida en el RN saludable. A continuación del nacimiento el conteo absoluto de neutrófilos inmaduros sigue el mismo patrón que en el conteo absoluto de neutrófilos.⁽²¹⁾

Se ha considerado la leucopenia y neutropenia como un buen marcador y más específico para la sepsis neonatal precoz (SNP) en comparación con la leucocitosis y neutrofilia.^(18,21) Leucocitosis neutrófila decreciente: si se acentúa cada vez

más la desviación a la izquierda con leucopenia progresiva, significa un mal pronóstico para el paciente.⁽¹⁾ Esto puede verse con frecuencia en la sepsis por bacterias Gram negativas, aunque puede observarse también en la sepsis por Gram positivo, si las formas inmaduras superan a los stabs y ambas en conjunto a los neutrófilos, la infección es muy grave, en la sepsis severa la leucopenia tiene valor pronóstico.^(11,21)

También se deben tener en cuenta las determinaciones químicas de la infección en el neonato. (Tabla 4).

Tabla 4. Determinaciones químicas en la infección neonatal.^(17,18,21)

Proteína C reactiva (PCR)
 Pro calcitonina > 8,1 mg/dl
 Hepatograma (TGP, TGO, GGT, Bilirrubina, etcétera)
 Gases sanguíneos (gasometría)
 Orosomucoide
 Alfa 1 antitripsina
 Fibronectina
 Haptoglobina
 Interleucina 6 (IL-6)
 Interferón gamma
 Deshidrogenasa láctica
 Fosfatasa alcalina

TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; GGT: gamma glutamil transpeptidasa;

Los exámenes bacteriológicos deben ser los siguientes: (Cuadro 4).

Cuadro 4. Exámenes bacteriológicos en la sepsis del recién nacido.^(17,18,20)

<p>Hemocultivo (estándar de oro) Cultivo del líquido céfalo raquídeo Urocultivo Cultivos periféricos Cultivos de aspirado traqueal Cultivo de los aspirados traqueales</p>

Otros exámenes para el diagnóstico de la sepsis deben ser:⁽¹⁸⁾

- Rayos X de tórax según el cuadro clínico.
- Punción lumbar (decisión debatida)

Frotis de sangre periférica en la sepsis neonatal precoz

Las alteraciones morfológicas en la sepsis bacteriana son similares en las diferentes edades, no así las cifras de leucocitos, pues en los RN los valores cambian según el tiempo de vida, además, en muchas ocasiones los neonatos no responden con una leucocitosis ante un cuadro infeccioso bacteriano.⁽¹⁶⁾

La lámina periférica es útil para el diagnóstico de la sepsis neonatal precoz, pues identifica los cambios morfológicos (degenerativos) que ocurren en los neutrófilos como granulaciones tóxicas, los cuerpos de Döhle, vacuolización del citoplasma, aumento de la basofilia citoplasmática, neutrófilos pseudoPelger y células picnóticas, también pueden observarse monocitos vacuolados y células de Turk en casos graves, cambios cuantitativos como la leucopenia o leucocitosis y la desviación a la izquierda, estas alteraciones se observan también en el adulto.^(1,3,5) La eosinofilia aumenta con la inmadurez del RN, en ocasiones se utiliza

la eosinofilia en el prematuro como predictor de la sepsis neonatal.

Variaciones del conteo de reticulocitos en el neonato

Estas células no se afectan en su morfología, pero si en sus valores normales que corresponden a cualquier edad, en el RN y el período neonatal se presenta una reticulocitosis fisiológica.^(4,5)

Fracción de reticulocitos inmaduros (FRI): Se considera un marcador precoz de la actividad eritropoyética, muy útil en la práctica clínica. En la anemia aplásica se reportan valores muy bajos del conteo absoluto de reticulocitos y de la FRI. Valores muy altos de la FRI y de los conteos absolutos de reticulocitos se observan en las anemias hemolíticas congénitas e inmunológicas y en la hemorragia aguda.⁽⁵⁾ Tiene gran valor diagnóstico en la anemia neonatal.

Índice de producción reticulocitaria (IPR)

Un IPR > 3 indica aumento de la actividad eritropoyética (anemia regenerativa), mientras que un IPR <2 revela escasa actividad eritropoyética medular (anemia arregenerativa).^(5,8)

Trombocitopenia neonatal aloinmune (TNAI)

La TNAI se produce por la presencia de

autoanticuerpos plaquetarios maternos. Puede ser un marcador de enfermedad subyacente así como un factor de riesgo para la hemorragia y puede verse frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. El inicio temprano de trombocitopenia neonatal es común en RN pretérmino siguiente a embarazos complicados por insuficiencia placentaria o hipoxia fetal lo que puede dañar la producción de plaquetas en el feto. Los neonatos pretérmino tienden a tener levemente el conteo de plaquetas más bajo que los infantes a término y adultos; alrededor de 20 % de neonatos de menos de 28 semanas de gestación desarrollan trombocitopenia severa ($<50 \times 10^9/l$).⁽²²⁾ Puede producirse una trombocitopenia discreta a moderada y fisiológica en el RN normal al nacimiento, después de la primera semana de vida los valores son iguales a los del adulto. Es necesario realizar el FSP para ver la citomorfología de las plaquetas.^(1,22)

Trombocitopenia inmunitaria primaria en el embarazo

La trombocitopenia en el embarazo es causa frecuente de ésta en el neonato.^(22,23) El tipo más habitual de disminución plaquetaria en la embarazada es la gestacional (por hemodilución) ésta no presenta peligro para la madre o al recién nacido, el conteo de las plaquetas se normaliza dentro de dos semanas después del parto, la cifra de las plaquetas en el neonato es normal. En contraste, la trombocitopenia autoinmune puede causar en ambos sangrado, en la materna principalmente en el período del *peripartum* y hemorragia severa en el neonato, porque los anticuerpos antiplaquetarios cruzan la placenta.^(22,23) En caso de existir trombocitopenia inmunitaria primaria en el embarazo se recomienda mantener en vigilancia a la paciente durante éste y vigilar al RN al menos durante cinco días de vida extrauterina.⁽²³⁾ El conteo de plaquetas realizado por los CEH puede notificar falsos valores disminuidos (seudotrombocitopenia), debe comprobarse con un FSP.⁽¹⁾

Causas de trombocitopenia en el neonato de menos de 72 horas

Fetal: aloinmunes, infecciones congénitas (por ejemplo, citomegalovirus, rubeola, toxoplasmosis). Aneuploide (trisomías 18, 13, 21, o triploide). Autoinmune (púrpura trombocitopénica inmunitaria, lupus eritematoso sistémico en la madre). Menos comunes: EHRN

por RH, congénita/hereditaria (síndrome de Wiskott-Aldrich).

Es preciso realizar el FSP para valorar la citomorfología (plaquetas grises), tamaño (plaquetas gigantes en el Bernard-Soulier y pequeñas en el síndrome de Wiskott-Aldrich), granulaciones (plaquetas hipo granuladas), fenómenos de satelitismo y agregados plaquetarios.^(1,22)

Neonatos cuya madre previamente fue esplenectomizada como tratamiento de un PTI está en el peligro de desarrollar trombocitopenia, si la madre tiene un conteo de plaquetas normal o por debajo de $50 \times 10^9/xL$ en algún momento en el embarazo, y/o un conteo de plaquetas debajo de $100 \times 10^9/xL$ al término del embarazo, el recuento de plaquetas del neonato debe medirse en sangre del cordón inmediatamente después del parto y rechequearlo durante la semana siguiente, si está debajo de $50 \times 10^9/xL$ se recomienda realizar ultrasonido craneal.⁽²³⁾

En los infantes pretérmino en la primera semana de vida generalmente se observa trombocitopenia (es el período de riesgo más alto de sangrar), los RN pretérmino también tienen la incidencia más alta de hemorragias intracraneales de cualquier grupo etario, con aproximadamente 25 % de infantes nacidos con <1500 g que experimentan una hemorragia intraventricular (IVH).⁽⁷⁾

CONCLUSIONES

Como se ha podido observar en esta revisión los parámetros hematológicos descritos juegan un papel muy importante como orientación diagnóstica, evaluación y seguimiento de algunas patologías que pueden presentarse en el neonato, lo cual contribuye a tratar de reducir o evitar el riesgo de complicaciones que pueden producirle graves consecuencias al recién nacido con afecciones.

Con su adecuado manejo e interpretación se reduce la morbimortalidad causada por la anemia o la sepsis neonatal y en general es una ayuda a mantener o mejorar la baja tasa de mortalidad infantil que presenta nuestra provincia y nuestro país en general lo cual, junto al trabajo del PAMI, hacen que Cuba muestre cifras muy bajas de mortalidad infantil.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Nelson Terry Leonard, Cleopatra Cabrera Cuéllar.

Visualización: Nelson Terry Leonard, Cleopatra Cabrera Cuéllar.

Redacción del borrador original: Nelson Terry Leonard, Cleopatra Cabrera Cuéllar.

Redacción, revisión y edición: Nelson Terry Leonard, Cleopatra Cabrera Cuéllar.

Financiación

Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. In: AEPap, editors. Curso de Actualización Pediatría 2020. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2020. p. 507-28.

2. Rosenthal DS. Evaluation of the peripheral blood smear [Internet]. Alphen aan den Rijn: Uptodate; 2019. [cited 23 Nov 2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-peripheral-blood-smear>.

3. Lab Tests Online. Blood Smear [Internet]. Seattle: Testing.com; 2020. [cited 23 Nov 2021] Available from: <https://labtestsonline.org/tests/blood-smear>.

4. University of California. Reticulocyte Count [Internet]. San Francisco: University of California; 2020. [cited 23 Nov 2021] Available from: <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/medical-tests/reticulocyte-count>.

5. Ulloa Romero B, Tapia Cadena M, Toscano Gallardo C, Pozo Larco C. Fundamentos de Hematología. Quito: Ediciones Edimec; 2017.

6. del Carmen Tarín Arzaga L. Frotis de la sangre periférica en las enfermedades más frecuentes. In: Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D, editors.

Hematología. La sangre y sus enfermedades. México DF: McGraw-Hill; 2009. p. 279-82. Available from: <https://www.untumbes.edu.pe/vcs/biblioteca/document/varioslibros/0838.20HematologAD20JaimePerez.pdf>.

7. Aixelá M, Basack N, Chiappe G, Deana A, Depaula S. Eritropatías. Anemias en período neonatal [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2019. [cited 23 Oct 2020] Available from: <http://www.sah.org.ar/docs/2019/Eritropatias.pdf>.

8. Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. Pediatr Integral. 2016 ; XX (5): 287-96.

9. Berenguer Piqueras M, Cabañas Perianes V, Moya Arnao M, Salido Fierrez E. Actualización en anemias hemolíticas. Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2016 ; 12 (20): 1148-58.

10. Zapata-Cardona LM, Martínez Sánchez LM, Jaramillo-Jaramillo LI. Incompatibilidad Rh e isoimmunización en la gestante. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 2020 [cited 20 Nov 2021] ; 46 (1): [aprox. 8p]. Available from: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/600/514>.

11. Terry Leonard NR, Mendoza Hernández CA. Valor del frotis de sangre periférica como orientación diagnóstica en las anemias hemolíticas. Medisur [revista en Internet]. 2019 [cited 20 Nov 2021] ; 176 (5): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000500706.

12. Stanford Children's Health. Enfermedad hemolítica en el recién nacido [Internet]. Stanford: Packard Children's Hospital; 2019. [cited 20 Nov 2021] Available from: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=hemolytic-disease-of-the-newborn-hdn-90-P05477>.

13. Universidad San Sebastián. Anemia del prematuro [Internet]. Culiacan Rosales: Universidad San Sebastián; 2019. [cited 20 Nov 2021] Available from: http://www.saludinfantil.org/Guia_Alegria/guia/2.-Anemia_prematuro.htm.

14. Kayki G, Bozkaya D, Buyukeren M, et al. Normoblastemia multinuclear en un recién nacido secundaria a hipoxia. Arch Argent Pediatr. 2017 ; 115 (4): e217-e219.
15. Reyna Villasmil E, Mejía Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres Cepeda D, Reyna Villasmil N, Fernández Ramírez A. Glóbulos rojos nucleados y estado metabólico en recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto. Rev CES Med. 2017 ; 31 (1): 38-46.
16. Lawrence S. Alterations in neonatal neutrophil function attributable to increased immature forms. Early Hum Dev. 2016 ; 103: 1-7.
17. Pérez-Camacho P, Pino-Escobar J, Cleves Luna D, Torres Mosquera A. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. Infection. 2018 ; 22 (3): 141-6.
18. Ferrer Montoya R, Jiménez Noguera A, Vázquez Estrada A, Cedeño Esturo MC. Sepsis de inicio precoz en el recién nacido pretermino. MEDISAN [revista en Internet]. 2020 [cited 23 Dic 2021] ; 24 (5): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000500962&lng=es&nrm=iso.
19. Saied DA. Can we rely on the neutrophil left shift for the diagnosis of neonatal sepsis? Need for re-Evaluation. Egyptian Pediatric Association Gazette. 2018 ; 66 (1): 22-7.
20. Barreto González OJ, Baloa Tovar DC, García León MM. Sepsis neonatal: epidemiología. Revista Digital de Postgrado [revista en Internet]. 2020 [cited 23 Dic 2021] ; 9 (1): [aprox. 8p]. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1053027/17888-144814488107-1-pb.pdf>.
21. Livia Ognean M, Boicean A, Şular FL, Cucerea M. Complete blood count and differential in diagnosis of early onset neonatal sepsis. Revista Română de Medicină de Laborator. 2017 ; 25 (1): 101-8.
22. Auckland City Hospital. Neonatal Thrombocytopenia. Newborn Services Clinical Guideline [Internet]. Auckland: Auckland City Hospital; 2016. [cited 23 Dic 2021] Available from: <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Blood/Platelets/NeonatalThrombocytopenia.htm>.
23. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez Vera JL, Amador-Pérez AO, Anaya Cuéllar I, Añorve Hernández E, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex. 2016 ; 17 (4): 268-86.