Diagnostic Update

Recuento absoluto de eritrocitos nucleados (nRBC) caninos con el analizador celular IDEXX inVue Dx

Introducción

Los eritrocitos nucleados (nRBC) son precursores eritroides inmaduros que conservan el núcleo. En los perros y los gatos adultos sanos, los eritrocitos circulantes no tienen núcleo y los eritrocitos nucleados permanecen confinados en la médula ósea o el bazo. Los nRBC solo son liberados a la circulación periférica en determinadas situaciones. Los nRBC pueden acompañar una respuesta regenerativa de la médula ósea, la cual se puede determinar mejor mediante un aumento en el recuento de reticulocitos. Sin embargo, la presencia de nRBC circulantes sin una reticulocitosis concomitante puede indicar otros trastornos subyacentes, incluyendo enfermedades de la médula ósea o esplénicas.[1]

Los nRBC se consideran marcadores de enfermedad grave en perros y gatos. La presencia de nRBC está asociada a la gravedad y, en determinados casos, a una mayor mortalidad.[2-9] En el perro, los nRBC pueden estar asociados a golpes de calor, neoplasias esplénicas, anemias regenerativas, estados críticos, traumatismos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) e intoxicación por plomo.[2-6]La presencia de nRBC en el gato puede estar asociada a estados críticos, traumatismos, infección por FeLV/FIV y otras enfermedades sistémicas.[7-9] Aunque la identificación de nRBC circulantes se ha asociado a un peor pronóstico, el valor pronóstico varía según la enfermedad subyacente.[10]

En los informes de veterinaria, los resultados se suelen expresar como el número de nRBC por cada 100 leucocitos, basándose en la evaluación manual del frotis sanguíneo. Sin embargo, el recuento de leucocitos influye en el cálculo de este parámetro y tanto la leucocitosis como la leucopenia pueden alterar considerablemente el valor relativo de nRBC, incluso cuando la concentración absoluta de nRBC permanezca invariable (Tabla 1). Esto puede dar lugar a errores importantes a la hora de interpretar la gravedad de la presencia de nRBC, además de dificultar el seguimiento de este parámetro a lo largo del tiempo.

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Leucocitos (K/µl)	2	5	10	30
nRBC (K/µl)	0,3	0,3	0,3	0,3
nRBC/100 leucocitos	15	6	3	1

Tabla 1. Variación del valor relativo de nRBC/100 leucocitos con distintos recuentos leucocitarios y una concentración absoluta fija de nRBC. nRBC/100 leucocitos = (nRBC ÷ leucocitos) × 100, con una concentración absoluta de nRBC constante de 0,3 K/µl. La amplia variabilidad del valor relativo, de 15 veces, refleja únicamente la variación en el recuento de leucocitos y no cambios en la liberación de precursores eritroides.

Los avances en los analizadores de hematología automatizados han permitido expresar los nRBC como concentración absoluta (K/µl), independientemente de las fluctuaciones de leucocitos (WBC).[11]

El recuento automatizado de nRBC se introdujo en los analizadores de hematología humana a finales de la década de 1990. En el 2016, el Consejo Internacional para la Estandarización en Hematología (ICSH) recomendó, siempre que la tecnología y la capacidad informática lo permitieran, expresar el recuento de nRBC como concentración absoluta en unidades del SI (×10^9/l), en lugar de por cada 100 leucocitos, puesto que los recuentos absolutos proporcionan información clínicamente más relevante.[12]

En los informes de veterinaria, los nRBC suelen expresarse por cada 100 leucocitos, basándose en la evaluación manual del frotis sanguíneo. Esto se debió a dos limitaciones principales: los analizadores automatizados todavía no podían proporcionar concentraciones absolutas de nRBC y los analizadores de hemograma completo (HC) basados en la impedancia contaban los nRBC como leucocitos, lo que hacía necesaria una corrección manual del recuento de leucocitos. A diferencia de los analizadores basados exclusivamente en la impedancia, los analizadores de hematología que utilizan citometría de flujo láser, como ProCyte Dx™, no suelen verse afectados por la interferencia de los nRBC en el recuento total de leucocitos. El analizador de hematología automatizado Sysmex™ XN-V, ampliamente utilizado en los laboratorios de referencia, utiliza un enfoque similar con un canal de fluorescencia específico para el recuento de nRBC. El analizador ProCyte Dx se ha desarrollado y fabricado en colaboración con Sysmex para ofrecer a la clínica la tecnología y la calidad de los laboratorios de referencia. Ambos analizadores señalan las muestras en las que se sospecha la presencia de nRBC, de manera que este hallazgo no se incorpore inadvertidamente al recuento de leucocitos. El aviso de posible presencia de nRBC indica la necesidad de evaluar la morfología sanguínea para confirmar o, con menor frecuencia, actualizar el recuento total y/o diferencial de leucocitos.

El analizador celular IDEXX inVue Dx™, junto con el analizador de hematología ProCyte One™ o ProCyte Dx, proporciona resultados hematológicos completos en la propia clínica. Cuando en el análisis celular del analizador IDEXX inVue Dx se detectan nRBC, se determina su concentración absoluta (K/µl) y se actualizan o confirman los recuentos totales y diferenciales de leucocitos para tener en cuenta la ocasional

contribución a estos recuentos. Los nRBC y los eritrocitos se identifican mediante un análisis de imágenes basado en IA, lo que permite determinar la proporción de nRBC/RBC. A continuación, este valor se multiplica por la concentración de RBC del HC para obtener la concentración absoluta de nRBC en K/µl indicada en el informe.

El analizador proporciona resultados que antes requerían un frotis sanguíneo o el HC de un laboratorio de referencia (incluyendo detección, confirmación, cuantificación y diferencial corregido), sin necesidad de corregir manualmente ningún valor, y permite disponer de recuentos absolutos automatizados de nRBC en la propia clínica.

En parte debido a la tradicional forma de expresar el recuento de nRBC, no ha existido un intervalo de referencia para el recuento absoluto automatizado de nRBC que se haya considerado dentro de la normalidad, o clínicamente no significativo, en perros. El analizador IDEXX inVue Dx™ detecta anomalías morfológicas de los RBC y proporciona consideraciones diagnósticas sobre la posible relevancia clínica al combinar los resultados con los del HC del analizador de hematología ProCyte One™ o ProCyte Dx™. En términos generales, para la evaluación del frotis sanguíneo en portaobjetos, se ha propuesto como hallazgo clínicamente anómalo la presencia de 3 o más nRBC por cada 100 leucocitos (límite superior del intervalo de referencia establecido por los Laboratorios de Referencia IDEXX, que corresponde a 0,3 K/µl cuando el recuento de leucocitos es de 10 K/µl).[13]

Métodos

Obtención del intervalo de referencia

Para estimar el intervalo de referencia de nRBC, se utilizaron los resultados absolutos de nRBC obtenidos con el analizador Sysmex™ XN-V en una cohorte de referencia de 93 perros sanos. Estos perros, que ya participaron en un estudio previo para la definición de intervalos de referencia, tenían entre 1 y 7 años y no presentaron ningún hallazgo reseñable en la anamnesis ni en la exploración física. Además, los resultados de la bioquímica sérica, la T_4 otal y la prueba IDEXX SNAP™ 4Dx™ Plus fueron normales y no recibieron ningún fármaco salvo los habituales en tratamientos preventivos frente a la dirofilariosis y otros parásitos.[14]

Dado que para la estimación no paramétrica del intervalo de referencia se necesitan al menos 120 individuos y puesto que los métodos más fiables no son aplicables cuando gran parte de los resultados se concentra en el límite inferior de notificación de la prueba, el intervalo de referencia del analizador Sysmex XN-V se estimó mediante un enfoque paramétrico,[15,16] con el límite superior fijado en el percentil 97,5 y el inferior en 0.

Comparación entre el recuento de nRBC obtenido con el analizador celular IDEXX inVue Dx y el analizador de hematología automatizado Sysmex XN-V

Se comparó la detección de nRBC del analizador IDEXX inVue Dx con la del analizador de hematología automatizado Sysmex XN-V, previamente validado para este uso.[11] Para ello se utilizó otra cohorte clínica independiente de 192 perros, con un amplio rango de concentraciones de nRBC, que proporcionó resultados emparejados de los analizadores Sysmex XN-V e IDEXX inVue Dx para comparar ambas plataformas. Con estos datos, se estimó el posible sesgo entre métodos mediante la regresión de Passing-Bablok[17] y se calculó el coeficiente de correlación de rangos de Spearman. A continuación, se transfirieron los intervalos de referencia del analizador Sysmex XN-V al analizador IDEXX inVue Dx utilizando los coeficientes de regresión estimados. Los intervalos de confianza se estimaron de forma no paramétrica mediante el método de remuestreo de *bootstrap*.

Resultados[18]

Intervalo de referencia

El límite superior del intervalo de referencia del analizador Sysmex XN-V fue de 0,12 K/µl (0,09-0,16) (Figura 1), lo que se traduce en un límite superior estimado de 0,10 K/µl (0,05-0,14) para el analizador IDEXX inVue Dx. El umbral de notificación de nRBC del analizador IDEXX inVue Dx se fijó en 0,3 K/µl, correspondiente al percentil 99,9 de la distribución de referencia ajustada. Este umbral también se aproxima al valor frecuentemente citado de 3 nRBC por cada 100 leucocitos en la evaluación manual de frotis sanguíneos cuando el recuento total de leucocitos es de 10 K/µl.

Comparación entre el recuento de nRBC obtenido con el analizador celular IDEXX inVue Dx y el analizador de hematología automatizado Sysmex XN-V

En la cohorte de 192 perros, las concentraciones de nRBC del analizador Sysmex XN-V variaron entre 0 y 26,76 K/µl, con una fuerte correlación con los resultados del analizador IDEXX inVue Dx en todo este rango (coeficiente de correlación de Spearman = 0,878; IC del 95 %: 0,825-0,919) (Figura 2a). La regresión de Passing-Bablok mostró una pendiente de 0,884 (0,791-0,93) y un intercepto de −0,018 (−0,047-0), lo que indica una ligera tendencia del analizador IDEXX inVue Dx a proporcionar resultados de nRBC ligeramente inferiores a los del analizador Sysmex XN-V. Como la mayoría de las muestras presentaban concentraciones comprendidas entre 0-1 K/µl, se muestra una ampliación de este rango en el que se evidencia el mismo nivel de concordancia (Figura 2b).

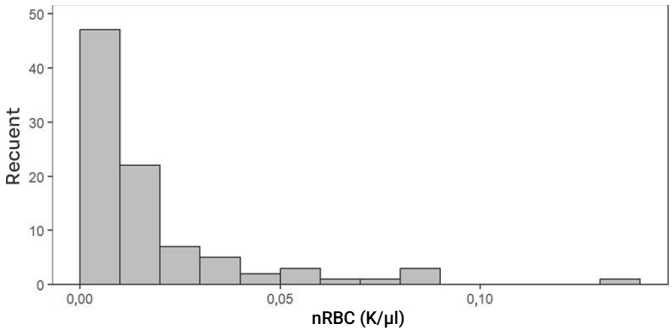
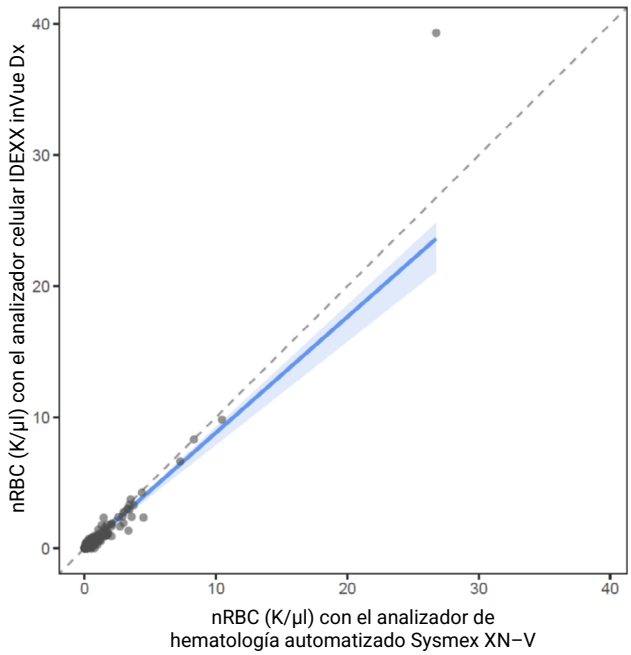


Figura 1. Distribución de las concentraciones de nRBC del analizador Sysmex XN-V en la cohorte de referencia de 93 perros.

a



b

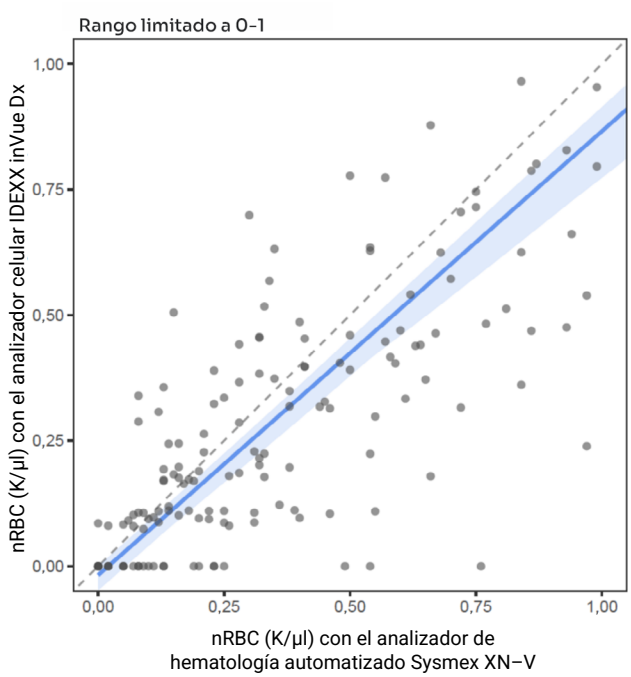


Figura 2. Concentración de nRBC obtenida con el analizador Sysmex™ XN-V vs. analizador IDEXX inVue Dx™ (n = 192), rango completo (a) y detalle de 0-1 K/µl (b).

Término	Estimación	IC del 95 %
Intercepto	-0,018	(-0,047, 0)
Pendiente	0,884	(0,791, 0,93)
Rho de Spearman	0,878	(0,825, 0,919)

Tabla 2. Estadísticas de regresión de Passing–Bablok y de correlación de Spearman para la comparación de las concentraciones de nRBC de los analizadores Sysmex XN-V e IDEXX inVue Dx. IC, intervalo de confianza; n = 192.

Discusión

El presente estudio ofrece una estimación del intervalo de referencia y del umbral de notificación para la concentración absoluta de nRBC obtenida con el analizador celular IDEXX inVue Dx™. Aunque se necesita una evaluación más exhaustiva de los criterios de decisión clínica respecto al recuento absoluto de nRBC, los resultados del analizador IDEXX inVue Dx ofrecen un método preciso para cuantificar los nRBC circulantes en distintas situaciones patológicas y en el contexto de la evaluación de reticulocitos. El intervalo de referencia presentado aquí demuestra que cabe esperar que los perros adultos sanos tengan pocos o ningún nRBC circulante, por lo que incluso un aumento moderado se debe considerar fuera de los límites de la normalidad. Se definió un umbral de notificación más conservador de 0,3 K/µl por tres motivos: en primer lugar, el intervalo de referencia se obtuvo indirectamente a partir de perros sin anemia ni reticulocitosis, por lo que podría no reflejar toda la variabilidad biológica de la población clínicamente sana; en segundo lugar, cuando los valores de nRBC son muy bajos, la concentración se calcula a partir de un número limitado de células contadas y, por tanto, está sujeta a la imprecisión del recuento en niveles bajos; y, en tercer lugar, dado que el analizador IDEXX inVue Dx está diseñado para proporcionar resultados que permitan tomar decisiones clínicas y consideraciones diagnósticas para identificar la posible enfermedad subyacente, el umbral prioriza la especificidad, de modo que la notificación de nRBC represente un hallazgo potencialmente significativo.

A falta de criterios de decisión clínica establecidos para los recuentos absolutos de nRBC, estos deben evaluarse junto con los reticulocitos y en el contexto del cuadro clínico general del paciente. Aunque para determinar si una anemia es regenerativa solo debe utilizarse el recuento de reticulocitos, un aumento de nRBC (metarrubricitosis) proporcional a la reticulocitosis puede reflejar una respuesta regenerativa adecuada a la hipoxia o al estímulo de la eritropoyetina, mientras que el aumento desproporcionado sugiere otra patología.

En las anemias no regenerativas, la presencia de nRBC puede indicar afecciones de la médula ósea o del bazo, anemia inmunomediada dirigida a precursores eritroides, enfermedad inflamatoria crónica (particularmente, enfermedad renal), sepsis, neoplasias o intoxicación por plomo.

En perros sin anemia no se suelen detectar nRBC; su presencia puede reflejar lesiones medulares o enfermedades de la médula ósea o del bazo (p. ej., por golpe de calor, neoplasias esplénicas, SRIS, intoxicación por plomo, diseritropoyesis o por el efecto de determinados agentes quimioterápicos). Sin embargo, ocasionalmente pueden observarse niveles bajos de nRBC en algunos perros sanos de algunas razas (schnauzer miniatura y teckel). El seguimiento regular ayudará al menos a establecer si el problema es persistente y si se necesitan pruebas de diagnóstico adicionales.

Conclusiones

La presencia de nRBC proporciona información valiosa sobre la gravedad de la enfermedad y puede ser un indicador de patologías subyacentes de la médula ósea o del bazo en perros. A diferencia de los valores relativos de nRBC por cada 100 leucocitos, los resultados absolutos no dependen de las variaciones del recuento de leucocitos. El analizador celular IDEXX inVue Dx™ demuestra una fuerte correlación con el analizador de hematología automatizado Sysmex™ XN-V, previamente validado, y proporciona recuentos absolutos automatizados de nRBC que no dependen de los recuentos de leucocitos. Además, permite realizar un seguimiento directo de la evolución del recuento de nRBC en el paciente y puede servir de apoyo a futuros estudios sobre la prevalencia y la importancia clínica de los nRBC.

Referencias

1. Weiss DJ, Wardrop KJ, eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 6.ª ed. Wiley-Blackwell; 2010.
2. Aroch I, Segev G, Loeb E, Bruchim Y. Peripheral nucleated red blood cells as a prognostic indicator in heatstroke in dogs. *J Vet Intern Med*. 2009;23(3):544–551. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0305.x
3. Cho A, Bae H, Kim Y, et al. Nucleated red blood cells for characterization of systemic inflammatory response syndrome in dogs. *J Vet Intern Med*. 2025;39(1):e17246. doi:10.1111/jvim.17246
4. Dank G, Segev K, Elazari M, Tovi-Mazaki M, Aroch I. Diagnostic and prognostic significance of rubricytosis in dogs: a retrospective case-control study of 380 cases. *Isr J Vet Med*. 2020;75(4):193–203.
5. Moretti P, Giordano A, Stefanello D, Ferrari R, Castellano S, Paltrinieri S. Nucleated erythrocytes in blood smears of dogs undergoing chemotherapy. *Vet Comp Oncol*. 2017;15(1):215–225. doi:10.1111/vco.12156
6. Müller M, Dörfelt R, Hamacher L, Wess G. Association of nucleated red blood cells with mortality in critically ill dogs. *Vet Rec*. 2014;175(20):508. doi:10.1136/vr.102398
7. Ben-Oz J, Segev G, Bilu G, Mazaki-Tovi M, Aroch I. Peripheral nucleated red blood cells in cats and their association with age, laboratory findings, diseases, morbidity and mortality—a retrospective case-control study. *Isr J Vet Med*. 2014;69(4):182–191.
8. Dörfelt R, Pabst K, Hartmann K. Nucleated red blood cells in critically ill cats. *J Feline Med Surg*. 2025;27(11):1098612X251387446. doi:10.1177/1098612X251387446
9. Shelton GH, Linenberger ML. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. *Semin Vet Med Surg Small Anim*. 1995;10(4):220–233.
10. Hollmann F, Geisen V, Hartmann K, Doerfelt R. Nucleated red blood cells as a prognostic indicator in dogs with anemia. *Front Vet Sci*. 2025;12:1585168. doi:10.3389/fvets.2025.1585168
11. Ginders J, Stirn M, Novacco M, Hofmann-Lehmann R, Riond B. Validation of the Sysmex XN-V automated nucleated red blood cell enumeration for canine and feline EDTA-anticoagulated blood. *Animals (Basel)*. 2024;14(3):455. doi:10.3390/ani14030455
12. Brereton M, McCafferty R, Marsden K, et al. Recommendation for standardization of haematology reporting units used in the extended blood count. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(5):472–482. doi:10.1111/ijlh.12563
13. Mandell CP, Jain NC, Farver TB. The significance of normoblastemia and leukoerythroblastic reaction in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1989;25(6):665–672.
14. Datos en archivo de IDEXX Laboratories Inc. Westbrook, Maine (EE. UU.): *Actualización de los intervalos de referencia para los resultados de hematología del Laboratorio de Referencia IDEXX* [actualización diagnóstica]; 2025.
15. Jackson CH. flexsurv: a platform for parametric survival modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70:i08. doi:10.18637/jss.v070.i08
16. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition* [documento CLSI EP28-A3c]. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
17. Potapov S, Model F, Schuetzenmeister A, et al. *mcr: Method Comparison Regression.* R versión paquete 1.3.3.1. CRAN; 2024. www.CRAN.R-project.org/package=mcr
18. Datos en archivo de IDEXX Laboratories Inc. Westbrook, Maine (EE. UU.): Hegarty E. *nRBC Reference Intervals: Sysmex Estimation and IDEXX InVue Dx Translation, 100344* (IDEXX Global Medical Organization—Medical Data Insights; 2 de septiembre, 2026) [003_nRBC-RIs.Rmd].

Publicado en octubre de 2026.

© 2026 IDEXX Laboratories, Inc. Todos los derechos reservados. • 09-2693250-00
Sysmex es una marca comercial o una marca registrada de Sysmex Corporation. Todas las demás marcas comerciales son propiedad de IDEXX Laboratories, Inc. o de sus filiales en los Estados Unidos o en otros países.
La política de privacidad de IDEXX está disponible en idexx.com.