

Utilidad pronóstica de los índices inflamatorios en recién nacidos críticamente enfermos

Prognostic utility of inflammatory indexes in critically ill newborns

Alejandro Aguirre-Escojido^{1a}, Andrea Padilla-Soto^{1b}, José de Jesús Guevara-González^{2c}, Arturo Maximiliano Reyes-Sosa^{2d}, Alma Patricia González^{1e}, Carlos Paque-Bautista^{1f}, Aurelia del Carmen Ramos-Jiménez^{3g}, Evaldo Jesús Rodríguez-Mejía^{3h}, Gloria Patricia Sosa-Bustamante¹ⁱ

Resumen

Introducción: los recién nacidos (RN) críticamente enfermos son susceptibles de mal pronóstico debido a su sistema inmunitario inmaduro.

Objetivo: conocer la utilidad pronóstica de los índices inflamatorios en RN críticamente enfermos.

Material y métodos: estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo. Incluimos RN hospitalizados, críticamente enfermos y no críticos, que contaran con biometría hemática completa a las 12 horas de vida (inicial) y dentro de las 24 horas previas al egreso por mejoría o defunción (final). Se analizó el índice inmunosistémico (IIS), neutrófilos linfocitos (INL) y plaquetas linfocitos (IPL). Hubo seguimiento desde el nacimiento hasta el egreso.

Resultados: se analizaron 211 pacientes, de 33 (32-34) semanas de gestación, peso 1.569 (1.480-1.720) kg; 106 RN críticos y 105 no críticos, con 50 defunciones en los primeros. El INL final ≥ 1.38 (sensibilidad [S] 58%, especificidad [E] 58%, ABC 0.60 [p 0.006]) identificó RN críticamente enfermos con respecto a RN no críticos; INL final ≥ 1.84 (S 71%, E 71%, ABC 0.79 [p < 0.0001]) identificó RN críticamente enfermos que fallecieron con respecto a todos los que sobrevivieron; el IIS final $\geq 255.411 \times 10^3$ (S 55%, E 56%, ABC 0.60 [p 0.047]) e INL final ≥ 1.75 (S 76%, E 76%, ABC 0.84 [p < 0.0001]) identificaron a RN críticamente enfermos que fallecieron con respecto a los que sobrevivieron.

Conclusiones: el INL final predice que RN pueden fallecer con respecto a todos los que sobreviven. El INL y el IIS finales predicen entre los RN críticamente enfermos quiénes pueden fallecer.

Abstract

Background: Critically ill newborns (NB) are susceptible to serious complications due to their immature immune system.

Objective: To know the prognostic utility of inflammatory indexes in critically ill NBs.

Material and methods: Observational, analytical, longitudinal, prospective study. We included NBs hospitalized, critically ill and non-critically ill, who had a complete blood count at 12 hours of life (initial) and within 24 hours prior to discharge due to improvement or death (final). Systemic immune-inflammatory Index (SII), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelets/Lymphocyte Ratio (PLR) were analyzed. There was follow-up from birth to discharge.

Results: 211 patients of 33 (32-34) weeks of gestation, weight 1.569 (1.480-1.720) kg. 106 critical NB and 105 non-critical NB, with 50 deaths in the former group, were analyzed. The final NLR ≥ 1.38 (sensitivity [S] 58%, specificity [Sp] 58%, AUC 0.60 [p 0.006]) identified critically ill NBs compared to non-critical ill NBs; final NLR ≥ 1.84 (S 71%, Sp 71%, AUC 0.79 [p < 0.0001]) identified critically ill NBs who died compared to all those who survived; final SII $\geq 255.411 \times 10^3$ (S 55%, Sp 56%, AUC 0.60 [p 0.047]) and final NLR ≥ 1.75 (S 76%, Sp 76%, AUC 0.84 [p < 0.0001]) identified critical NBs who died from those who survived.

Conclusion: The final NLR predicts which NBs may perish with respect to all who survive. The final NLR and SII predict among critically ill NBs who may die.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Gineco Pediatría No. 48, Dirección de Educación e Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

²Universidad de Guanajuato, Campus León, División de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina y Nutrición. León, Guanajuato, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Gineco Pediatría No. 48, Servicio de Neonatología. León, Guanajuato, México

ORCID: 0000-0002-1348-3764^a, 0000-0003-3083-0307^b, 0000-0002-3453-5674^c, 0000-0002-1233-4580^d, 0000-0002-3401-7519^e, 0000-0002-2658-0491^f, 0000-0003-3537-307X^g, 0000-0002-5590-8070^h, 0000-0002-8460-4965ⁱ

Palabras clave
Recién Nacido
Enfermedad Crítica
Inflamación
Neutrófilos
Linfocitos

Keywords
Infant, Newborn
Critical Illness
Inflammation
Neutrophils
Lymphocytes

Fecha de recibido: 19/12/2022

Fecha de aceptado: 09/01/2023

Comunicación con:

Gloria Patricia Sosa Bustamante
✉ patriciasosab@hotmail.com
☎ 477 717 4800, extensión 31804

Cómo citar este artículo: Aguirre-Escojido A, Padilla-Soto A, Guevara-González JJ, Reyes-Sosa AM, González AP, Paque-Bautista C *et al.* Utilidad pronóstica de los índices inflamatorios en recién nacidos críticamente enfermos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 2:S171-7.

Introducción

El periodo neonatal es una de las etapas más delicadas durante la vida, debido a las características propias de los recién nacidos (RN), a los cambios fisiológicos necesarios para la adaptación a la vida extrauterina, así como a las múltiples invasiones a las que son sometidos. Las principales causas de muerte en RN son la prematuridad y el bajo peso al nacer, la asfixia perinatal, la sepsis neonatal y la neumonía.^{1,2,3}

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que se registraron 5.2 millones de muertes en menores de cinco años durante el año 2019 y que 2.4 millones mueren en los primeros 28 días de vida. El 75% de estas muertes ocurren en los primeros siete días y más de la cuarta parte en las primeras 24 horas de vida.^{4,5}

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó 1,912,178 nacimientos registrados en 2021, 19,319 defunciones en menores de un año, mortalidad neonatal precoz de 9,059, mortalidad neonatal de 4,051 y mortalidad postneonatal de 6,209, lo que corresponde a una tasa de mortalidad en menores de un año de 10.1 por cada 1000 nacimientos registrados en ese periodo.^{6,7}

En los RN críticamente enfermos, la inflamación se presenta como un proceso biológico y fisiopatológico básico de defensa que involucra la participación de diversos componentes, incluidos los neutrófilos, linfocitos, plaquetas, endotelio, enzimas y múltiples mediadores. Los RN dependen predominantemente de su sistema inmune innato. La activación de los neutrófilos modula e inicia la respuesta inmunitaria adaptativa por medio de la liberación de citocinas y la activación de células T. Sin embargo, la activación descontrolada de neutrófilos induce daño tisular colateral por la excesiva degranulación y liberación de proteasas, lo cual puede ocasionar un círculo vicioso de destrucción tisular. Aunque las plaquetas, neutrófilos y linfocitos desempeñan un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria, todavía no está claro si esta participación en la inmunidad es completamente beneficiosa para el huésped.^{8,9,10}

En años recientes, se ha estudiado el valor pronóstico de los índices inflamatorios obtenidos de la biometría hemática completa, tales como los índices neutrófilos/linfocitos (INL), plaquetas/linfocitos (IPL) e inmunosistémico (IIS), en su mayoría en población adulta y en menor proporción en población neonatal en diversas enfermedades.^{11,12,13,14,15}

Se ha reportado que el IIS podría ser superior a los otros índices de inflamación como el INL y el IPL, como marcador más objetivo que refleja el estado inflamatorio y de respuesta inmune del huésped. Hasta nuestro conocimiento,

existe poca literatura en la que se analicen los tres índices inflamatorios en RN.^{16,17,18,19}

El objetivo de la presente investigación es conocer la utilidad pronóstica de los índices inflamatorios en RN en estado crítico.

Material y métodos

Se hizo un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Pediatría No. 48 del Centro Médico Nacional del Bajío, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se consideraron como criterios de inclusión RN, de cualquier género, nacidos en la unidad hospitalaria, hospitalizados, que contaran con la primera biometría hemática completa realizada a las 12 horas de vida extrauterina (inicial) y otra dentro de las 24 horas previas al egreso por mejoría o defunción (final); los sujetos de estudio fueron distribuidos en dos grupos, para el grupo de RN críticamente enfermos, se consideraron pacientes hospitalizados por enfermedad que ameritó de manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN); para el grupo de RN no críticos, se tomaron en cuenta pacientes sin estado crítico, hospitalizados en un área diferente de la UCIN, por padecimiento que solo ameritó manejo en Cunero Patológico. No se incluyeron RN con enfermedades infecciosas congénitas previamente diagnosticadas o con malformaciones congénitas mayores o con edad gestacional > 42 semanas. Se consideraron como criterios de eliminación, pacientes que fallecieron dentro de las primeras 12 horas de vida o que ameritaran de traslado a otro hospital que no permitiera el seguimiento de los RN o aquellos con expedientes con datos incompletos.

Aspectos éticos

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17, el presente estudio representó una investigación sin riesgo, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en el estado del paciente, pues solo se llevó a cabo la revisión de expedientes para obtener la información de interés para el estudio; no se requirió de consentimiento informado, pero se realizó la carta de excepción del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y Comité Local de Investigación en Salud, con número de registro R-2021-1002-055. La presente investigación se realizó en población vulnerable. Todos los procedimientos que forman parte del presente estudio se apegaron a las normas éticas nacionales e internacionales.

Se realizó la revisión de los expedientes para la obtención de la información. Se consideró como *paciente críticamente enfermo* aquel con presencia de alteración de la función de uno o más sistemas u órganos, de manera que no fuera posible mantener la homeostasis sin intervención médica en la UCIN, tal como ventilación mecánica, soporte con medicamentos vasoactivos, terapia de reemplazo renal, entre otros. De los pacientes se obtuvieron los siguientes datos: nombre, número de seguridad social, fecha de nacimiento, peso al nacer, género, semanas de gestación al nacer, temperatura al momento de admisión, presión arterial media a las 12 horas de vida, menor temperatura registrada, cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, presencia de convulsiones en las primeras 12 horas de vida, uresis, puntuación Apgar, percentil de peso al nacimiento, diagnóstico de ingreso y egreso.

A los RN críticamente enfermos se les realizó el cálculo de la escala *Score for Neonatal Acute Physiology, Perinatal Extension, Version II* (SNAPPE-II), que incluye las siguientes variables: temperatura de admisión, presión arterial media a las 12 horas, menor temperatura registrada, cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, presencia de convulsiones en las primeras 12 horas de vida, uresis, puntuación APGAR, percentil de peso al nacimiento. Esta escala se calculó con los datos obtenidos a las 12 horas del ingreso. Se registró la gravedad de cada paciente, así como el tipo de evolución durante la hospitalización y el desenlace, fuera supervivencia o muerte.

De todos los pacientes se registraron los valores absolutos obtenidos de la biometría hemática completa inicial y final. Se calcularon el INL y el IPL, los cuales se obtienen al dividir el valor absoluto de neutrófilos o plaquetas entre el valor de linfocitos, respectivamente; el IIS se obtuvo como el producto de multiplicar el valor de neutrófilos por el valor de plaquetas y este resultado se dividió entre el valor total de linfocitos.

La variable dependiente fue el pronóstico del RN críticamente enfermo (vivo o muerto).

Tamaño de la muestra

Se calculó con el paquete estadístico Epidat 3.1, para pruebas diagnósticas, de acuerdo con los resultados reportados por Yang *et al.*²⁰ (pues hay pocos estudios que analicen índices inflamatorios en RN), quienes reportan que el INL en enterocolitis necrozante en RN tiene una sensibilidad de 84.2 y una especificidad de 77.5, con razón de no enfermos/no enfermos de 1, nivel de confianza de 95% y precisión absoluta de 8%, se obtuvo tamaño de muestra de 106 RN críticamente enfermos y 105 RN no críticamente enfermos, con un total de 211 pacientes.

Análisis estadístico

Se reportaron frecuencias y porcentajes de las variables nominales, así como estadística descriptiva de las variables numéricas. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de normalidad de las variables; los datos con distribución normal se reportaron con media y desviación estándar y los que no mostraron distribución normal con mediana y rangos intercuartílicos. Para determinar si existía diferencia entre variables nominales, utilizamos la prueba de chi cuadrada, de acuerdo con la frecuencia de estas. Para establecer si hubo diferencia entre las variables numéricas de los grupos de estudio, empleamos prueba *t* en el caso de que las variables presentaran distribución normal o prueba *U* de Mann Whitney si no mostraron distribución normal. Para comparar variables numéricas entre tres grupos de estudio se utilizó la prueba Kruskal-Wallis, debido a que los datos no mostraron distribución normal. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y área bajo la curva (ABC) de los índices inflamatorios IIS, INL e IPL. Los datos se analizaron con el paquete estadístico NCSS 2022, *free trial*, y Epidat 3.1. Se consideró significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 211 RN, los cuales se distribuyeron como críticamente enfermos y no críticos. La comparación de las características clínicas, cuentas celulares e índices inflamatorios entre los grupos de estudio se muestra en el cuadro I.

Se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y ABC de los índices inflamatorios para la obtención de puntos de cortes para distinguir RN críticamente enfermos de RN no críticos, y observamos que solo el INL final presentó valores significativos (cuadro II).

Posteriormente, se calcularon los puntos de corte para RN críticamente enfermos que fallecieron durante el seguimiento, con respecto a todos los RN que sobrevivieron y nuevamente observamos significación solo para el valor del INL final (cuadro III).

Al evaluar los puntos de corte de los RN críticamente enfermos que fallecieron con respecto a los RN críticos que sobrevivieron, solo los índices IIS e INL finales mostraron valores significativos (cuadro IV).

Además, al analizar solamente a los pacientes RN críticamente enfermos, al comparar los valores iniciales con los finales de las cuentas celulares totales de IIS, INL, IPL, se observó diferencia significativa en los valores de linfocitos, neutrófilos, plaquetas, IIS e INL (cuadro V).

Cuadro I Comparación de las características clínicas, cuentas celulares e índices inflamatorios de los RN críticamente enfermos y los RN no críticos

Variables	Todos (n = 211)	Grupo de RN críticamente enfermos (n = 106)	Grupo de RN no críticos (n = 105)	p
Edad gestacional (semanas)*	33 (32-34)	30.5 (29-32)	35 (34-36)	< 0.001
Sexo (F/M)†	85/126	43/63	42/105	0.007
Peso al nacer (kg)*	1.569 (1.480-1.720)	1.185 (1.000-1.315)	1.940 (1.745-2.310)	< 0.001
Linfocitos iniciales (x 10 ³ /μl)*	2.750 (2.480-3.040)	2.560 (2.260-2.910)	2.960 (2.480-3.340)	0.251
Neutrófilos iniciales (x 10 ³ /μl)*	5.090 (4.240-5.860)	3.580 (2.520-4.240)	6.900 (5.860-7.850)	< 0.001
Plaquetas iniciales (x 10 ³ /μl)‡	193.536 ± 85.069	196.358 ± 73.163	190.686 ± 95.875	0.629
IIS inicial (x 10 ³ puntaje)*	331.520 (271.157-404.223)	232.557 (189.949-316.551)	421.554 (359.000-504.958)	0.024
INL inicial. (Puntaje)*	1.89 (1.61-2.12)	1.305 (1.01-1.64)	2.165 (1.98-2.72)	< 0.001
IPL inicial. (Puntaje)*	67.72 (59.25-72.8)	72.395 (62.31-83.87)	59.25 (52.74-68.9)	0.08
Linfocitos finales (x 10 ³ /μl)*	3.560 (3.320-3.860)	2.870 (2.320-3.340)	4.250 (3.850-4.690)	< 0.0001
Neutrófilos finales (x 10 ³ /μl)*	4.130 (3.490-5.190)	3.710 (2.970-5.220)	4.440 (3.310-5.860)	0.57
Plaquetas finales (x 10 ³ /μl)*	223.000 (199.000-250.000)	167.500 (142.000-204.000)	268.000 (227.000-297.000)	< 0.001
IIS final (x 10 ³ puntaje)*	260.193 (223.961-336.961)	253.459 (174.436-366.186)	266.576 (215.512-342.107)	0.55
INL final (Puntaje)*	1.32 (1.01-1.63)	1.73 (1.1-2.25)	1.07 (0.89-1.39)	0.009
IPL final (Puntaje)*	61.5 (54.91-69.19)	56.06 (44.86-71.08)	64.1 (56.54-73.43)	0.35

RN: recién nacido; F: femenino; M: masculino; IIS: índice inmunosistémico; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos

*Valores expresados en mediana y rangos intercuartílicos, analizados con prueba U de Mann Whitney

†Valores expresados en número, analizados con chi cuadrada

‡Valores expresados en media y desviación estándar, analizados con prueba t de Student

Cuadro II Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, área bajo la curva y punto de corte de los índices inflamatorios en RN críticamente enfermos con respecto a recién nacidos no críticos

Índices inflamatorios	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Área bajo la curva	p
IIS inicial x 10 ³ (puntaje)	≥ 316.551	0.350	0.350	0.282	0.361	0.99
INL inicial (puntaje)	≥ 1.78	0.312	0.314	0.250	0.308	1.00
IPL inicial (puntaje)	≥ 67.87	0.571	0.571	0.494	0.561	0.07
IIS final x 10 ³ (puntaje)	≥ 260.193	0.480	0.486	0.407	0.473	0.73
INL final (puntaje)	≥ 1.38	0.584	0.581	0.506	0.607	0.01
IPL final (puntaje)	≥ 61.50	0.467	0.467	0.391	0.466	0.77

IIS: índice inmunosistémico; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos

Cuadro III Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, área bajo la curva y punto de corte de los índices inflamatorios de los RN críticamente enfermos que fallecieron con respecto a todos los RN que sobrevivieron durante el seguimiento

Índices inflamatorios	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Área bajo la curva	p
IIS inicial x 10 ³ (puntaje)	≥ 236.307	0.342	0.333	0.112	0.339	0.99
INL inicial (puntaje)	≥ 1.46	0.316	0.326	0.110	0.318	1.00
IPL inicial (puntaje)	≥ 63.82	0.474	0.472	0.191	0.447	0.83
IIS final x 10 ³ (puntaje)	≥ 282.643	0.526	0.521	0.225	0.558	0.15
INL final (puntaje)	≥ 1.84	0.710	0.715	0.397	0.799	< 0.01
IPL final (puntaje)	≥ 56.60	0.395	0.396	0.147	0.396	0.95

IIS: índice inmunosistémico; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos

Cuadro IV Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, área bajo la curva y punto de corte de los índices inflamatorios de RN críticos fallecidos con respecto a RN críticos que sobrevivieron durante el seguimiento

Índices inflamatorios	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Área bajo la curva	<i>p</i>
IIS inicial x 10 ³ (puntaje)	≥ 198.000	0.447	0.446	0.436	0.411	0.91
INL inicial (puntaje)	≥ 1.24	0.474	0.461	0.461	0.453	0.75
IPL inicial (puntaje)	≥ 71.61	0.395	0.385	0.385	0.355	0.98
IIS final x 10 ³ (puntaje)	≥ 255.411	0.553	0.564	0.553	0.609	0.047
INL final (puntaje)	≥ 1.75	0.763	0.769	0.763	0.843	< 0.01
IPL final (puntaje)	≥ 57.21	0.395	0.385	0.385	0.375	0.96

IIS: índice inmunosistémico; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos

Cuadro V Comparación de las mediciones iniciales y finales de las cuentas celulares e índices inflamatorios de los RN críticamente enfermos fallecidos

Variables	Medición inicial (<i>n</i> = 50)	Medición final (<i>n</i> = 38)	<i>p</i>
Linfocitos (x 10 ³ /μl)	2.815 (2.050-3.630)	2.025 (1690-2540)	0.01
Neutrófilos (x 10 ³ /μl)	3.580 (2.520-4.240)	5.765 (3.690-7.470)	< 0.001
Plaquetas (x 10 ³ /μl)	173.500 (132.000-221.000)	101.000 (64.000-142.000)	< 0.001
IIS x 10 ³ (puntaje)	191.281 (124.951-236.307)	309.802 (169.890-515.080)	0.049
INL (puntaje)	1.23 (0.92-1.46)	2.56 (2.08-4.89)	< 0.001
IPL (puntaje)	60.83 (47.75-74.38)	42.58 (24.47-69.19)	0.33

IIS: índice inmuno/sistémico; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos;

Valores expresados en mediana y rangos intercuartílicos, prueba *U* de Mann Whitney

Discusión

En el presente estudio se demuestra la utilidad pronóstica de los índices inflamatorios en RN críticamente enfermos; al analizar los puntos de corte, el INL final mostró AUC significativa, aunque con valores intermedios de sensibilidad y especificidad para distinguir RN críticamente enfermos de los RN no críticos; aun así, la sensibilidad y especificidad de este índice mejoró de forma importante para distinguir RN críticamente enfermos que fallecieron de los RN que sobrevivieron durante el seguimiento; asimismo, tanto el INL final como el IIS final mostraron AUC significativas para la predicción de los RN críticamente enfermos que fallecieron con respecto a los RN críticos que sobrevivieron, con mayor sensibilidad y especificidad para el primer índice. Los puntajes de los índices inflamatorios son diferentes en la medición inicial, tanto del IIS como del INL, entre RN críticamente enfermos y no críticos; sin embargo, en las mediciones finales, solo el INL mostró diferencia entre los grupos.

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza los tres índices inflamatorios en RN críticamente enfermos, aunque existen otros estudios que analizan estos índices en neonatos pero con patologías diferentes y con distintos objetivos. Respecto al INL y el IPL, se publicó un

metaanálisis realizado por Zhang *et al.*, para analizar la utilidad de los índices inflamatorios en un contexto diferente, como es el de sepsis neonatal; para el INL revisaron siete estudios que incluyeron 751 neonatos y para el IPL solo dos estudios con 252 neonatos; en ese metaanálisis no se incluyó el IIS; se demostró para el INL sensibilidad de 73% y especificidad 69% y para el IPL sensibilidad de 81% y especificidad 93%; sin embargo, los autores concluyeron que no se podía confirmar la utilidad del INL y el IPL. Aunque en la presente investigación se analizaron los RN en un escenario distinto al reportado en el metaanálisis, el punto de corte obtenido del INL final ≥ 1.38 mostró menor sensibilidad y especificidad, pues fue de 58% para cada uno, para distinguir RN críticamente enfermos de RN no críticos. Esto mejoró tanto la sensibilidad como la especificidad a 71% para cada uno para el punto de corte del INL final ≥ 1.84 para discriminar RN críticamente enfermos que fallecieron de los que sobrevivieron; asimismo, el INL final ≥ 1.75 tuvo una sensibilidad y una especificidad de 76% para cada uno, para distinguir los RN críticamente enfermos que fallecieron de los que sobrevivieron. Los autores refirieron como limitante del estudio mencionado que para el IPL la cantidad de estudios analizados se consideró insuficiente y que para el INL los estudios no especificaban en qué momento se realizó la medición de los índices; tampoco qué tipo de sepsis

se consideró; si se administró antibióticos antes o después de las mediciones, además de que no especificaron la edad gestacional en la que se tomaron los índices, por lo que los resultados analizados fueron bastante heterogéneos.²¹

En otro estudio realizado por Panda *et al.*, los autores analizaron el valor diagnóstico del INL para la detección temprana de sepsis neonatal y encontraron un INL mucho mayor en los RN con sepsis (3.88 ± 1.78) que en los del grupo sin sepsis (2.34 ± 1.98), valores más elevados que los reportados en el presente estudio tanto en RN críticamente enfermos como en los no críticos.²²

En el estudio de Burak *et al.*, los autores evaluaron el papel de los tres índices IIS, INL e IPL al igual que en nuestro estudio, pero con la diferencia de que aquel fue realizado en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica y un grupo control, con lo que demostraron que el INL > 1.12 es un factor independiente para el desarrollo de encefalopatía hipóxico-isquémica; del resto de los índices no se demostró asociación.¹⁷

En el estudio Kocaaslan *et al.*, se analizaron los índices IIS, INL e IPL en neonatos > 35 semanas de gestación con infección de vías urinarias, y los autores demostraron la asociación para el involucro renal, con sensibilidad de 72% y especificidad del 60.8% para el IIS. Este estudio contempló una población semejante a nuestro estudio en cuanto a edad gestacional, aunado a que en nuestros resultados se demostró la relevancia del IIS en pacientes RN críticamente enfermos que fallecieron.¹⁸

En el estudio de Akdogan *et al.*, también se analizaron los índices inflamatorios IIS, INL e IPL en RN prematuros menores < 35 semanas de gestación y se demostró la relevancia estadística de los tres índices para el desarrollo de retinopatía del prematuro. Aunque ese estudio evaluó una patología diferente, se enfocó en población neonatal prematura y demostró que los tres índices son predictores independientes de retinopatía.¹⁹

En el trabajo de investigación de Aydogan *et al.*, de 166 RN diagnosticados con sepsis neonatal y cardiopatía congénita, se analizaron los índices INL, IPL e IIS, y se encontró el INL y el IPL con valor predictivo para discriminar sepsis neonatal en pacientes con cardiopatía congénita con puntos de corte para el INL de 2.62 y para el IIS de 17.9. En ese estudio se demostró la utilidad del IIS para diagnosticar sepsis neonatal; sin embargo, se incluyeron en su mayoría pacientes de término y todos con cardiopatía congénita a diferencia de nuestro, que se realizó con RN en estado crítico, predominantemente con prematuridad.¹⁶

Tanacan *et al.* analizaron el IIS en RN con antecedente

de ruptura prematura de membranas pretérmino y encontraron que el IIS es estadísticamente un predictor de resultados adversos neonatales. Aunque en situaciones clínicas diferentes, el IIS mostró en el presente estudio elevación importante durante las 24 horas previas a la defunción de los pacientes.²³

Respecto al IPL, Arcagok *et al.* estudiaron una cohorte con el objetivo de identificar sepsis temprana en 149 RN con sospecha de sepsis, de los cuales 67 tuvieron sepsis comprobada; entre sus hallazgos encontraron que el IPL es relevante en pacientes con sepsis comprobada con punto de corte de 39.5, situación diferente de la encontrada en nuestro estudio, en la que no se demostró que el IPL fuera relevante en RN críticamente enfermos.²⁴

En un estudio más reciente, publicado por Feng *et al.*, se evaluó la utilidad de los IIS, INL y IPL para el diagnóstico y la necesidad de cirugía de la enterocolitis necrotizante. En este estudio, se observó que el valor del IIS era mayor en los pacientes que requerían intervención quirúrgica que en los que solo necesitaban tratamiento médico, con sensibilidad del 87.76% y especificidad del 73.17%. El IIS inicial no mostró sensibilidad ni especificidad significativas para nuestro estudio; solo el IIS final para los RN críticamente enfermos.²⁵

Entre las fortalezas del presente estudio están que es el primer estudio que analiza los tres índices inflamatorios, INL, IPL e IIS, para evaluar la utilidad pronóstica en RN críticamente enfermos, además de que establece la sensibilidad, la especificidad, el área bajo la curva y el punto de corte de cada uno.

Entre las limitaciones de esta investigación que influyeron en los resultados, se encuentra el hecho de que los RN no críticos no se pueden catalogar como sanos, ya que todos ellos cursaron con algún padecimiento que motivó su hospitalización. Además, la mayor parte de los pacientes críticos fueron RN prematuros. Cabe mencionar que este estudio se llevó a cabo durante la pandemia por SARS-CoV-2.

Como área de oportunidad de este trabajo sería muy enriquecedor en el futuro realizar diferentes mediciones de forma seriada hasta el egreso o fallecimiento de los pacientes, así como categorizar los índices inflamatorios por semanas de edad gestacional para analizar el comportamiento de estos índices en prematuros extremos, muy prematuros y prematuros tardíos, además de considerar los días de vida extrauterina que tienen los pacientes al momento de la medición final de los índices analizados e incluso establecer asociaciones con diferentes patologías de los mismos pacientes críticos.

Conclusiones

El INL final predice que RN pueden fallecer con respecto a todos los que sobreviven. El INL y el IIS final predicen entre RN críticamente enfermos quiénes pueden fallecer.

Referencias

1. Abayneh GD, Fentahun A, Mahlet A, Gizaw ZT. Patterns of admission and factors associated with neonatal mortality among neonates admitted to the neonatal intensive care unit of University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8:57-64. doi: 10.2147/PHMT.S130309
2. Jacob JJ, Kamitsuka M, Clark RH, Kelleher AS, Spitzer AR. Etiologies of NICU Deaths. *PEDIATRICS.* 2015;135(1):59-65. doi: 10.1542/peds.2014-2967
3. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012;379:2151-61. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1
4. World Health Organization. Children: improving survival and well-being. Geneva: WHO; actualizado el 8 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
5. World Health Organization. Newborn Mortality. Geneva: WHO; 28 January 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mortalidad. Conjunto de datos: Defunciones registradas (mortalidad general). México: INEGI; 2022. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/proyectos/bd/continuas/mortalidad/mortalidadgeneral.asp?s=est&c=11144&proy=mortgral_mg#.
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Natalidad. Conjunto de datos: Nacimientos. México: INEGI; 2022. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/Proyectos/bd/continuas/natalidad/nacimientos.asp>
8. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet.* 2014;384(9952):1455-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5
9. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal Sepsis. *Lancet.* 2017;17:1-11. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4
10. Márquez-González H, Muñoz-Ramírez MC, Ramírez-García MA, Pineda-Frutos MA, Hernández-Ramírez C, Villa-Romero AR et al. La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52 Supl 2:S104-9. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/785/1331
11. Rosales-López SL, Fernández-Hernández JP, Hernández-González MA, Solorio-Meza SE, González-Carrillo PL, Guardado-Mendoza R. Delta del índice neutrófilo/linfocito y mortalidad en infección COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022;60(6):640-8.
12. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(6):537-43.
13. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(8):799-802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c
14. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8191254. doi: 10.1155/2016/8191254
15. Zhang S, Luan X, Zhang W, Jin Z. Platelet-to-Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Predictive Biomarkers for Early-onset Neonatal Sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;30(7):821-4. doi: 10.29271/jcpsp.2021.07.821
16. Aydogan S, Dilli D, Soysal C, Akduman H, Örün UA, Taşar M, et al. Role of systemic immune-inflammatory index in early diagnosis of sepsis in newborns with CHD. *Cardiol Young.* 2022;32(11):1826-32. doi: 10.1017/S1047951122001202
17. Ceran B, Alyamaç Dizdar E, Beşer E, Karaçağlar NB, Sarı FN. Diagnostic Role of Systemic Inflammatory Indices in Infants with Moderate-to-Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2021. doi: 10.1055/a-1673-1616.
18. Kocaaslan R, Dilli D, Çitli R. Diagnostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index in Newborns with Urinary Tract Infection. *Am J Perinatol.* 2022;doi:10.1055/s-0042-1757353
19. Akdogan M, Ustundag Y, Cevik SG, Dogan P, Dogan N. Correlation between systemic immune-inflammation index and routine hemogram-related inflammatory markers in the prognosis of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(8):2182-7. doi:10.4103/ijo.IJO_2745_20
20. Yang Y, Cao ZL, Zhou XY, Chen XQ, Pan JJ, Cheng R. Does neutrophil/lymphocyte ratio have good diagnostic value in neonatal necrotizing colitis? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Sep;32(18):3026-3033. doi: 10.1080/14767058.2018.1455182
21. Zhang J, Zeng J, Zhang L, Yu X, Guo J, Li Z. The Utility of Peripheral Blood Leucocyte Ratios as Biomarkers in Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022; *Front Pediatr.* 10:908362. doi: 10.3389/fped.2022.908362
22. Panda SK, Nayak MK, Rath S, Das P. The Utility of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Early Diagnostic Marker in Neonatal Sepsis. *Cureus.* 2021;13(1):e12891. doi: 10.7759/cureus.12891
23. Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac M. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;48(8):1333-41. doi: 10.1111/jog.14320
24. Arcagok BC, Karabulut B. Platelet to lymphocyte ratio in neonates: a predictor of early onset neonatal sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11(1):e2019055. doi: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2019.055>
25. Feng W, Hou J, Xiang C, Die X, Sun J, Guo Z, et al. Correlation of systemic immune-inflammation Index with surgical necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr.* 2022;10:1044449. doi: 10.3389/fped.2022.1044449

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.