

## Efectividad de los índices inflamatorios sistémicos precoces para predecir la hemorragia intraventricular severa en prematuros

### Effectiveness of early systemic inflammatory indices in predicting advanced intraventricular hemorrhage in preterm infants

Ufuk Cakir<sup>✉a</sup>, Cuneyt Tayman<sup>✉a</sup>, Ali Ulas Tugcu<sup>✉a</sup>

<sup>a</sup>Division of Neonatology, Health Science University, Ankara Bilkent City Hospital. Ankara, Turkey

Recibido: 13 de marzo de 2023; Aprobado: 24 de enero de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los índices inflamatorios sistémicos son parámetros eficaces para predecir resultados clínicos adversos en enfermedades inflamatorias. Se ha observado que los índices inflamatorios sistémicos están relacionados con la Hemorragia Intracerebral (HIV) en adultos. La relación entre los índices inflamatorios sistémicos y la hemorragia intraventricular en recién nacidos prematuros aún no se conoce del todo.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

No se ha definido un marcador eficaz para predecir la HIV. En nuestro estudio, por primera vez se evaluó si seis índices inflamatorios sistémicos podían predecir la HIV avanzada en recién nacidos prematuros, pero se comprobó que ninguno de estos tenía la capacidad de predecirla. En nuestros resultados, la razón por la que los índices inflamatorios sistémicos no se encontraron como marcador diagnóstico de la HIV puede deberse a que la inflamación no era el único factor de HIV en los recién nacidos prematuros.

#### Resumen

**Introducción:** Algunos índices inflamatorios sistémicos han sido declarados asociados a hemorragia intracerebral en adultos. Sin embargo, la relación entre los índices inflamatorios sistémicos y la Hemorragia Intraventricular (HIV) en recién nacidos prematuros aún no se conoce por completo. **Objetivo:** Evaluar la relación entre los índices inflamatorios sistémicos obtenidos en el primer día de vida en prematuros y el desarrollo de HIV grave. **Pacientes y Método:** Se incluyeron en el estudio recién nacidos prematuros < 32 semanas de edad gestacional. Todos los lactantes elegibles se dividieron en dos grupos (Grupo 1: sin HIV, HIV grado I y II. Grupo 2: HIV III y IV). Características demográficas, resultados clínicos, proporción de monocitos a linfocitos (MLR), proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), proporción de plaquetas a linfocitos (PLR), índice de inflamación inmune sistémica (SII), valor de inflamación panimmune (PIV) y el índice de respuesta de inflamación sistémica (SIRI) se compararon entre los grupos. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 1.176 recién nacidos, 1074 en el Grupo 1 y 102 recién nacidos prematuros en el Grupo 2. No hubo diferencia entre los grupos en cuanto al recuento de leucocitos, neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas ( $p >$

#### Palabras clave:

Hemorragia Cerebral Intraventricular;  
Recién Nacido Prematuro;  
Análisis Hematológico

0,05). Los valores de NLR, MLR, PLR, PIV, SII y SIRI fueron similares en ambos grupos ( $p > 0,05$ ).

**Conclusión:** Mientras que la relación entre la inflamación, la hemodinámica y la HIV todavía se está discutiendo, nuestros resultados que muestran que los índices inflamatorios sistémicos no tienen valor predictivo para la HIV pueden generar una nueva discusión.

## Abstract

Some systemic inflammatory indices have been reported to be associated with intracerebral hemorrhage in adults. However, the relationship between systemic inflammatory indices and intraventricular hemorrhage (IVH) in premature neonates is still not completely understood. **Objective:** To evaluate the relationship between systemic inflammatory indices obtained on the first day of life in premature infants and the development of severe IVH. **Patients and Method:** Premature newborns < 32 weeks of gestational age were included. Eligible patients were divided into 2 groups: Group 1: without IVH or grade I and II hemorrhage, and Group 2: grade III and IV HIV. Demographic characteristics, clinical outcomes, monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammation index (SII), pan-immune inflammation value (PIV), and Systemic inflammation response index (SIRI) were compared between groups. **Results:** A total of 1176 newborns were included in the study, 1074 in Group 1 and 102 premature babies in Group 2. There was no difference between the groups in terms of the count of leukocytes, neutrophils, monocytes, lymphocytes and platelets ( $p > 0.05$ ). The values of NLR, MLR, PLR, PIV, SII and SIRI were similar in both groups ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** While the relationship between inflammation, hemodynamics and IVH is still under discussion, our results show that systemic inflammatory indices have no predictive value for IVH.

## Keywords:

Cerebral  
Intraventricular  
Hemorrhage;  
Preterm Newborn;  
Hematologic Tests

## Introducción

La causa de la Hemorragia Intraventricular (HIV) en lactantes prematuros se debe principalmente a la frágil estructura de los vasos de la matriz germinal. Los cambios hemodinámicos postnatales y la inflamación pueden provocar una HIV con hemorragia en los frágiles vasos de la matriz germinal de los recién nacidos prematuros<sup>1</sup>. A pesar de los avances en los cuidados neonatales, la HIV sigue siendo una complicación frecuente, sobre todo en prematuros de menos de 32 semanas de gestación. La incidencia de la HIV aumenta a medida que disminuyen la edad gestacional y el peso al nacer<sup>2</sup>. La HIV aumenta el riesgo de discapacidad y mortalidad de por vida<sup>1</sup>. El sexo masculino, la raza caucásica, el no uso prenatal de esteroides, la ventilación mecánica (VM), la dificultad respiratoria, la hemorragia pulmonar, el neumotórax, la corioamnionitis, la asfixia, la sepsis y el conducto arterioso persistente (CAP) son otros factores de riesgo adicionales de la HIV<sup>3,4</sup>.

Aunque se han identificado algunos factores de riesgo para la aparición de la HIV, hasta ahora no se ha identificado un biomarcador eficaz que pueda utilizarse para predecir la gravedad de esta. Se ha descrito que las citocinas y quimiocinas inflamatorias están elevadas como marcadores de neuroinflamación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en recién nacidos prematuros con hidrocefalia posthemorrágica<sup>5</sup>.

Lamentablemente, los costes de las pruebas de citocinas y quimiocinas son elevados y no están disponibles fácilmente en la mayoría de los laboratorios de los hospitales. Los marcadores estudiados de forma habitual a partir de muestras de sangre periférica, en lugar de obtenerse invasivamente del LCR, pueden ser menos invasivos para predecir la HIV. Por lo tanto, es necesario encontrar nuevos marcadores que sean más asequibles, rápidos, menos invasivos, seguros y eficaces para predecirla. En este sentido, los índices inflamatorios sistémicos pueden ser candidatos que cumplan los criterios antes mencionados.

Los índices inflamatorios sistémicos son parámetros eficaces para predecir resultados clínicos adversos en enfermedades inflamatorias<sup>6</sup>. El índice neutrófilo/linfocito (INL) y el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) tienen un valor predictivo en los resultados clínicos y la mortalidad en enfermedades que afectan al sistema nervioso central en adultos, como la hemorragia intracraneal, la hemorragia intraventricular primaria, la hemorragia cerebral/cerebelosa y la isquemia cerebral tardía<sup>7-11</sup>.

Existen pocos estudios sobre la relación entre las enfermedades neonatales y los índices inflamatorios sistémicos. Se ha descrito que los índices inflamatorios sistémicos son marcadores diagnósticos útiles para la encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) neonatal, la sepsis, la retinopatía del prematuro (ROP)

y el CAP<sup>12-15</sup>. La relación entre la HIV y los índices inflamatorios sistémicos aún no se conoce del todo.

Teniendo en cuenta el efecto de la inflamación en la HIV y basándonos en estudios previos de los índices inflamatorios sistémicos, cabe esperar una posible relación entre la HIV y los índices inflamatorios sistémicos. El objetivo de nuestro estudio es evaluar si el INL, los valores de IIS, el índice monocito/linfocito (IML), el índice plaqueta-linfocito (IPL), el PIV (pan-immune-inflammation value) y el índice de respuesta inflamatoria sistémica (IRIS) obtenidos tras el nacimiento pueden predecir la HIV avanzada en recién nacidos prematuros de < 32 semanas de gestación. De este modo, los índices de inflamación sistémica podrían proporcionar al clínico valiosa información preliminar sobre la HIV y la morbilidad relacionada con ella.

## Pacientes y Método

Se evaluaron recién nacidos prematuros de < 32 semanas de gestación hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales entre febrero de 2019 y febrero de 2022. Los recién nacidos con anomalías congénitas graves y los nacidos a las  $\geq 32$  semanas de gestación no se incluyeron en el estudio. Los pacientes que cumplieran con los criterios de exclusión no participaron del estudio. Todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión entraron al estudio. Los datos de los recién nacidos prematuros se obtuvieron de una cohorte retrospectiva de historias clínicas. Se obtuvo la aprobación del comité de ética local.

## Características Demográficas y Clínicas

Se registraron los siguientes datos: semana gestacional (SG), peso al nacer (PN), administración de esteroides prenatales, sexo, cesárea, corioamnionitis, puntaje Apgar (en el minuto 1 y 5), duración de la VM, sepsis neonatal precoz (SNP), sepsis neonatal

tardía (SNT), pequeño para la edad gestacional (PEG), HIV, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), CAP, enterocolitis necrotizante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP), ROP, duración de la hospitalización y mortalidad.

## Definición de la HIV y Morbilidad del Prematuro

La sepsis que comenzó en los 3 primeros días de vida posnatal se definió como SNP y la que se produjo después de los 3 días de vida posnatal se definió como SNT<sup>16</sup>. Si un recién nacido prematuro necesitó surfactante debido a insuficiencia respiratoria, se definió como SDR<sup>17</sup>. Los recién nacidos diagnosticados de CAP según los hallazgos clínicos y la ecocardiografía Doppler y tratados médica o quirúrgicamente, se registraron como CAP hemodinámicamente significativo<sup>18</sup>. Según los hallazgos clínicos y de laboratorio, se registraron los lactantes prematuros con ECN moderada o avanzada (estadio  $\geq 2$ )<sup>19</sup>. Los recién nacidos prematuros que necesitaron < 30% de oxígeno en la edad postmenstrual de 36 semanas, se definieron como DBP moderada y los recién nacidos que necesitaron asistencia respiratoria con presión positiva o  $\geq 30\%$  de oxígeno se definieron como DBP grave<sup>20</sup>. Se registraron los recién nacidos con ROP que fueron examinados siguiendo el protocolo del estudio de retina y que necesitaron tratamiento con láser<sup>21</sup>.

En nuestra unidad, los recién nacidos prematuros de < 32 semanas de gestación fueron examinados mediante un ultrasonido craneal en busca de HIV al 1°, 3°, 7°, y 15°-30° días de vida y antes del alta. Según los hallazgos del ultrasonido craneal, la gravedad de la HIV se definió con el sistema de estadificación definido por Volpe. Tras la estadificación, los grados I y II se definieron como HIV leve y los grados III y IV como HIV avanzada<sup>22</sup>. La tabla 1 muestra la clasificación de la HIV según los hallazgos del ultrasonido craneal. Los pacientes sin HIV y con HIV de grados I y II se incluyeron en el Grupo 1 y los pacientes con grados III y IV se incluyeron en el Grupo 2. Se compararon las características demográficas, los resultados clínicos y los parámetros de laboratorio de ambos grupos.

## Análisis del Conteo Sanguíneo Completo

Se tomaron muestras de sangre venosa periférica de cada recién nacido prematuro en la primera hora tras el nacimiento para realizar un hemograma completo. Después de tomar las muestras en un tubo de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), se realizó un hemograma completo con el analizador de hematología automático Cell-Dyn 3700 (Abbott, Abbott Park, IL, EE.UU.). Se obtuvieron los valores del recuento de leucocitos (103  $\mu$ /L), neutrófilos (N) (103  $\mu$ /L), monocitos (M) (103  $\mu$ /L), linfocitos (L) (103  $\mu$ /L) y plaquetas (P) (103  $\mu$ /L).

**Tabla 1. Clasificación de la hemorragia intraventricular mediante ultrasonido craneal**

Grado	Hallazgos
I	Hemorragia de la matriz germinal (hemorragia nula o mínima en el ventrículo)
II	HIV que llena 10-50% del ventrículo en corte parasagital
III	HIV que llena más del 50% del ventrículo y causa dilatación ventricular
IV	Ecodensidad periventricular

HIV: Hemorragia intraventricular.

### Evaluación de los Índices Inflamatorios Sistémicos

Los recuentos N, M, L y P se utilizaron en la formulación del cálculo de los índices inflamatorios sistémicos. A continuación, se indican las fórmulas utilizadas para calcular los índices inflamatorios sistémicos:

$$\begin{aligned} \text{INL} &= \text{N/L}, \text{IPL} = \text{P/L}, \text{MLR} = \text{M/L}, \text{IIS} = \text{P} \times \text{N/L}, \\ \text{IRIS} &= \text{N} \times \text{M/L} \text{ y } \text{PIV} = \text{P} \times \text{N} \times \text{M/L}^{12}. \end{aligned}$$

### Consideraciones Éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética (24/2019).

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos de los pacientes se utilizó el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.). Se utilizaron el histograma y la prueba de Kolmogórov-Smirnov para analizar la distribución de las variables. Para el análisis de las variables categóricas, se utilizó la prueba exacta de Fisher o la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Para el análisis de las variables continuas, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba T de Student. Los resultados se presen-

taron como mediana y rango intercuartílico (RIQ) y frecuencia. Un valor  $p = < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

De acuerdo con los criterios de inclusión de nuestro estudio, 1176 recién nacidos prematuros fueron elegibles. Se incluyeron 1074 prematuros en el Grupo 1 y 102 prematuros en el Grupo 2. La EG (28,4 (2,1) semanas) y el PN (1.080 (350) g) en el Grupo 1 fueron significativamente mayores que la EG (27,2 (1,6) semanas) y el PN (910 (263) g) del Grupo 2 ( $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). Los puntajes Apgar al minuto 1 y 5 fueron superiores en el Grupo 1 en comparación con el Grupo 2 ( $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). La duración de la VM, tiempo de hospitalización y frecuencia de SDR, CAP, ECN, DBP y ROP fueron mayores en el Grupo 2 que en el Grupo 1 ( $p < 0,05$ ). La administración prenatal de esteroides, la corioamnionitis, el sexo, la cesárea, la SNP, la SNT, la PEG y la mortalidad fueron similares en ambos grupos ( $p > 0,05$ ) (tabla 2).

**Tabla 2. Características demográficas y resultados clínicos en la hemorragia intraventricular**

Características	Grupo 1 (Sin hemorragia, HIV Grado I y II) (n = 1.074)	Grupo 2 (HIV Grado III y IV) (n = 102)	Valor P
Semana gestacional, semanas <sup>a</sup>	28,4 (27,1-29,1)	27,2 (27,0-28,5)	< 0,001*
Peso al nacer, g <sup>a</sup>	1.080 (910-1.312)	910 (795-1.237)	< 0,001*
Esteroides prenatales, n (%)	798 (74,3)	71 (69,6)	0,097
Corioamnionitis, n (%)	119 (11,1)	14 (13,7)	0,311
Sexo masculino, n (%)	525 (48,8)	58 (56,8)	0,054
Cesárea, n (%)	905 (84,2)	89 (87,2)	0,394
Apgar 1 <sup>er</sup> min, <sup>a</sup>	6 (4-6)	5 (3-6)	< 0,001*
Apgar 5 <sup>o</sup> min, <sup>a</sup>	8 (6-9)	6 (4-8)	< 0,001*
Pequeño para la edad gestacional, n (%)	86 (8,0)	9 (8,8)	0,385
Duración de la ventilación mecánica, días, <sup>a</sup>	1 (0-3)	6 (2-8)	< 0,001*
Sepsis neonatal precoz, n (%)	41 (3,8)	6 (5,8)	0,069
Sepsis neonatal tardía n (%)	242 (22,5)	24 (23,5)	0,251
Síndrome de dificultad respiratoria n (%)	646 (60,1)	92 (90,1)	< 0,001*
Conducto arterioso persistente n (%)	394 (36,7)	49 (48,1)	0,024*
Enterocolitis necrotizante, n (%)	16 (1,5)	10 (9,8)	<0,001*
Displasia broncopulmonar, n (%)	185 (17,2)	35 (34,3)	< 0,001*
Retinopatía del prematuro, n (%)	89 (8,2)	26 (25,5)	< 0,001
Duración de la hospitalización, días, <sup>a</sup>	53 (26-61)	76 (42-99)	0,032*
Mortalidad, n (%)	161 (14,9)	19 (18,6)	0,125

<sup>a</sup>mediana (rango intercuartílico); \*P<0,05 se consideró estadísticamente significativo; HIV - Hemorragia intraventricular

**Tabla 3. Índices inflamatorios sistémicos en la hemorragia intraventricular**

Parámetros <sup>a</sup>	Grupo 1 (Sin hemorragia, HIV Grado I y II) (n = 1.074)	Grupo 2 (HIV Grado III y IV) (n = 102)	Valor P
Recuento de leucocitos (103 $\mu$ /L)	11,00 (6,5-15,3)	13,40 (7,9-16,4)	0,745
Recuento de plaquetas (103 $\mu$ /L)	231 (85-303)	189 (96-286)	0,053
Recuento de neutrófilos (103 $\mu$ /L)	2,22 (1,31-3,92)	2,64 (1,88-4,42)	0,344
Recuento de monocitos (103 $\mu$ /L)	0,66 (0,40-0,79)	0,70 (0,51-0,97)	0,216
Recuento de linfocitos (103 $\mu$ /L)	7,14 (0,42-9,76)	8,66 (0,45-10,90)	0,363
Índice neutrófilos/linfocitos	0,31 (0,18-0,55)	0,31 (0,17-0,60)	0,069
Índice monocitos/linfocitos	0,09 (0,05-0,12)	0,10 (0,05-0,13)	0,226
Plaquetas/linfocitos	33,6 (23,6-51,5)	25,9 (20,7-48,4)	0,057
PIV	46,7 (16,0-109,0)	41,9 (15,1-81,4)	0,242
Índice de inmunidad-inflamación sistémica	74,0 (36,9-124,6)	49,5 (23,8-11,3)	0,190
Índice de respuesta inflamatoria sistémica	0,25 (0,11-0,72)	0,41 (0,18-0,81)	0,109

<sup>a</sup>mediana (rango intercuartílico); HIV - Hemorragia intraventricular.

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al recuento de leucocitos, neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas ( $p > 0,05$ ). Los valores de INL, IML, IPL, PIV, IIS e IRIS fueron similares en ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Los resultados se muestran en la tabla 3.

## Discusión

En los recién nacidos prematuros, la HIV puede causar resultados adversos graves como convulsiones, hidrocefalia, secuelas neurológicas y complicaciones en el desarrollo neurológico. Hasta ahora, no se ha definido un marcador eficaz para predecir la HIV. En nuestro estudio, evaluamos por primera vez si seis índices inflamatorios sistémicos podrían predecir la HIV avanzada en recién nacidos prematuros, sin embargo, se observó que ninguno de los índices inflamatorios sistémicos tenía el poder de predecir la HIV. Además, la frecuencia de otras morbilidades de los prematuros, como SDR, CAP, ECN, DBP y ROP, aumentó en los lactantes con HIV avanzada debido a una menor SG y PN, además de una hospitalización y VM prolongadas.

La hemorragia intraventricular es una complicación que puede observarse en aproximadamente 20% de los recién nacidos prematuros, especialmente en los menores de 32 semanas de gestación<sup>23</sup>. Básicamente, las principales razones a las que se atribuye el mecanismo de la HIV en los recién nacidos prematuros son la inmadurez de las estructuras vasculares y la fragilidad de la estructura de la matriz germinal<sup>4,23</sup>. Tras la hemorragia de la matriz germinal, se produce una respues-

ta inflamatoria, activación de la microglía, liberación de mediadores inflamatorios citotóxicos, aumento de la permeabilidad capilar y acumulación de leucocitos desde la sangre periférica a la zona de hemorragia<sup>23</sup>. Por lo tanto, un aumento de los niveles de quimiocinas y citocinas en el LCR en prematuros con HIV se considera una prueba de esta situación<sup>5</sup>. En la evaluación de la sangre periférica, mientras que el recuento de leucocitos, neutrófilos, monocitos y linfocitos no se asocia a una HIV avanzada, un recuento bajo de plaquetas puede asociarse a un mayor riesgo de HIV<sup>24</sup>. Por el contrario, se ha descrito que un recuento bajo de neutrófilos aumenta el riesgo de HIV avanzada<sup>25</sup>. Se cree que las citocinas evaluadas en la sangre periférica el primer día tras el nacimiento pueden estar asociadas a infección más que a HIV<sup>26</sup>.

Debido a los resultados contradictorios en la literatura sobre biomarcadores en la predicción de la HIV avanzada, la búsqueda de un parámetro eficaz en la predicción de la HIV en sangre periférica sigue en curso. En este sentido, los índices inflamatorios sistémicos pueden ser un indicador predictivo de la HIV. Además, el INL, IML, IPL e IIS pueden ser un parámetro eficaz, económico y rápidamente accesible tanto para el diagnóstico como para determinar los resultados clínicos en diferentes tipos de hemorragia intracranial en adultos<sup>7-11</sup>. Basándonos en estos datos, nuestro estudio evaluó la relación entre seis índices inflamatorios sistémicos y la HIV en recién nacidos prematuros. Nuestros resultados mostraron que los valores de INL, IML, IPL, PIV, IIS y IRIS no tenían valor predictivo de HIV avanzada. Tras estos resultados, surge la siguiente

pregunta: Los índices inflamatorios sistémicos, ¿pueden ser un indicador diagnóstico y pronóstico eficaz de la hemorragia intracraneal en adultos? ¿Por qué no son parámetros predictivos eficaces de la HIV en recién nacidos prematuros? La posible razón es que la hemorragia craneal en adultos y la hemorragia craneal en prematuros se desarrollan debido a mecanismos fisiopatológicos diferentes<sup>23</sup>.

La HIV en adultos puede ser secundaria a traumatismos, enfermedades vasculares, coagulopatía y trombocitopenia. Puede haber una serie de cambios inmunológicos tras la hemorragia. En primer lugar, los neutrófilos y monocitos pasan al sistema nervioso central con la activación del sistema inmunitario tras una hemorragia aguda. A continuación, entran en juego los linfocitos T de activación lenta y el sistema inmunitario adaptativo<sup>8-11</sup>. El riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central también puede aumentar debido al incremento de la inflamación sistémica. Además, puede desarrollarse edema cerebral y neurotoxicidad debido a la inflamación. Por lo tanto, el aumento de la inflamación causa directamente resultados clínicos neurológicos negativos<sup>10</sup>. Esta estrecha conexión entre los cambios en las células de sangre periférica y la hemorragia intracraneal en adultos puede presentar índices inflamatorios sistémicos como indicador<sup>8-11</sup>. Contrariamente a todos estos resultados, Mure an et al. determinaron que no existe relación entre los niveles de INL, IML, IPL e IIS y los resultados clínicos desfavorables en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea en el servicio de urgencias<sup>27</sup>. Por lo tanto, el uso clínico de los índices inflamatorios sistémicos en las hemorragias intracraneales en adultos aún no se conoce por completo.

En el campo de la neonatología, Silahli et al. en su estudio compararon el INL y el IPL en 17 recién nacidos prematuros con HIV y 54 sin HIV y se encontró que el INL era similar en ambos grupos. Por otro lado, se reportó que el IPL era menor en el grupo con HIV<sup>28</sup>. No encontramos asociación entre seis índices inflamatorios sistémicos diferentes y la HIV avanzada del prematuro. La diferencia entre los resultados de Silahli et al y nuestro estudio puede deberse al alto número de pacientes en nuestro estudio. Creemos que este gran número de pacientes proporciona una información más completa sobre la evaluación de la relación entre los índices inflamatorios sistémicos y la HIV. Además, algunos índices inflamatorios también pueden ser indicadores diagnósticos y pronósticos en las hemorragias intracraneales en adultos. Nuestros resultados no encontraron ningún valor predictivo de los índices inflamatorios sistémicos para la HIV. Es posible que se deba a la diferencia en los mecanismos de formación de la hemorragia intracraneal en adultos y prematuros.

En los recién nacidos prematuros, la matriz germi-

nal se encuentra al final de la región arterial y está directamente conectada con la vena de Galeno. La vena terminal, que es la vena principal del sistema, gira anatómicamente en forma de U alrededor de la estructura de la matriz germinal y condiciones como la isquemia, la reperfusión y la congestión venosa en esta región pueden causar lesiones en la matriz germinal. Por lo tanto, los cambios en el flujo sanguíneo cerebral tienen un papel importante en la patogénesis de la HIV.

En condiciones normales, no se esperan cambios críticos en el flujo sanguíneo cerebral debido a la autorregulación cerebral. Sin embargo, los cambios bruscos de la presión arterial afectan directamente al cerebro en los recién nacidos prematuros, en los que este mecanismo compensatorio no está completamente desarrollado. La baja edad gestacional, el bajo peso al nacer y la hipotensión alteran la autorregulación cerebral. Los cambios hemodinámicos y metabólicos que se observan con frecuencia en los lactantes prematuros pueden aumentar el riesgo de HIV al provocar vasodilatación cerebral. La HIV puede producirse como resultado de la inflamación y la liberación de citoquinas. Sin embargo, aún no se conoce el efecto de la inflamación y la corioamnionitis en la HIV<sup>4</sup>. El papel de los índices inflamatorios sistémicos en el diagnóstico de la HIV es desconocido debido a la incertidumbre de la relación entre los mecanismos de formación de la HIV y la inflamación en los prematuros.

La HIV en prematuros tiene un origen multifactorial, como la inflamación, la variabilidad de la hemodinámica y la fragilidad inmadura de la matriz germinal. En nuestros resultados, la razón por la que no se encontraron índices inflamatorios sistémicos como marcador diagnóstico de la HIV puede deberse a que la inflamación no era el único factor de la HIV en los prematuros. Además, teniendo en cuenta que el sistema inmunitario de los lactantes prematuros es inmaduro, es posible que los lactantes prematuros no puedan dar una respuesta inmunitaria adecuada a la formación de la HIV. Puede haber una respuesta local a la formación de la HIV sólo en el sistema nervioso central y puede que no muestre una respuesta inflamatoria inmunitaria sistémica originada por la HIV. Por lo tanto, no se pudo detectar ninguna diferencia entre los grupos con y sin HIV en términos tanto de células sanguíneas totales como de índices inflamatorios sistémicos. Aunque no podemos explicar plenamente su mecanismo fisiopatológico, podría decirse que los índices inflamatorios sistémicos no desempeñaron ningún papel en el diagnóstico de la HIV. Sin embargo, estos indicadores deben medirse prospectivamente en los lactantes, empezando por la madre. De este modo, podrá comprenderse mejor la relación entre estos parámetros y la hemodinámica de la HIV. Sigue siendo importante realizar estudios prospectivos con un gran número de

pacientes para comprender mejor la relación entre los indicadores de inflamación y la HIV.

Aunque el número de pacientes de nuestro estudio fue elevado, los resultados de este corresponden a un único centro, lo que limita la generalización de nuestros hallazgos debido a su carácter retrospectivo. Además, los resultados se interpretaron a partir de los datos que obtuvimos de una única muestra de sangre. No se pudo evaluar mediante muestreos seriados de los índices inflamatorios sistémicos maternos y neonatales postnatales. Tampoco se pudo evaluar el estado hemodinámico de nuestros pacientes. Por último, no pudimos evaluar la relación entre las complicaciones que pueden producirse debido a la HIV y los índices inflamatorios sistémicos.

## Conclusiones

La relación entre la inflamación sistémica y la HIV no se conocía del todo. Nuestro estudio fue el primero en la literatura en investigar el valor diagnóstico de seis índices inflamatorios sistémicos para la HIV. Nuestros resultados mostraron que los índices inflamatorios sistémicos no tenían valor predictivo para el diagnóstico de la HIV en los recién nacidos prematuros en el periodo postnatal temprano. Para evaluar mejor nuestros

resultados, los estudios prospectivos con un mayor número de pacientes pueden ayudar a comprender la relación entre la inflamación y la HIV.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Deger J, Goethe EA, LoPresti MA, Lam S. Intraventricular hemorrhage in premature infants: a historical review. *World Neurosurg.* 2021;153:21-5. doi: 10.1016/j.wneu.2021.06.043.
- Wang Y, Song J, Zhang X, et al. The impact of different degrees of intraventricular hemorrhage on mortality and neurological outcomes in very preterm infants: a prospective cohort study. *Front Neurol.* 2022;13:853417. doi: 10.3389/fneur.2022.853417.
- Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:173-99. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00008-4.
- Özek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):215-21. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.66742.
- Habiyaremye G, Morales DM, Morgan CD, et al. Chemokine and cytokine levels in the lumbar cerebrospinal fluid of preterm infants with post-hemorrhagic hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2017;14(1):35. doi: 10.1186/s12987-017-0083-0.
- Cakir E, Ozkokac Turan I. Which hemogram-derived indices might be useful in predicting the clinical outcomes of sepsis patients in the intensive care unit? *Cukurova Med J.* 2021;46(2):532-9. doi: 10.17826/cumj.856741.
- Nóbrega Lima Rodrigues de Morais A, Ribeiro Baylão VM, Martins Silva T, Gomes Dos Santos A, Azevedo M, J M de Oliveira A. Is neutrophil-lymphocyte ratio a useful tool for predicting outcome in subarachnoid hemorrhage? A systematic review. *Neurosurg Rev.* 2021;44(6):3023-8. doi: 10.1007/s10143-021-01484-7.
- Guo R, Wu Y, Chen R, et al. Clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary intraventricular hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019;127:e1051-e1056. doi: 10.1016/j.wneu.2019.04.040.
- Wang F, Wang L, Jiang TT, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor of 30-day mortality of intracerebral hemorrhage patients: a validation cohort study. *Neurotox Res.* 2018;34(3):347-52. doi: 10.1007/s12640-018-9890-6.
- Zhang F, Ren Y, Shi Y, et al. Predictive ability of admission neutrophil to lymphocyte ratio on short-term outcome in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(25):e16120. doi: 10.1097/MD.00000000000016120.
- Trifan G, Testai FD. Systemic immune-inflammation (SII) index predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(9):105057. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105057.
- Gunn AJ, Thoresen M. Neonatal encephalopathy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:217-37. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00010-2.
- Karabulut B, Arcagök BC, Simsek A. Utility of the platelet-to-lymphocyte ratio in diagnosing and predicting treatment success in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021;40(2):103-12. doi: 10.1080/15513815.2019.1686786.
- Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(4):e229-e232. doi: 10.1097/MPH.0000000000001059.

15. 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: 10.4084/MJHID.2019.055.
16. Yadav P, Yadav SK. Progress in diagnosis and treatment of neonatal sepsis: A Review Article. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60(247):318-24. doi: 10.31729/jnma.7324.
17. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017;81(1-2):240-8. doi: 10.1038/pr.2016.203.
18. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics.* 2020;146(5):e20201209. doi: 10.1542/peds.2020-1209.
19. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7. doi: 10.1097/00000658-197801000-00001.
20. Dankhara N, Holla I, Ramarao S, Kalikkot Thekkeveedu R. Bronchopulmonary dysplasia: pathogenesis and pathophysiology. *J Clin Med.* 2023;12(13):4207. doi: 10.3390/jcm12134207.
21. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International classification of retinopathy of prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021;128(10):e51-e68. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031.
22. Volpe JJ. Impaired neurodevelopmental outcome after mild germinal matrix-intraventricular hemorrhage. *Pediatrics.* 2015;136(6):1185-7. doi: 10.1542/peds.2015-3553.
23. Stein AA, Eyerly-Webb S, Solomon R, et al. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;180:52-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.03.012.
24. Otun A, Morales DM, Garcia-Bonilla M, et al. Biochemical profile of human infant cerebrospinal fluid in intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity. *Fluids Barriers CNS.* 2021;18(1):62. doi: 10.1186/s12987-021-00295-8.
25. Palta M, Sadek-Badawi M, Carlton DP. Association of BPD and IVH with early neutrophil and white counts in VLBW neonates with gestational age < 32 weeks. *J Perinatol.* 2008;28(9):604-10. doi: 10.1038/jp.2008.65.
26. Caldas JP, Braghini CA, Mazzola TN, Vilela MM, Marba ST. Peri-intraventricular hemorrhage and oxidative and inflammatory stress markers in very-low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(4):373-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.008.
27. Mureşan EM, Golea A, Vesa ŞC, Lenghel M, Csutak C, Perju-Dumbravă L. Emergency department point-of-care biomarkers and day 90 functional outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage: A single-center pilot study. *Exp Ther Med.* 2022;23(3):200. doi: 10.3892/etm.2022.11123.
28. Silahli M. Association between platelet to lymphocyte ratio and intraventricular hemorrhage in extremely immature infants. *Genel Tip Derg.* 2022;32(1):84-8. doi: 10.54005/geneltip.979748.