

INFLUÈNCIA DE LA CESÀRIA EN EL SISTEMA IMMUNITARI

Judit Artigas i Vilanova

1r de Batxillerat A

Tutora: Consol Duran i Vila

Institut Josep Brugulat

Curs 2019/2020

Síntesi. En aquest treball es busca explicar la influència de la cesària en el sistema immunitari. Partint d'una recerca basada en lectures científiques, es desenvolupa un marc teòric que parla dels microorganismes, la microbiota, el sistema immunitari, les al·lèrgies i els parts. Aquests antecedents teòrics permeten realitzar amb l'ajuda de tècnics de laboratori i doctors catalans i americans, un marc pràctic que consta d'un estudi immunològic i estadístic per tal de determinar si els nens/es nascuts per cesària presenten més al·lèrgies i per tant un sistema immunitari alterat en comparació amb els nascuts per part natural. Finalment s'arriba a la conclusió de que néixer per cesària suposa una alteració (almenys els primers anys de vida) pel sistema immunitari.

Síntesis. En este trabajo se busca explicar la influencia de la cesárea en el sistema inmunitario. Partiendo de una investigación basada en lecturas científicas, se desarrolla un marco teórico que habla de los microorganismos, la microbiota, el sistema inmunitario, las alergias y los partos. Estos antecedentes teóricos permiten realizar con la ayuda de técnicos de laboratorio y doctores catalanes y americanos, un marco práctico que consta de un estudio inmunológico y estadístico para determinar si los niños/as nacidos por cesárea presentan más alergias y por tanto un sistema inmunitario alterado en comparación con los nacidos por parto natural. Finalmente se llega a la conclusión de que nacer por cesárea supone una alteración (al menos los primeros años de vida) por el sistema inmunitario.

Abstract. This project seeks to explain the influence of cesarean section delivery on the immune system. Based on research on scientific readings, a theoretical framework that talks about microorganisms, the microbiota, the immune system, allergies and births is developed. These theoretical backgrounds allow us to carry out, with the help of laboratory technicians and catalan and american doctors, a practical framework that consists of an immunological and statistical study to determine whether children born by cesarean section have more allergies and as a consequence an altered immune system compared to those born naturally. Finally, it is concluded that birth by cesarean section supposes an alteration (at least the first years of life) for the immune system.

NOTA D'AGRAÏMENT

Abans de començar, m'agradaria agrair la col·laboració a una sèrie de persones sense l'ajuda de les quals aquest treball no hauria estat possible:

A la meva família, per tot el suport que m'han donat durant aquests mesos i, en especial, a la meva mare, Susanna Vilanova, per llegir i aportar crítiques constructives al treball.

A l'investigador Joan Llorós, per ajudar-me a ordenar les idees a l'inici del treball i facilitar-me articles científics del tema.

A la doctora Anna Coll, pel seu assessorament en temes de pediatria, per dedicar hores en ajudar-me a extreure dades i buscar la millor manera de fer la investigació i per estar sempre disposada a ajudar.

A la Susanna Jordà, per donar-me l'oportunitat de visitar un laboratori i explicar-me tot el procediment que es segueix per analitzar una mostra de sang.

A tothom qui ha llegit el treball, per les seves propostes i correccions.

I, en especial, agrair a la Consol Duran, la tutora del treball, per buscar sempre la manera d'ajudar-me i animar-me, per l'orientació en moments on no sabia com avançar i per la seva disposició al llarg d'aquests mesos.

ÍNDEX

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓ | 7 |
| Motivació | 7 |
| Hipòtesis | 7 |
| Objectius | 8 |
| Metodologia | 8 |
| MARC TEÒRIC | 10 |
| 1. MICROORGANISMES | 11 |
| 1.1. Què són? | 11 |
| 1.2. Classificació | 11 |
| 1.2.1. Cytota | 12 |
| 1.2.1.1. Prokaryota | 12 |
| 1.2.1.2. Eukaryota | 17 |
| 1.2.2. Aphanobionta | 18 |
| 2. MICROBIOTA | 20 |
| 2.1. Definició | 20 |
| 2.2. Classificació | 21 |
| 2.3. Origen de la microbiota normal | 21 |
| 2.3.1. Colonització | 22 |
| 2.4. Composició de la microbiota humana | 22 |
| 2.5. Funcions de la microbiota | 24 |
| 3. SISTEMA IMMUNITARI | 24 |
| 3.1. Línies de defensa immunològiques | 25 |
| 3.1.1. Primera línia de defensa | 25 |
| 3.1.2. Segona línia de defensa | 25 |
| 3.1.3. Tercera línia de defensa | 26 |
| 4. AL·LÈRGIES | 29 |
| 4.1. Què són? | 29 |
| 4.2. Classificació | 30 |
| 4.3. Simptomatologia | 32 |
| 4.4. Tractaments | 33 |
| 5. PARTS | 33 |
| 5.1. Part vaginal | 33 |
| 5.2. Cesària | 35 |
| 5.2.1. Afectacions per la mare i el nadó | 35 |
| 5.3. Estadístiques | 36 |
| MARC PRÀCTIC | 37 |
| 1. ESTUDI IMMUNOLÒGIC | 39 |
| Introducció | 39 |

| | |
|--|-----------|
| Hipòtesi | 39 |
| Objectius | 39 |
| Antecedents | 39 |
| Mostres d'estudi | 40 |
| Materials | 41 |
| Mètode | 41 |
| Resultats | 45 |
| Discussió | 46 |
| Conclusions | 47 |
| 2. RELACIÓ CESÀRIA - AL·LÈRGIES | 48 |
| Introducció al tema | 48 |
| Resultats | 49 |
| Discussió i conclusió de l'estudi | 50 |
| DISCUSSIÓ DELS RESULTATS | 52 |
| CONCLUSIONS | 55 |
| WEBGRAFIA | 59 |

INTRODUCCIÓ

Motivació

Pel meu treball de recerca he escollit el macrotema dels microorganismes i la seva afectació en la salut. Per explicar-vos el que em va fer decantar cap aquest tema, us hauria de donar quatre pinzellades sobre mi. Durant el 2018 vaig patir una apendicitis que es va complicar i va derivar després d'un temps d'ingrés en una infecció per un eubacteri *Clostridium difficile*, aquesta experiència em va fer adonar de la importància i el paper que juguen en la salut els microorganismes presents dins el nostre cos.

Un altre motiu de l'elecció és que m'agradaria cursar una carrera universitària relacionada amb la salut i la biologia, per tant realitzar aquesta recerca em sembla una bona forma de començar a iniciar-me en aquest món.

La motivació per la recerca de la influència de la cesària en el sistema immunitari, em va venir donada arran d'assistir a una conferència sobre microbiota a càrrec del Dr. Aldeguer. A tall d'exemple per demostrar la importància dels microorganismes, desconeguda per la majoria, el doctor va parlar per sobre de la relació entre el naixement per cesària i les al·lèrgies. Aquest tema em va generar especial interès, ja que, jo sóc l'única de les quatre germanes que som que ha nascut per cesària i casualment, o no tant, també sóc l'única que pateix d'una gran quantitat d'al·lèrgies.

Hipòtesis

- Possiblement els microorganismes més presents dins el nostre cos són els bacteris.
- Els nadons nascuts per via vaginal tenen un sistema immunitari més complet i eficaç durant els primers cinc anys de vida que els nascuts per cesària.
- Podria ser que l'alteració en el sistema immunitari dels nens/es nascuts per cesària, sigui a causa de no passar pel canal vaginal durant el part.
- Els nadons nascuts per un part vaginal tenen menys probabilitats que els nascuts per cesària de desenvolupar al·lèrgies a curt i llarg termini.

- Potser es pot reduir el possible l'impacte que la cesària sobre el sistema immunitari si s'unta els nadons amb líquid vaginal un cop finalitzada l'extracció del fetus.

Objectius

- Conèixer la classificació dels microorganismes
- Estudiar quins són els éssers presents en la microbiota humana.
- Cercar què són les al·lèrgies i com s'adquireixen.
- Investigar quins són els microorganismes que durant el part passen de mare a fill.
- Veure si realment s'observa una relació cesària - al·lèrgies en els nens/es menors de 5 anys de Banyoles.

Metodologia

Per iniciar aquest treball de recerca, m'he posat amb contacte amb el Dr. Aldeguer (expert que va donar la conferència que va despertar el meu interès pel tema). Aquest em va derivar a un altre professional del tema que es va posar en contacte amb mi, l'investigador Marc Llorós, del grup de Recerca en Malalties Digestives i Microbiota de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi). Ell ha sigut el qui m'ha ajudat a començar la meva recerca d'informació proporcionant-me articles de revistes i llibres mèdics amb investigacions sobre el tema. També m'ha proposat de realitzar la meva part pràctica amb el seu grup d'investigació o bé algun de la Universitat de Girona.

A causa de la situació sanitària actual amb el Covid-19, no em serà possible anar al laboratori i treballar juntament amb un grup d'investigació. És per això que la part pràctica del treball estarà més enfocada en la recerca i estudi de dades proporcionades per Anna Coll pediatra del centre d'atenció primària (CAP) de Banyoles. L'estudi estadístic em permetrà investigar si s'observa una relació entre haver nascut per cesària i tenir més probabilitat de patir al·lèrgies durant els primers cinc anys de vida.

També comptaré amb l'ajuda de Susanna Jordà, tècnica de laboratori de l'hospital Santa Caterina de Salt. Ella m'explicarà, a partir d'una visita al laboratori, com s'analitzen les mostres de sang per tal de determinar la concentració d'immunoglobulina

E i veure si els nens/es nascuts per cesària presenten valors més elevats que els nascuts per part vaginal. Serà una explicació majoritàriament teòrica, ja que tampoc em pot acollir al laboratori per fer jo mateixa les analítiques degut a la situació sanitària actual.

MARC TEÒRIC

1. MICROORGANISMES

1.1. Què són?

Un microorganisme és un sistema biològic, únicament visualitzable a través d'un microscopi.

El terme microorganisme és molt ampli, engloba organismes sense cap relació taxonòmica o filogenètica. Dins el gran grup trobem, eucariotes, procariotes i éssers acel·lulars, amb múltiples formes i dimensions.

Representen al voltant d'un terç del total de la biomassa terrestre. Es troben arreu a la natura, incloent-hi hàbitats amb condicions extremes d'humitat, temperatura o pressió: deserts, pols glacials, fons oceànic... Fins i tot alguns, normalment bacteris i arqueobacteris (extremòfils), són capaços de resistir un temps al buit, a la radioactivitat o a elevades concentracions salines.

En aquests hàbitats, també interaccionen amb la majoria d'organismes multicel·lulars, inclosos els humans. El cos humà és ple de microorganismes que no són perjudicials, fins i tot són beneficiosos, però també n'hi ha alguns que són patògens i provoquen malalties. D'altres microorganismes s'aprofiten en processos biotecnològics com ara en la producció de begudes alcohòliques, la purificació d'aigües residuals, la fermentació del pa, etc. També juguen un paper clau en la biosfera al proporcionar oxigen, o descompondre la matèria orgànica, mineralitzar-la i fer-la accessible de nou pels productors, per exemple.

1.2. Classificació

La classificació dels microorganismes és complexa, tots ells es troben dins el superdomini que inclou la vida i tots els éssers vius, *Biont*. D'aquest superdomini n'apareixen dues branques, els *Cytota* i els *Aphanobionta* (virus).

Dins els *Cytota* trobem dos superregnes, els *Eukaryota* i els *Prokaryota*, que alhora està dividit en dos regnes, *Archaea* i *Bacteria*.

1.2.1. Cytota

El superregne de *Cytota*, inicialment es basava en dos grans grups els *Eukaryota* y els *Prokaryota*, però Carl Woese el 1977, va proposar una classificació on apareixen tres dominis: *Archaea*, *bacteria* i *eukarya*. A diferència del primer, aquest sistema, distingeix dins el grup de *Prokaryota* els *Archaea* i els *Bacteria*. Per determinar aquesta separació Woese es basava en les diferències trobades en la seqüència de l'ARN ribosòmic dels dos subgrups, que mostren, que s'han desenvolupat per separat a partir d'un progenitor comú anomenat *progenote*. Seguint el model dels tres dominis de Carl Woese la classificació és la següent:

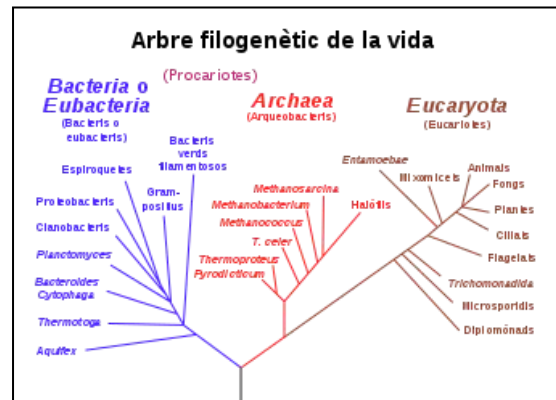


Figura 1 : arbre filogenètic de la vida *Cytota*
Font: <https://images.app.goo.gl/AcrGS87fx8ctVeQb8>

1.2.1.1. Prokaryota

Archaea

Els arqueobacteris o aqueus són un grup de microorganismes procariotes unicel·lulars que no presenten nucli ni orgànuls membranosos dins la cèl·lula. Es reproduïxen asexualment i a diferència dels bacteris i els eucariotes no formen espores. Tenen una mida d'entre 0,1 i 15 micròmetres de diàmetre i existeixen en diverses formes, habitualment bastons, esferes, espirals o plaques.

La seva membrana cel·lular es compon de molècules que difereixen molt de les que es troben en altres formes de vida, inclús de les de bacteris i eucariotes, cosa que ens dóna la primera evidència de que els arqueobacteris només tenen una relació evolutiva distant amb ells.

Els fosfolípids de les membranes dels aqueus són inusuals, primerament perquè en lloc de ser compostes per lípids èster amb glicol, com és el cas dels bacteris, els aqueus tenen lípids èter amb glicerol. L'enllaç èter té una resistència química superior que l'èster, fet que pot explicar la capacitat d'alguns arqueobacteris de sobreviure en condicions extremes.

Segonament, alguns arqueobacteris fusionen les cues apolars de dues molècules fosfolipídiques independents en una única molècula amb dos caps polars, aquesta fusió comporta que la membrana cel·lular sigui més rígida i per tant, més apta per resistir ambients severes.

Finalment, l'estereoquímica del grup glicerol dels aqueus, és enantiòmer a la que s'observa en altres organismes, per tant utilitzen enzims completament diferents dels que utilitzen els altres dos dominis per sintetitzar els seus fosfolípids. Com que els enzims es van desenvolupar molt al principi de la història de la vida, aquesta és una altra prova de la separació evolutiva entre dominis.

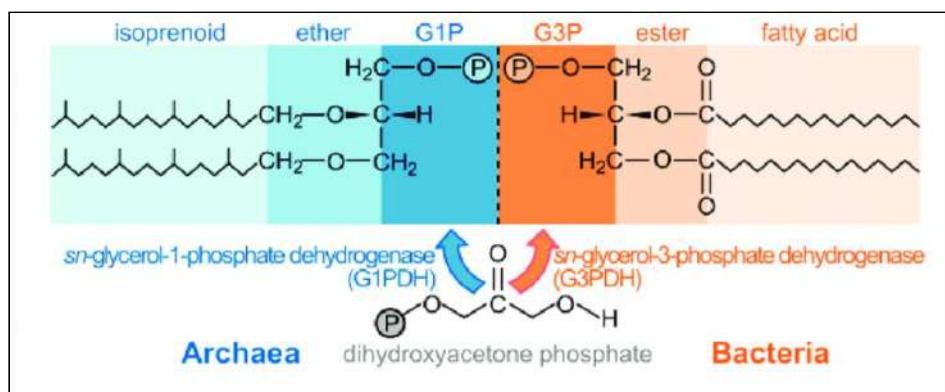


Figura 2: Comparativa de la membrana cel·lular bacteriana i arquea

Font: <https://images.app.goo.gl/uuxC7yLf3XUiozpGA>

A l'exterior d'aquesta complexa membrana cel·lular lipídica, si troba una paret cel·lular composta d'una capa rígida formada per l'agrupació de molècules proteiques que ofereixen una protecció química i física a la cèl·lula.

Els arqueobacteris també, com els bacteris, tenen un flagel que funciona de manera similar i els permet desplaçar-se.

Per totes les qualitats vistes, són microorganismes capaços de viure en condicions extremes, però també es troben en una gran varietat d'hàbitats, com ara oceans, aiguamolls i sòls, on tenen un paper important en el cicle del carboni i del nitrogen. No es coneixen exemples de arqueus patògens o paràsits, però solen ser mutualistes o comensals com ara els metanògens, arqueobacteris que viuen a l'intestí dels humans i remugants en grans quantitats i contribueixen a digerir l'aliment.

Els arqueobacteris es troben dividits en quatre fílums:

- *Crenarchaeota* → habiten principalment en ambients marins
- *Euryarchaeota* → els més coneguts són els metanògens que habiten a l'intestí d'humans i remugants
- *Korarchaeota* → únicament diferenciats de la resta de fílums a partir de seqüències d'ARN
- *Nanoarchaeota* → hi ha seqüències de genomes però només es troba descrit l'hipertermòfil (organisme que habita en ambients de més de 60°C)

Bacteria

Els bacteris o eubacteris són un gran grup de microorganismes unicel·lulars procariota. Són de dimensions microscòpiques, típicament mesuren entre 0,5 i 5 micròmetres de llargs i presenten una gran varietat de formes. Es troben de manera omnipresent en tots els hàbitats de la Terra, des del sòl fins aigües termals àcides, residus radioactius passant també per les profunditats de l'escorça terrestre, a més a més de a la matèria orgànica i els cossos vivents de plantes i animals. Representen gran part de la biomassa del planeta, aproximadament n'hi ha un total de cinc nonilions (5×10^{30}) a la Terra, i és que, en un gram de sòl ja hi trobem 40 milions de cèl·lules eubacterianes i en un mil·lilitre d'aigua dolça un milió.

Els bacteris juguen un paper vital en el reciclatge de nutrients i en passos importants dels seus cicles, com ara, la fixació del nitrogen a l'atmosfera o la putrefacció. En el camp industrial també s'utilitzen en processos com ara el tractament d'aigües residuals, la producció de formatge i iogurt o la manufactura de productes químics.

Al cos humà hi ha aproximadament deu vegades més cèl·lules bacterianes que humanes, situades en grans quantitats a la pell i el sistema digestiu. La gran majoria d'aquests organismes, són inofensius gràcies als efectes protectors del sistema immunitari, d'altres són beneficiosos i alguns són patògens i causen malalties infeccioses, que poden ser tractades amb antibiòtics.

Morfològicament, les espècies bacterianes es classifiquen en quatre morfologies principals:

- Cocs → forma esfèrica
- Bacils → forma de vara o bastó
- Vibrions → bacils lleugerament corbats
- Espirils → formen un espiral
- Espiroquetes → forma helicoïdal fermament enrotllada

La paret cel·lular i el citoesquelet eubacterians són qui determina la morfologia de l'organisme que afecta directament en la capacitat del bacteri per adquirir nutrients, adherir-se a superfícies, nedar per líquids i fugir dels depredadors.

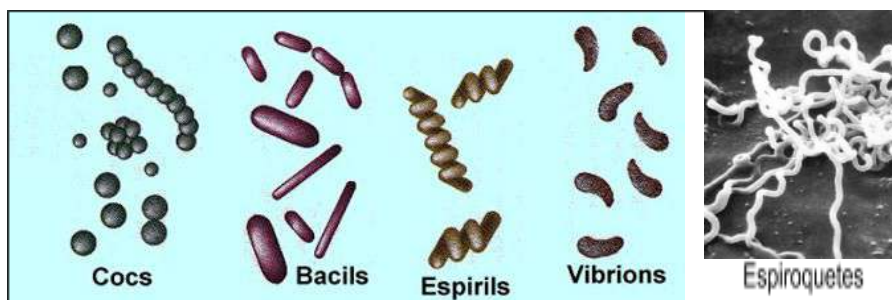


Figura 3: Classificació bacteriana segons la forma
Font: <https://images.app.goo.gl/1PgUhpBulYJcRjZy7>

No només existeixen com a cèl·lules úniques, molts d'ells s'associen formant cadenes, conglomerats, o biofilms. Aquestes últimes associacions també anomenades catifa bacteriana, que fan els bacteris sobre una superfície, tenen un gruix que varia de pocs micròmetres fins a mig metre. Tenen importància mèdica, ja que aquestes estructures solen ser presents en infeccions eubacterianes i són molt més difícils de matar que els bacteris individuals aïllats, ja que presenten una matriu extracel·lular de substàncies polimèriques.

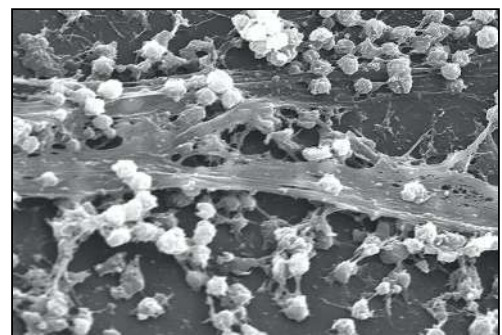


Figura 4: Biofilm bacterià
Font: <https://images.app.goo.gl/HZCjV9gfZUAL6CF8>

Intracel·lularment, la cèl·lula eubacteriana està delimitada per una membrana lipídica que retén a l'interior hiperestructures eubacterianes que es troben en el citoplasma com són el citoesquelet procariota i algunes proteïnes sintetitzades pels ribosomes

bacterians (diferents dels eucariotes i arqueobacteris). També dins el citoplasma s'hi troba el nucleòide, regió sense membrana nuclear que conté el material genètic, generalment format per un únic cromosoma circular i l'ARN. Alguns bacteris també contenen grànuls que els permeten emmagatzemar compostos per utilitzar-los més tard.

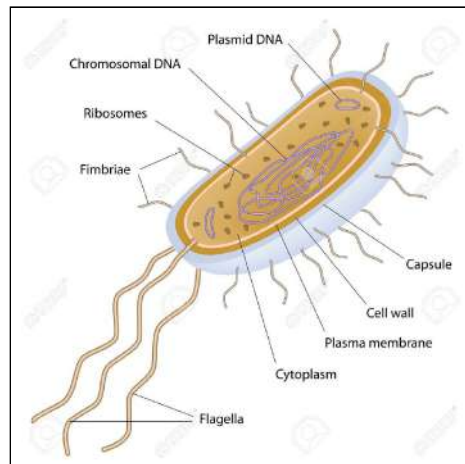


Figura 5: Cèl·lula bacteriana

Font: <https://images.app.goo.gl/6Gvco9Xor24XTzSt9>

Extracel·lularment, la paret cel·lular bacteriana que envolta la membrana cel·lular lipídica, és composta de peptidoglicans, heteropolímer format per monosacàrids i aminoàcids, que donen al bacteri la paret essencial per a la supervivència.

Segons la naturalesa d'aquesta paret cel·lular distingim dos tipus de bacteris:

- Grampositius → paret cel·lular espessa amb moltes capes de peptidoglicans i àcids teicoics. Només tenen aquesta estructura *firmicuts* i *actinobacteris*.
- Gramnegatius → paret cel·lular més prima i composta de poques capes de peptidoglicans envoltades per una segona membrana lipídica que conté lipopolisacàrids i lipoproteïnes. La majoria d'eubacteris presenten aquesta estructura.

Els eubacteris també presenten flagels que els permeten moure's i fimbries, petits filaments de proteïna distribuïts per la superfície de la cèl·lula que li permeten al bacteri l'ancoratge a superfícies sòlides o altres cèl·lules, les fimbries són essencials per la virulència d'alguns patògens bacterians.

Finalment, segons el metabolisme, els eubacteris es classifiquen en grups nutricionals basant-se en el tipus d'energia que utilitzen per créixer i la font de carboni.

| Tipus nutricional | Font d'energia | Font de carboni |
|-------------------|----------------------|--|
| Fotòtrofs | Llum solar | Compostos orgànics (fotoheteròtrofs) o fixació del carboni (fotoautòtrofs) |
| Litòtrofs | Compostos inorgànics | Compostos orgànics (litheteròtrofs) o fixació del carboni (litoautòtrofs) |
| Organòtrofs | Compostos orgànics | Compostos orgànics (quimioheteròtrofs) o fixació del carboni (quimioautòtrofs) |

Figura 6: Classificació segons el tipus nutricional del metabolisme bacterià
Font: Viquipèdia dels bacteris

1.2.1.2. Eukaryota

Els eucariota són el domini d'organismes cel·lulars que conté el material genètic tancat dins un embolcall nuclear (nucli). També com a diferència a les cèl·lules procariotes, les eucariotes presenten un citoplasma amb orgànuls limitats per membranes de la mateixa naturalesa que la membrana plasmàtica. Dins aquests orgànuls trobem mitocondris, derivats de certs eubacteris, encarregats de dotar a la cèl·lula de la capacitat de desenvolupar un metabolisme aerobi, tanmateix els protoctists no presenten mitocondris però sí hidrogenosomes que en són el derivat durant l'evolució. Alguns eucariotes realitzen la fotosíntesi, gràcies a la presència dels cloroplasts, orgànuls derivats de cianobacteris.

Tot i presentar diversitat pel que fa a la forma, sembla que el domini eucariota és monofilètic, tot el tronc taxonòmic deriva d'una única forma fonamental, tots els integrants del grup comparteixen un avantpassat comú. Fet que explica que tots els integrants del domini comparteixin les característiques fonamentals de la seva organització cel·lular: presència d'un protoplasma (part activa de la cèl·lula) format per un nucli amb el material genètic tancat, una membrana plasmàtica i el citoplasma.

També entre ells els eucariota comparteixen la presència d'un citoesquelet format per fibres proteiques que recorren el citosol i actuen com a esquelet i musculatura cel·lular.

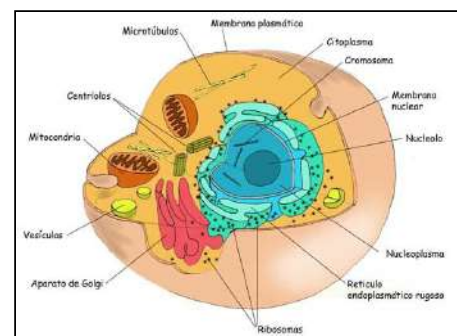


Figura 7: Cèl·lula eucariota
Font: <https://images.app.goo.gl/XYUMJeTSyEHFwSrD8>

Pel que fa a la reproducció, els eucariotes a diferència dels procariotes, es reproduïxen sexualment. La divisió cel·lular per tant, també és diferent. Les cèl·lules somàtiques (conformen els teixits i òrgans, són totes menys les sexuals) es divideixen a través de mitosi, una cèl·lula es divideix donant lloc a dues cèl·lules genèticament idèntiques. Les cèl·lules sexuals es divideixen en la meiosi, una cèl·lula diploide (dues còpies de cada cromosoma) experimenta recombinació i de cada parell de cromosomes en resulten quatre cèl·lules haploides, els gàmetes (òvul i espermatozoides)

Anàlisis seqüenciadores dels ribosomes mostren que els eucariotes, són evolutivament més pròxims als arqueobacteris que no pas als bacteris. Tanmateix com ja hem vist, alguns dels orgànuls que es troben dins el citoplasma d'eucariotes, han derivat directament d'eubacteris.

Els eucariota són un grup molt divers, repartit en quatre regnes on trobem tant organismes pluricel·lulars com unicel·lulars:

- *Animalia* (animals) → vertebrats i invertebrats
- *Plantae* (plantes)
- *Fungi* (fongs)
- *Protista* (protists) → protozous i algues

1.2.2. Aphanobionta

L'*Aphanobionta* o *Acytota*, és una de les branques que juntament amb els *Cytota* apareix del *Biont*. Aquest domini descriu als virus i els agents subvirals.

Virus

Els virus són microorganismes sense organització cel·lular, és a dir, per si sols són éssers acel·lulars que necessiten envair una cèl·lula hoste per realitzar les tres funcions vitals, reproducció, nutrició i relació.

Tenen unes dimensions unes cent vegades més petites que els bacteris. La majoria de virus estudiats tenen un diàmetre d'entre 10 i 300 nanòmetres, per aquest motiu, no poden ser observats amb un microscopi òptic i s'han d'utilitzar microscopis electrònics de rastreig i de transmissió per visualitzar-los.

En la seva fase extracel·lular (abans d'envair una cèl·lula hoste), presenten diversitat de morfologies, i són anomenats virions o partícules víriques. Un viró complet consisteix en un àcid nucleic (ADN i ARN) envoltat per una càpsida formada per subunitats proteiques idèntiques anomenades capsòmers. Segons la forma de les proteïnes de la càpsida codificades en el genoma víric, hi ha quatre tipus principals de morfologia vírica: icosaèdrica, helicoidal, embolcallada (icosaèdrica i helicoidal) i complexa.

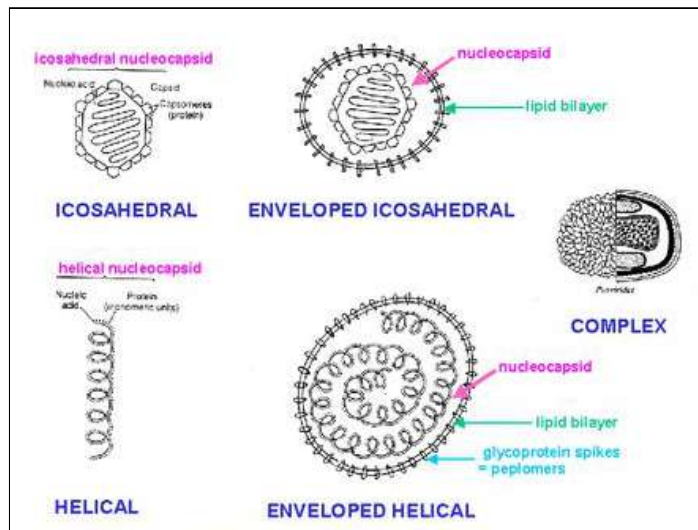


Figura 8: Principals morfologies víriques
 Font: <https://images.app.goo.gl/WK7GchokahMuULU36>

Entre les espècies de virus es pot veure la varietat més gran d'estructures genòmiques dins un regne, una diversitat superior a la dels regnes de les plantes, animals o bacteris. Els gens dels virus, poden ser compostos d'ADN i s'anomenarà virus d'ADN o bé pot ser compost d'ARN, virus d'ARN. Independentment de l'àcid nucleic de què disponguin en els seus gens, el genoma víric pot ser monocatenari (un àcid nucleic no emparellat) o bé bicatenari (dos àcids nucleics complementaris emparellats), alguns virus també contenen un genoma bicatenari amb regions momocaternàries. Pel que fa a la forma el genoma pot ser lineal, circular o segmentat.

Els virus són presents en qualsevol ecosistema, representen el 95% de la biomassa marina per exemple, i una gota d'aigua de mar conté uns 10 milions de virus. No tots ells són patògens, alguns viuen i es reproduïxen dins l'organisme infectat sense causar cap dany.

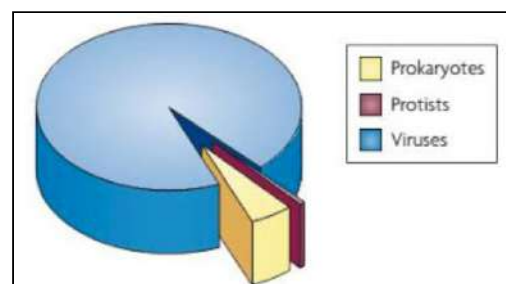


Figura 9: Composició de la biomassa marina
 Font: <https://images.app.goo.gl/ZvfeMooG6WuokvJb9>

La seva difusió és molt àgil i diversa, pot ser per mitjà de vectors, per l'aire a través dels esternuts, per mitjà d'aigües o aliments contaminats, per transmissió sexual, etc.

Un cop el virus arriba a la superfície d'una cèl·lula hoste, les proteïnes de la càpsida vírica s'uneixen amb els receptors específics de la cèl·lula i comença la penetració vírica mitjançant la fusió de membrana, endocitosi. En el cas de les plantes, aquesta penetració només té lloc quan es produeix un trauma a la paret cel·lular. Un cop a dins, la càpsida vírica és degradada per enzims alliberant així l'àcid nucleic del genoma víric, que després d'un seguit de processos, iniciarà la replicació del genoma víric. Tot seguit, té lloc l'assemblatge de partícules víriques i els virus són alliberats per lisi de la cèl·lula hoste i van infectant la resta de cèl·lules.

L'organisme afectat per tal de combatre la infecció vírica, es defensa amb el sistema immunitari produint anticossos que s'uneixen al virus i fan que deixi de ser infecció. Per tractar aquestes infeccions, el millor tractament preventiu són les vacunes que contenen formes afeblides del virus que causa una malaltia, d'aquesta manera, un cop s'injecta dins l'organisme, el sistema immunitari d'aquest produeix anticossos contra el virus en qüestió, això permet que quan posteriorment l'organisme sigui realment infectat, pugui combatre la infecció de forma més ràpida i eficient.

També una forma de tractament un cop l'organisme ja és infectat, són els antivírics que sovint són anàlegs de nucleòsids (parts d'ADN falses) que els virus incorporen al genoma durant la seva replicació, d'aquesta manera el cicle vital dels virus queda aturat perquè l'ADN sintetitzat és inactiu, ja que els anàlegs manquen dels grups hidroxil que s'han d'unir per formar la molècula d'ADN activa.

Els virus infecten tota classe de vida cel·lular, però sovint cada espècie té un ventall de virus específic. Afortunadament, la majoria de virus coexisteixen de manera inofensiva amb el seu hoste i no causen signes o símptomes de malaltia.

2. MICROBIOTA

2.1. Definició

El terme microbiota fa referència a la comunitat de microorganismes vius residents en un nínxol ecològic determinat, conformant ecosistemes microbians.

Aquests microorganismes que habiten de forma natural dins el nostre organisme, mantenen una relació a vegades comensalista (relació tròfica no permanent on un dels individus s'alimenta de l'aliment sobrer d'una altra espècie beneficiant-se, però sense suposar cap perjudici ni benefici per ella) i d'altres simbiòtica (relació tròfica permanent entre dues espècies diferents que estableixen una relació de benefici recíproc) amb l'hoste.

2.2. Classificació

La microbiota humana es divideix en dues categories:

- Microbiota autòctona: engloba tots aquells microorganismes que colonitzen a l'hoste durant un temps prolongat i poden participar en les funcions fisiològiques evolucionant juntament amb l'espècie.
- Microbiota al·lòctona: microorganismes que es poden trobar en qualsevol sistema, no influeixen en la fisiologia de l'hoste i estan presents de forma transitòria o latent.

Segons el temps d'estada dins l'hoste:

- Microbiota latent: microorganismes presents en l'hoste durant quasi tota la vida mantenint una relació simbiòtica amb aquest i sense fer fluctuacions.
- Microbiota transitòria: presenta fluctuacions contínues en la població i no és indispensable per l'hoste. Es presenta quan hi ha canvis com poden ser: ús d'antibiòtics, canvi d'hàbitat...

2.3. Origen de la microbiota normal

El fetus humà es desenvolupa en un ambient estèril dins l'úter on si troba adossat el sac amniòtic que conté el líquid amniòtic, un ambient estèril d'on el fetus obté els nutrients i l'oxigen.

La formació de la microbiota normal comença en el part, quan el nounat és exposat a la flora normal del tracte genital de la mare, allà els microorganismes presents, colonitzen la pell del nadó proporcionant-li d'aquesta manera, els primers microorganismes que conformaran la seva microbiota normal. Altres fonts que contenen microorganismes que colonitzaran la pell del nounat són la pell materna i l'ambient que l'envolta.

Amb els dies, la flora del nadó comença a augmentar segons l'exposició a organismes, ja que no hi ha competidors que aturin aquesta colonització. L'infant és exposat a un alt rang d'organismes i els que millor s'adapten a cada zona seran els predominants. Després d'uns mesos del naixement, el més probable és que la representació d'espècies microbianes en la flora neonatal sigui molt similar al patró de la microbiota dels progenitors.

2.3.1. Colonització

La colonització és el procés pel qual els microorganismes s'instal·len en una determinada zona. És un procés continu que s'inicia durant el part i segueix durant tota la vida en un individu sa.

La colonització no afecta les funcions normals de l'organisme colonitzat i en ella intervenen diversos factors com el tipus d'alimentació i el medi ambient.

Les espècies de microorganismes tenen una afinitat a certes zones de l'organisme on són presents les condicions de temperatura, pH, oxigen i nutrients més adequats per ells, s'adhereixen als teixits específics on per mitjà d'interaccions bioquímiques entre els components de la superfície bacteriana i els receptors de la cèl·lula hoste es realitza la colonització. Els receptors humans solen ser molècules de glucoproteïna que es troben a la cèl·lula hoste o a la superfície del teixit.

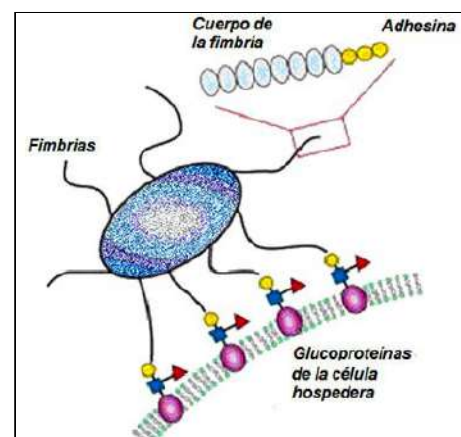


Figura 10: Procés de colonització
Font: <https://images.app.goo.gl/1HueqX7rqpWclMwE6>

2.4. Composició de la microbiota humana

Els teixits superficials (pell i mucoses) estan constantment exposats i en contacte amb els organismes del medi ambient, per tant aquestes zones superficials són fàcilment colonitzables per diferents espècies de microorganismes. La microbiota normal està formada per una multitud de bacteris, fongs i protozous principalment.

La població de microorganismes que conviuen en contacte directe amb l'humà, excedeix el nombre de cèl·lules d'aquest en una relació de 10:1 (per cada cèl·lula

humana hi ha 10 microorganismes). On hi ha una major concentració d'aquests microbis, és a l'intestí gros dels mamífers, on n'hi habiten entre 10¹² i 10¹⁴ pertanyents a més de 400 espècies diferents i suposant un pes aproximat de 1,5kg.

En la següent taula podem observar les espècies més presents en diverses parts del cos com són: la pell, la conjuntiva de l'ull, el nas, la faringe, la boca, la paret gastrointestinal, l'uretra i la vagina.

| Bacteria | Piel | Conjuntiva | Nariz | Faringe |
|---|------|------------|-------|---------|
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | ++ | + | ++ | ++ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * | + | +/- | + | + |
| <i>Streptococcus mitis</i> | | | | + |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | | | | ++ |
| <i>Streptococcus mutans</i> * | | | | + |
| <i>Enterococcus faecalis</i> * | | | | +/- |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * | | +/- | +/- | + |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> * | +/- | +/- | | + |
| <i>Neisseria sp.</i> | | + | + | ++ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> * | | | + | ++ |
| Enterobacteriaceae* (<i>E coli</i> principalment) | | +/- | +/- | +/- |
| <i>Proteus sp.</i> | | +/- | + | + |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * | | | | +/- |
| <i>Haemophilus influenzae</i> * | | +/- | + | + |
| <i>Bacteroides sp.*</i> | | | | |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | | | | |
| <i>Lactobacillus sp.</i> | | | | + |
| <i>Clostridium sp.*</i> | | | | |
| <i>Clostridium tetani</i> | | | | |
| Corynebacterineae | ++ | + | ++ | + |
| <i>Mycobacterium</i> | + | | +/- | +/- |
| Actinomycetaceae | | | | + |
| Spirochaetes | | | | + |
| Mycoplasmatales | | | | + |

Abreviaturas: sp. (significa cualquier especie del género) ++: Muy común. +=Común +/-=Raro *=Patógeno potencial

Figura 11: Composició de la microbiota
Font: Viquèdia de la microbiota

| Bacteria | Boca | Gastrointestinal | Uretra ant. | Vagina |
|---|------|------------------|-------------|--------|
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | ++ | + | ++ | ++ |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * | + | ++ | +/- | + |
| <i>Streptococcus mitis</i> | ++ | +/- | + | + |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | ++ | | | |
| <i>Streptococcus mutans</i> * | ++ | | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> * | + | ++ | + | + |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * | + | | | +/- |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> * | + | +/- | | +/- |
| <i>Neisseria sp.</i> | + | | + | + |
| <i>Neisseria meningitidis</i> * | + | | | + |
| Enterobacteriaceae* (<i>E coli</i> principalment) | + | ++ | + | + |
| <i>Proteus sp.</i> | + | + | + | + |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * | +/- | | +/- | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> * | + | | | |
| <i>Bacteroides sp.*</i> | | ++ | + | +/- |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> | | ++ | | |
| <i>Lactobacillus sp.</i> | ++ | ++ | | ++ |
| <i>Clostridium sp.*</i> | +/- | ++ | | |
| <i>Clostridium tetani</i> | | +/- | | |
| Corynebacterineae | + | + | + | + |
| <i>Mycobacterium</i> | | + | + | |
| Actinomycetaceae | + | | | |
| Spirochaetes | ++ | ++ | | |
| Mycoplasmatales | + | + | +/- | + |

Figura 12: Continuació composició de la microbiota
Font: Viquèdia de la microbiota

2.5. Funcions de la microbiota

L'equilibri entre les comunitats microbianes que conformen la microbiota del tracte gastrointestinal i de la vagina, és de vital importància per la salut de l'ésser humà. Així quan microorganisme i hoste mantenen una relació simbiòtica, l'hoste obté beneficis i el microorganisme també. Alguns d'aquests profits que obté l'hoste són, l'ajuda en la digestió dels aliments o la producció de vitamines, també un cas d'aquest benefici recíproc n'és l'antagonisme microbià.

Antagonisme microbià

És una relació simbiòtica on la microbiota proporciona a l'hoste una protecció contra els agents patògens colonitzadors, que seran utilitzats com a font d'aliment pels microorganismes beneficiosos. L'alteració en l'equilibri (disbiosi) de la microbiota normal quan es veu envaïda per agents patògens, provoca que l'hoste emmalalteixi.

En aquestes imatges s'observa l'evolució d'una situació de disbiosi de la microbiota intestinal normal que s'ha vist envaïda pel bacteri *Clostridium difficile*.



Figura 13: Microbiota normal que comença a ser envaïda
Font: Alpha Tauri 3D Graphics biomedical animation

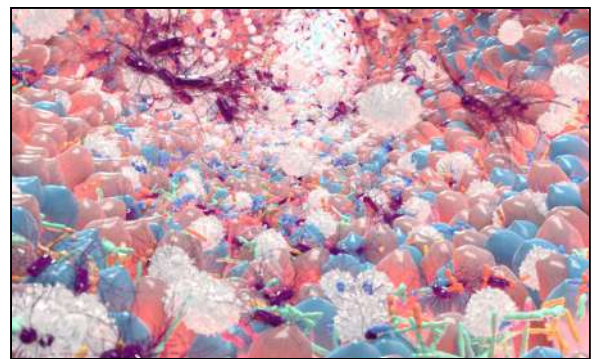


Figura 14: Microbiota envaïda pel *Clostridium difficile*
Font: Alpha Tauri 3D Graphics biomedical animation

3. SISTEMA IMMUNITARI

El sistema immunitari dels vertebrats consisteix en una xarxa de molècules, cèl·lules, teixits i òrgans que detecten les substàncies estranyes (antígens) i creen una resposta immunitària per tal de destruir-les i conservar l'homeòstasi de l'organisme. Com a part d'aquesta resposta immunitària complexa, el sistema immunitari humà pot desenvolupar

una immunitat adquirida adaptant-se al llarg del temps per reconèixer patògens específics de manera més eficient creant una memòria immunitària. La immunitat adquirida és la base de la vacunació, on a partir d'una petita injecció del patogen, es crea una resposta primària que proporciona a l'organisme una memòria immunitària que permetrà una millorada resposta a enfrontaments secundaris amb el mateix patogen.

3.1. Línies de defensa immunològiques

El sistema immunitari per tal de protegir l'organisme de les infeccions, consta de tres línies de defensa amb especificitat creixent.

3.1.1. Primera línia de defensa

La constitueixen les barreres físiques com són la pell, els pulmons, on la tos expulsa mecànicament els patògens de les vies respiratòries, l'acció netejadora de les llàgrimes i l'orina o les mucositats secretades pels aparells respiratori i gastrointestinal que serveixen per atrapar i enganxar els microorganismes. Les barreres químiques com les secrecions d'enzims antibacterians de la pell i l'aparell digestiu, les secrecions vaginals o els àcids gàstrics de l'estómac, suposen potents defenses químiques davant dels patògens ingerits. En els aparells genitourinari i gastrointestinal, hi trobem la flora comensal, una barrera biològica capaç d'alimentar-se dels patògens i de canviar les condicions del seu medi per tal que aquests no siguin capaços d'assolir un nombre suficient per causar malalties.

3.1.2. Segona línia de defensa

Si un patogen aconsegueix penetrar la primera línia de defensa immunitària, el sistema immunitari innat ofereix una resposta immediata.

Immunitat innata

La resposta innata s'inicia quan els receptors de reconeixement de patrons moleculars (proteïnes), identifiquen molècules associades a patògens microbians o estrès cel·lular. Aquestes respostes són immediates i inespecífiques, per tant, responen als patògens de manera genèrica sense proporcionar una immunitat permanent o protectora a l'hoste.

Les principals funcions del sistema immunitari innat dels vertebrats són:

- La producció i l'alliberament per part de les cèl·lules lesionades o infectades de mediadors químics com els icosanoides (que al seu torn alliberen molècules que produeixen la febre, la vasodilatació dels vasos sanguinis i atrauen certs glòbuls blancs) i les citocines que recluten cèl·lules immunitàries al punt d'infecció i un cop els patògens han estat eliminats, promouen la curació dels teixits danyats.
- Activació de la cascada bioquímica del complement per identificar bacteris, activar cèl·lules i promoure la neteja de cèl·lules mortes o immunocomplexos.
- Identificació i eliminació d'antígens presents a l'organisme per mitjà de glòbuls blancs com:
 - Fagòcits: macròfags i neutròfils envolten a un antígen amb la seva membrana citoplasmàtica i l'introdueixen a l'interior de la cèl·lula per procedir a la seva eliminació.

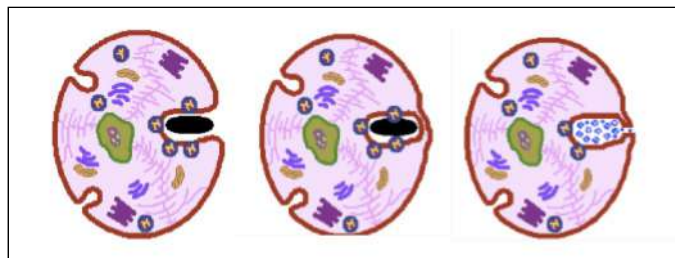


Figura 15: Procés de fagocitosi
 Font: gif de la wikipedia de la fagocitosi

- Cèl·lules NK: per mitjà de l'alliberament de polimorfonuclears destrueixen les cèl·lules infectades per virus o les cèl·lules cancerígenes.
- Activació del sistema immunitari adaptatiu per mitjà de la presentació d'antigen. Aquest procés permet el reconeixement per part dels limfòcits B i T dels antígens que han estat fagocitats per macròfags i cèl·lules dendrítiques.

3.1.3. Tercera línia de defensa

Si els patògens eviten amb èxit la resposta innata, els vertebrats tenen una tercera capa de protecció, el sistema immunitari adaptatiu, adquirit o específic.

Immunitat adquirida

El sistema immunitari adquirit, adaptatiu o específic, el formen un conjunt de cèl·lules i processos sistemàtics que permeten una resposta immunitària específica per a cada antígen i una memòria immunològica.

Les principals cèl·lules d'aquest sistema són un tipus especial de leucòcits, els limfòcits B i T. Els limfòcits B estan implicats en la resposta immunitària humoral mentre que els T ho estan en la cel·lular.

- Resposta immunitària cel·lular

La immunitat cel·lular és una resposta immunitària que no implica anticossos ni el sistema del complement. El principal mecanisme de defensa d'aquesta resposta són els limfòcits T, cèl·lules encarregades d'eliminar de l'organisme les cèl·lules infectades per patògens intracel·lulars (virus i bacteris) i cèl·lules canceroses.

La cèl·lula infectada és envoltada per un macròfag que permet que els antígens s'uneixin als limfòcits T específics de l'antigen. Aquests es multipliquen generant limfòcits T de memòria i limfòcits T supressors (citotòxics). Aquests últims es fixen a l'antigen conegut de la cèl·lula infectada i alliberen perforines (proteïnes tòxiques) que provoquen la lisi cel·lular. També amb la unió dels limfòcits T citotòxics en uns receptors específics es pot produir la mort cel·lular per apoptosi.

En exposicions posteriors a l'antigen, les cèl·lules T de memòria identificaran l'antigen i es generarà una resposta més ràpida i eficaç.

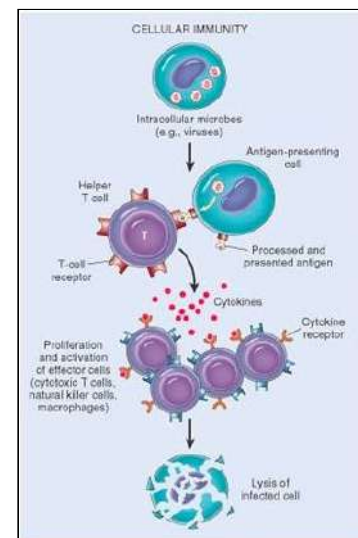


Figura 16: Resposta immunitària cel·lular
Font: <https://images.app.goo.gl/6iJw5FNzaD3CV52c7>

- Resposta immunitària humoral

La immunitat humoral és el principal mecanisme de defensa davant els microorganismes extracel·lulars i les toxines. En aquesta hi intervenen els anticossos, proteïnes específiques per a cada antígen produïdes pels limfòcits B una vegada ja s'han estimulat els limfòcits T.

Fase d'activació:

- El patogen és envoltat per un macròfag (cèl·lula presentadora d'antígens) que el degrada en pèptids senzills.

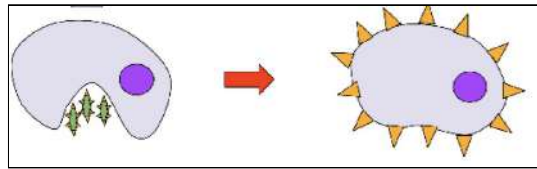


Figura 17: Fase d'activació pas 1
Font: Wikipedia

- Aquests pèptids antigènics s'associen a la molècula MHC II (sobre la membrana del macròfag) on també s'uneix un limfòcit T col·laborador que ajuda a mantenir unides les dues cèl·lules (macròfag i limfòcit) mentre es produeix l'activació del limfòcit T col·laborador.

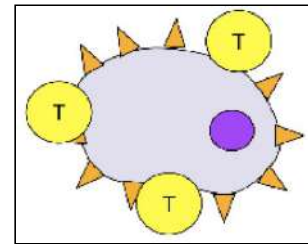


Figura 18: Fase d'activació pas 2
Font: Wikipedia

Fase efectora:

- Un cop activats, els limfòcits T col·laboradors s'uneixen als limfòcits B per mitjà del complex antígen-molècula MCH II i alliberen interleucines (molècules senyalitzadores) que activaran els limfòcits B.

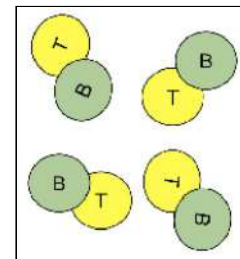


Figura 19: Fase efectora part 1
Font: Wikipedia

- Aquestes cèl·lules activades es multipliquen i es diferencien en cèl·lules B de memòria i cèl·lules plasmàtiques secretores d'anticossos específics per a l'antigen bacterià que ha iniciat la resposta.

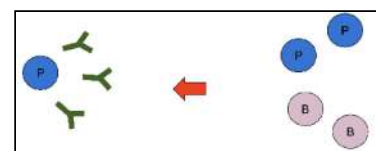


Figura 20: Fase efectora pas 2
Font: Wikipedia

Cada vegada que l'organisme identifica un antigen nou s'ha d'iniciar tot aquest procés que dura d'uns 5-10 dies. És per això que són tan importants les cèl·lules de memòria que permeten reduir de manera considerable el temps de resposta.

Reacció antígen - anticòs

Hi ha quatre possibles reaccions per eliminar el patògen, un cop s'han unit l'antigen i la seva específica immunoglobulina (anticòs) secretada per les cèl·lules plasmàtiques.

1. Precipitació: Antígens i anticòsos solubles formen agregacions, l'antigen es desactiva i precipiten pel pes.
2. Aglutinació: Els anticòsos s'uneixen a la superfície dels antígens i formen agregats, d'aquesta manera els antígens queden immobilitzats i inactius, per tant, no poden afectar les cèl·lules.
3. Neutralització: Unió antígen-anticòs que neutralitza el patògen i impedeix que pugui entrar a la cèl·lula o danyar-la a l'unir-s'hi.
4. Opsonització: Agregació d'un antígen víric potent amb un anticòs. Com que aquests virus són molt potents, els anticòsos no els poden neutralitzar, llavors activen cèl·lules fagocitàries que fagociten l'agregat (virus + anticòs).

4. AL·LÈRGIES

4.1. Què són?

L'al·lèrgia és una alteració dels mecanismes de defensa immunitaris de l'organisme.

Una de les funcions del sistema immunitari és la capacitat de distingir dins de les substàncies estranyes, aquelles que no suposen una amenaça per l'organisme. L'al·lèrgic té una predisposició a reaccionar davant d'al·lèrgens, substàncies químiques que poden provocar una reacció al·lèrgica en algunes persones. Per la majoria, aquestes substàncies són innòcues, però l'al·lèrgic, presenta una alteració en el sistema immunitari que fa que aquest, reconegui com estranya o perillosa la substància i desenvolupi una resposta després del contacte amb aquesta.

En penetrar en l'organisme, els al·lèrgens, es vinculen a una proteïna portadora, que és detectada com a estranya per les cèl·lules immunitàries (leucòcits) de l'individu al·lèrgic, que respon produint una gran quantitat d'anticòsos, anomenats immunoglobulina E (IgE). Una exposició successiva al mateix al·lèrgen fa que les cèl·lules responsables de l'al·lèrgia, com els mastòcits reaccionin a aquest contacte i desencadenin una reacció d'hipersensibilitat immediata alliberant mediadors químics com la histamina, la serotonina, la prostaglandina... que són responsables dels

símptomes al·lèrgics. Una persona no al·lèrgica a l'al·lergogen vinculat a la proteïna portadora, no experimenta cap reacció ja que les cèl·lules immunitàries no detecten com a estranya la substància.

Després del primer contacte amb l'antigen, el procés de resposta mostrant els símptomes al·lèrgics es fa d'una forma més ràpida. Els mastòcits (cèl·lules responsables de l'al·lèrgia) queden sensibilitzats amb immunoglobulines E en la seva superfície, de manera que, quan el mateix al·lergogen arriba de nou a l'organisme, de seguida és detectat com a estrany i s'uneix a l'anticòs (IgE). Aquest complex antigen-anticòs (Ag-Ac) és l'encarregat d'alliberar els mediadors químics que es troben presents a les vesícules del citoplasma mastocític.

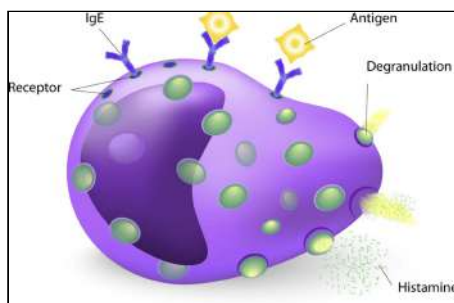


Figura 21: Mastòcit sensibilitzat amb IgE, expulsant mediadors químics

Font:

<https://images.app.goo.gl/Cw5rAekK2bMHUpmJ>
6

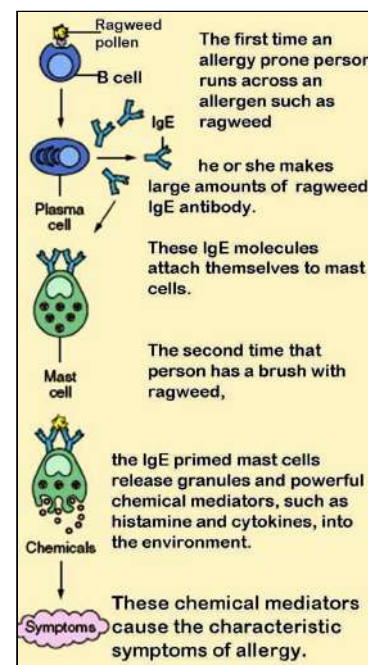


Figura 22: Processos des de l'arribada de l'al·lergogen fins a la manifestació de símptomes d'al·lèrgia

Font: Viquipèdia

4.2. Classificació

El concepte "al·lèrgia" va ser introduït el 1906 per un pediatre, que va detectar que alguns dels seus pacients eren hipersensible a substàncies normalment innòcues. Històricament, totes les formes d'hipersensibilitat eren classificades com a al·lèrgies, i es creia que causaven una activació del sistema immunitari. Posteriorment, es va deixar clar que dins el que ells havien anomenat genèricament "al·lèrgies", s'hi implicaven

diferents malalties, totes elles amb la característica de ser un trastorn del sistema immunitari.

La classificació vigent des del 1963, descriu quatre tipus de reaccions d'hipersensibilitat conegudes de tipus I a tipus IV. Amb aquesta nova classificació, la paraula al·lèrgia només serveix per denominar la reacció d'hipersensibilitat de tipus I, caracteritzada per crear reaccions ràpides i per tant, una aparició immediata de la simptomatologia.

| Tipus | Denominació | Descripció | Exemples |
|-------|-------------|-------------------------------|---|
| I | Immediates | Basades en la reacció a l'IgE | Dermatitis atòpica Urticària Rinitis al·lèrgica Asma al·lèrgic Al·lèrgia als aliments Al·lèrgia a medicament |

Figura 23: Reacció d'hipersensibilitat 1
Font: Viquipèdia al·lèrgies

Dins el grup de les reaccions d'hipersensibilitat immediates (al·lèrgies), trobem una nova classificació.

Segons l'al·lèrgen:

- Al·lèrgies als aliments → el sistema immunitari detecta com una amenaça un aliment inofensiu.
Una al·lèrgia alimentària, però, no és el mateix que una intolerància, la intolerància és deguda a l'absència d'un enzim necessari per digerir el menjar, en canvi l'al·lèrgia és un trastorn en el sistema immunitari.
- Al·lèrgies ambientals → causades pel pol·len, àcars de la pols, els fongs, certes proteïnes o la caspa dels animals (és un error creure que el pèl és un al·lèrgen)
- Al·lèrgies als medicaments → poden causar una emergència mèdica molt greu, arribant fins i tot, si no hi ha un bon control a la mort.
- Al·lèrgies al verí d'insectes → causades pel verí que alguns insectes injecten a la pell a través d'una picada.

Una altra classificació, no tan precisa és segons l'època de l'any, distribuint els diferents al·lèrgens segons l'estació en la qual tenen més afectació, tot i això molts d'ells afecten durant tot l'any, tot i que en certes èpoques de manera més violenta. Així doncs hi ha:

- Al·lèrgies primaverals → l'al·lèrgen més important és el pol·len que alliberen els arbres i les plantes a l'aire durant la primavera.

- Al·lèrgies d'estiu → causades també pel pol·len encara present en l'aire i també la pol·lució atmosfèrica que conté compostos potencialment al·lèrgens com l'ozó.
- Al·lèrgies de tardor → causades fonamentalment per les espores dels bolets.
- Al·lèrgies d'hivern → els àcars de la pols en cases poc ventilades on també augmenta l'afectació per contacte amb la caspa dels animals o substància com perfums i productes de neteja, són els al·lèrgens típics de l'hivern.

4.3. Simptomatologia

La reacció que desencadenen els mediadors químics un cop alliberats, dóna lloc a símptomes al·lèrgics que varien segons l'al·lergen detectat com a estrany per l'organisme. Així doncs els símptomes poden variar d'una persona a una altra. Els més comuns són:

- Tos i dificultat per respirar
- Picor al nas, als ulls, al coll i a la pell
- Erupcions cutànies
- Llagrimeig als ulls i conjuntivitis
- Rinitis
- Esternuts
- Mal de cap
- Fatiga i malestar general
- Urticària
- Sibilació (so sibilant que acompanya la respiració)

Altres símptomes a causa de l'exposició continuada d'un al·lergen, desencadenen malalties com l'asma. L'asma al·lèrgic és una malaltia respiratòria de llarga durada caracteritzada per la inflamació i obstrucció de les vies respiratòries provocant dificultat respiratòria. L'asma al·lèrgic apareix, normalment, després del contacte amb un al·lergen que provoca a l'individu un quadre de rinitis. Les persones afectades per asma seran aquelles qui a més de rinitis, desenvolupin una reacció que afecti als pulmons i les vies respiratòries. Els asmàtics experimenten una inflamació dels bronquis que provoca sensació d'ofec, sibilació i tos.

4.4. Tractaments

Les al·lèrgies no tenen cura, tot i que se'n poden controlar els símptomes per tal de garantir una certa qualitat de vida a l'afectat.

Alguns individus necessiten tractament preventiu o de manteniment per atenuar els símptomes de la seva al·lèrgia, per exemple l'asma o la rinitis, uns altres, només requereixen d'un tractament puntual, com poden ser els pacients amb al·lèrgies alimentàries.

Els antihistamínics orals, els corticoides nasals i els broncodilatadors (asma), són tractaments puntuals que actuen ràpidament atenuant els símptomes al·lèrgics.

Les persones que requereixen un tractament preventiu o de llarga durada perquè estan constantment exposades a l'al·lergen per exemple, poden beneficiar-se de la immunoteràpia específica amb al·lèrgens (vacunes). Aquest mètode consisteix en l'administració amb dosis progressivament creixents, d'un extracte de l'al·lergen responsable de la malaltia amb la finalitat d'impulsar la tolerància necessària per controlar la resposta al·lèrgica.

5. PARTS

El part, són un conjunt de processos físics i químics que experimenta la dona i tenen com a resultat l'expulsió del fetus.

5.1. Part vaginal

Entendrem per part vaginal, el procés fisiològic amb el qual la dona finalitza el seu embaràs pròxim al temps plantejat i l'expulsió del fetus és per mitjà de l'úter i el canal vaginal.

Etapes:

- Prepart: se sol produir entre les setmanes 37 i 42 de període de gestació i és un període on es presenten dinàmiques uterines que preparen la dona per la següent fase, el part.

- Part: es considera que una dona està de part quan presenta contraccions uterines de forma involuntària i regularment que van augmentant d'intensitat i freqüència. El part consta de tres fases:
 1. Fase de dilatació: les contraccions uterines passen de produir-se cada 30 minuts a 3 minuts, mentre els músculs de la vagina es dilaten de 4 mm a 11cm aproximadament. La cintura és impulsada endavant provocant el trencament de la bossa amniòtica, la qual conté entre 3 i 5 litres de líquid amniòtic que surt a l'exterior, procés conegut col·loquialment com a "trencar aigües". Aquesta fase és la més llarga i acostuma a durar unes 8 hores.
 2. Fase d'expulsió: la intensitat i la freqüència de les contraccions augmenta, es donen cada 2 minuts la qual cosa provoca, gràcies a les contraccions de l'úter i la força de la mare empenyent, la sortida del nounat al cap d'una mitja hora.
 3. Fase de deslliurament: uns 15 minuts després de l'expulsió, es reinicien les contraccions i s'expulsa la placenta, acompanyada de petites hemorràgies.
- Postpart: format pel puerperi immediat, primer contacte pell a pell de la mare i el fill i tall del cordó umbilical, i el puerperi, període en el qual la mare recupera la situació prèvia a l'embaràs, dura uns dos mesos.

Dins els parts vaginals on el fetus és expulsat per mitjà de l'úter i la vagina, hi ha diferents mètodes per fer el procés més fàcil. Tenim:

- Part natural: no es requereix intervenció mèdica, només l'ajuda d'una llevadora per ajudar la partera. Aquest mètode es sol utilitzar per famílies que decideixen parir a casa seva.

Dins els parts vaginals no naturals trobem els que han necessitat intervenció mèdica:

- Anestèsies i psicolèptiques: administració de fàrmacs analgèsics locals per tal de disminuir el dolor. (exemple: anestèsia epidural)

- Episiotomia: incisió quirúrgica al perineu femení per ampliar el canal i accelerar la sortida del fetus abreujant el part. Es realitza sota anestèsia local i requereix de posterior sutura.
- Utensilis externs: el ginecòleg ajuda a sortir el cap el nadó mitjançant algun instrument per evitar un part prolongat. Els utensilis que més s'utilitzen són l'espàtula de Thierry, la ventosa obstètrica i els fòrceps.

5.2. Cesària

Una cesària és una intervenció quirúrgica, realitzada durant un part amb alguna complicació. Consisteix en una laparotomia, incisió a l'abdomen just per sobre la vora de la bufeta, per tal de poder arribar a l'úter de la mare i extreure-li ràpid i fàcilment un o més fetus.

Es tracta d'una cirurgia major, amb un període de recuperació (postpart) més difícil i dolorós que després d'un part vaginal.

Algunes de les causes on el part vaginal pot ser arriscat i els ginecòlegs recomanen la cesària són: naixements múltiples, sofriment fetal o maternal aparent, treball de part prolongat, mala col·locació del nadó (cap no enfocat cap a la pelvis), nadó molt gran, etc.

5.2.1. Afectacions per la mare i el nadó

Un article publicat a la revista *Plos medicine*¹ el 23 de gener del 2018, presenta una anàlisi de 79 estudis on van participar un total de 29.928 persones per tal d'investigar les afectacions de la cesària en la mare i el nounat.

S'explica que les dones sotmeses a una cesària, tenen un menor risc de patir incontinença urinària i prolapse vaginal (descens de la part interior de la vagina causat pel debilitament dels músculs del sòl pelvià). Però la cesària també comporta conseqüències com la possibilitat de patir greus problemes en els parts posteriors, en la placenta i fins i tot arribant a l'avortament.

¹ Per consultar l'article citat, accedir a la següent adreça doi: [10.1371/journal.pmed.1002494](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002494)

Les repercussions d'aquesta forma de part també cauen sobre el nadó. L'estudi ha demostrat, tal i com podem veure en la següent taula, que la cesària està associada a majors probabilitats de desenvolupar asma, al·lèrgies, obesitat o infeccions.

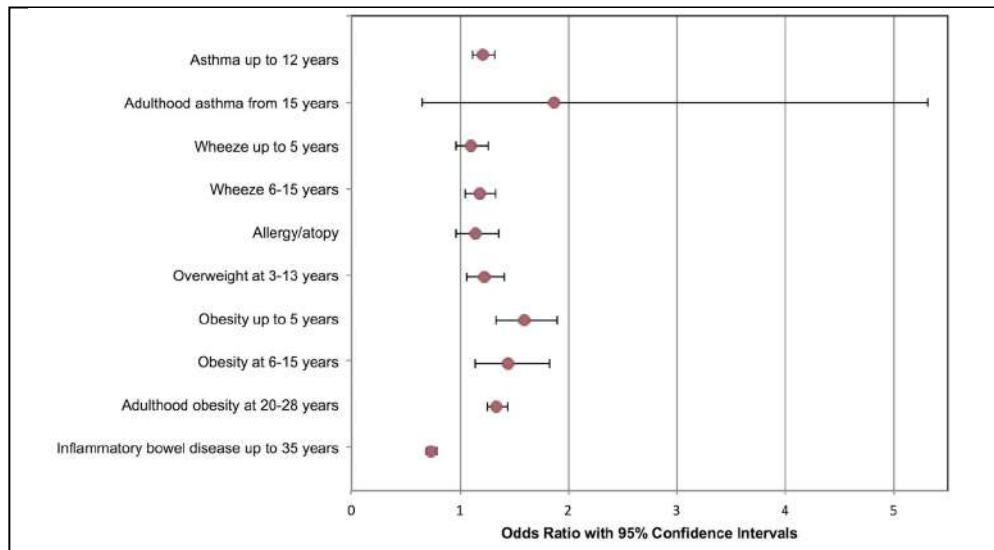


Figura 11: Composició de la microbiota
Font: *Plos Medicine*

5.3. Estadístiques

Amb relació a la freqüència de les cesàries a Espanya, segons el Ministeri de Salut, el 25,4% de parts que s'atenen acaben en cesària, diuen també que aquesta xifra és major en els hospitals privats que en els públics. La taxa Espanyola es troba entre les típiques d'Europa occidental, on en trobem de més elevades és a Amèrica del Nord, amb una taxa del 32% i Sud Amèrica del 41%.

L'institut català d'estadística recull que durant el 2018, el 25,1% de naixements van ser cesàries i el 74,9% parts naturals.

MARC PRÀCTIC

La part pràctica del meu treball està enfocada en investigar quina és la influència de la cesària sobre el sistema immunitari dels nounats. Inicialment havia de realitzar la meua recerca amb l'investigador Marc Llorós, del grup de Recerca en Malalties Digestives i Microbiota de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi) qui m'ajudaria a fer un estudi i comparació de les femtes de nadons nascuts per cesària i de forma natural i de nens de 5 anys també nascuts per cesària i via vaginal per comparar les seves microbiotes. Vista la situació sanitària actual em veig obligada a canviar la part pràctica del treball ja que no podré realitzar l'estudi al laboratori.

Per assolir el meu objectiu i descobrir la relació entre la cesària i el sistema immunitari, estudiaré el nivell d'immunoglobulina E (IgE) present en la sang de nadons i nens de 5 anys nascuts per cesària i d'altres nascuts per via vaginal. Aquest estudi em permetrà veure si en general els nens nascuts per cesària presenten un sistema immunitari alterat o no, en comparació amb els nascuts per via vaginal. L'estudi no el podré realitzar tampoc en un laboratori però comptaré amb l'ajuda de Susanna Jordà, tècnica del laboratori clínic territorial de Girona a l'hospital Santa Caterina, qui m'explicarà, a partir d'una visita al laboratori, quin és el mètode per realitzar aquesta classe d'analítiques. D'aquesta manera jo podré viure de manera teòrica i també pràctica el procés. Per tal d'extreure conclusions volia aconseguir analítiques ja realitzades anteriorment però pel tema protecció de dades se m'ha fet impossible aconseguir-les. El que si presentaré són dues analítiques d'IgE que he pogut aconseguir per poder-les analitzar tot i que no siguin resultats conclouents.

També, realitzaré un estudi estadístic per veure si en els nens/es de menys de 5 anys de Banyoles es compleix aquesta relació entre la cesària i un sistema immunitari alterat. Per fer l'estudi miraré si s'observa una major abundància d'al·lèrgies entre nens/es de 0 a 5 anys nascuts per cesària que entre nens/es nascuts per via vaginal. Conèixer si tenen al·lèrgies o no, em permetrà veure indirectament si la cesària té alguna una afectació sobre el sistema immunitari durant els primers anys de vida.

Les dades me les proporcionarà la Doctora Anna Coll, pediatra del centre d'atenció primària (CAP) de Banyoles i Carme Compte, adjunta a la direcció clínica de ginecologia i obstetrícia de l'àmbit territorial del Gironès i Pla de L'Estany, que m'informarà del nombre de cesàries i parts naturals del Pla de l'Estany dels darrers 5 anys (2015-2020).

1. ESTUDI IMMUNOLÒGIC

Introducció

Aquest estudi em permetrà observar de manera pràctica la influència de la cesària sobre el sistema immunitari.

A partir de la determinació de la concentració d'immunoglobulina E (IgE) present en la sang dels individus estudiats, podré veure si els nens/es nascuts per cesària, presenten un nivell superior d'aquests anticossos. Aquest augment de defenses presents en el torrent sanguini, simbolitza una alteració en el sistema immunitari ja que, la IgE en sang s'eleva considerablement quan es desenvolupen malalties al·lèrgiques i l'al·lèrgia és una alteració en el sistema immunitari.

Hipòtesi

- Els nadons nascuts per cesària presentaran una concentració d'IgE més elevada que els nascuts per via vaginal.
- En els nens/es de 5 anys, no s'observarà tanta diferència en la concentració d'IgE entre nascuts per cesària i nascuts per via vaginal.

Objectius

- Conèixer el mètode analític per realitzar una determinació d'IgE.
- Estudiar de manera pràctica la variació en la concentració d'IgE entre nens/es nascuts per cesària i nascuts en part vaginal.

Antecedents

La immunoglobulina E (IgE) és un anticòs implicat en les reaccions del tipus I d'hipersensibilitat (al·lèrgia) i en la resposta immunitària efectiva contra paràsits. És per això que la IgE es troba en nivells elevats en pacients al·lèrgics i en persones que pateixen alguna malaltia parasitària.

Quan una persona és al·lèrgica a una substància, davant del contacte a aquesta, el seu sistema immunitari creu, erròniament, que està patint una invasió antigènica i com a conseqüència produeix la immunoglobulina E per “protegir” l’organisme.

La IgE es troba en la superfície dels mastòcits i quan hi ha el reconeixement d’algun antigen, aquest s’uneix a la immunoglobulina i seguidament s’alliberen els mediadors químics (donaran els símptomes al·lèrgics) presents en el mastòcit.

Mostres d’estudi

Per realitzar l’estudi hauria agafat mostres de sang de nadons nascuts per cesària i nascuts per via vaginal per tal de veure la diferència entre sistemes immunitaris durant els primers mesos de vida. També hauria agafat mostres de nens/es de 5 anys per veure si encara presenten un sistema immunitari alterat o si ja tenen la concentració d’IgE igual que els altres i per tant, els efectes de la cesària ja no són presents.

En tots els casos, s’haurien tingut en compte les variables que podrien influir en el resultat com són: la classe d’alimentació, l’entorn on viuen i si els individus estudiats són diagnosticats d’alguna al·lèrgia o malaltia parasitària.

Així, les mostres extretes haurien estat les següents:

- 3 mostres de sang de nadons lliures de malalties parasitàries o al·lèrgies, nascuts per cesària que tinguin aproximadament la mateixa edat i s’alimentin de llet materna.
- 3 mostres de sang de nadons lliures de malalties parasitàries o al·lèrgies, nascuts per via natural que tinguin aproximadament la mateixa edat i s’alimentin de llet materna.
- 3 mostres de sang de nens/es de 5 anys lliures de malalties parasitàries o al·lèrgies, nascuts per cesària que visquin a la mateixa zona i tinguin una alimentació similar.
- 3 mostres de sang de nens/es de 5 anys lliures de malalties parasitàries o al·lèrgies, nascuts per via natural que visquin a la mateixa zona i tinguin una alimentació similar.

Materials

(materials per a la determinació d'una mostra)

- Codi de barres amb la informació de l'estudi a realitzar
- Tub de 10ml amb gel agarosa sense anticoagulant
- Agulla d'ala
- Centrifugadora *Thermo scientific*
- Distribuidor *cobas p512*
- Tub d'alíquota
- *Cobas 8000*
- *Elecsys IgE II (cobas e 602)*
- Reactiu per l'aparell *Elecsys IgE II* (veure annex 1 apartat "Reactivos - Soluciones de trabajo")

Mètode

Prèviament a fer una petició per la determinació d'IgE, molts doctors demanen un hemograma, anàlisi qualitativa i quantitativa dels elements formers de la sang, glòbuls vermells, leucòcits i plaquetes, ja que aquest, permet identificar una àmplia varietat de malalties.

Si en l'hemograma la població leucocitària d'eosinòfils es troba disparada, el doctor demanarà una determinació de la IgE del pacient, ja que probablement hi haurà alguna al·lèrgia.

En el meu estudi, directament s'hagués realitzat la determinació de la IgE.

Abans de començar explícitament la determinació de la magnitud analítica desitjada, totes les mostres que s'obtenen a partir de punció venosa segueixen un procés similar d'obtenció. Seguidament s'explica el procés d'obtenció d'una mostra, en cas per tal d'estudiar-li la IgE.

- El personal sanitari col·loca en el tub i en la petició un codi de barres amb la informació de l'estudi a realitzar.
- Seguidament es realitza una extracció sanguínea amb l'ajuda d'una agulla d'ala i es diposita la sang en un tub de 10ml amb gel agarosa sense anticoagulant.



Figura 25: tub de 10ml i agulla d'ala
Font: elaboració pròpia



Figura 26: tub de 10ml
Font: elaboració pròpia

Gel agarosa: permet separar el plasma del sèrum

- Un cop obtingudes les mostres, s'envien al laboratori clínic on s'estudia la magnitud a determinar.
- A la recepció de mostres del laboratori, distribueixen les mostres a l'ala que els hi pertoca segons la magnitud a estudiar. En el cas de la IgE la mostra es dirigeix a l'ala d'immunologia.



Figura 27: mostres situades a l'ala d'immunologia
Font: elaboració pròpia

Un cop la mostra es troba a l'ala que li pertoca dins el laboratori, comença el mètode analític específic per la determinació de la IgE. En el el laboratori clínic territorial de Girona és el següent:

- Es col·loca el tub a la centrifugadora (*Thermo scientific*) a 3500-4000 revolucions per minut durant 8-10 minuts. Un cop acabada la centrifugació, el gel agarosa separa el sediment cel·lular que ha precipitat, del sèrum que ha quedat a la part superior del tub.



Figura 28: centrifugadora "thermo scientific"
Font: elaboració pròpia



Figura 29: a l'esquerra tub abans de centrifugar i a la dreta després
Font: elaboració pròpia

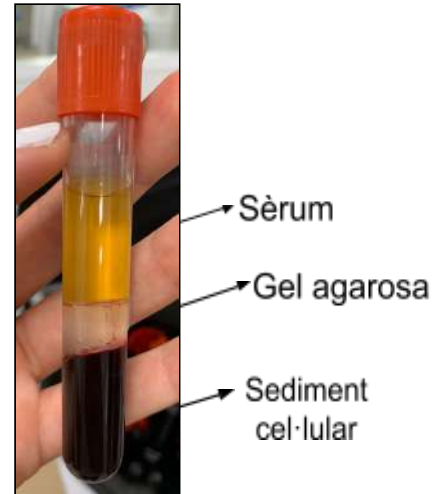


Figura 30: tub després de centrifugar on es veuen les parts en què s'ha separat la sang
Font: elaboració pròpia

- A continuació es col·loca el tub dins un distribuïdor *cobas p512* que llegeix el codi de barres i el distribueix la mostra al mòdul on es realitzen les anàlisis d'immunoquímica.



Figura 31: distribuïdor cobas p512
Font: elaboració pròpia

- Aleshores, es torna a col·locar la mostra en un altre distribuïdor més específic (*cobas 8100*) que també llegirà el codi de barres i després d'obrir el tap del tub, en repartirà el sèrum en alíquotes (tubs que contenen una petita fracció de la mostra) per distribuir el sèrum a diferents aparells, entre ells, el *cobas 8000*, que disposarà les alíquotes per tal que el *cobas e 602*, aparell per tècniques d'immunoquímica pugui iniciar la determinació d'IgE.



Figura 32: distribuïdor cobas 8100
Font: elaboració pròpia



Figura 33: alíquota de sèrum
Font: elaboració pròpia



Figura 34: a l'esquerra cobas 8000 i a la dreta una part del cobas e 602
Font: elaboració pròpia

- Un cop l'alíquota es trobi dins el *cobas e 602*, aquest tornarà a llegir el codi de barres i expirarà amb una pipeta unes 10-15 microlitres de sèrum i de reactiu.

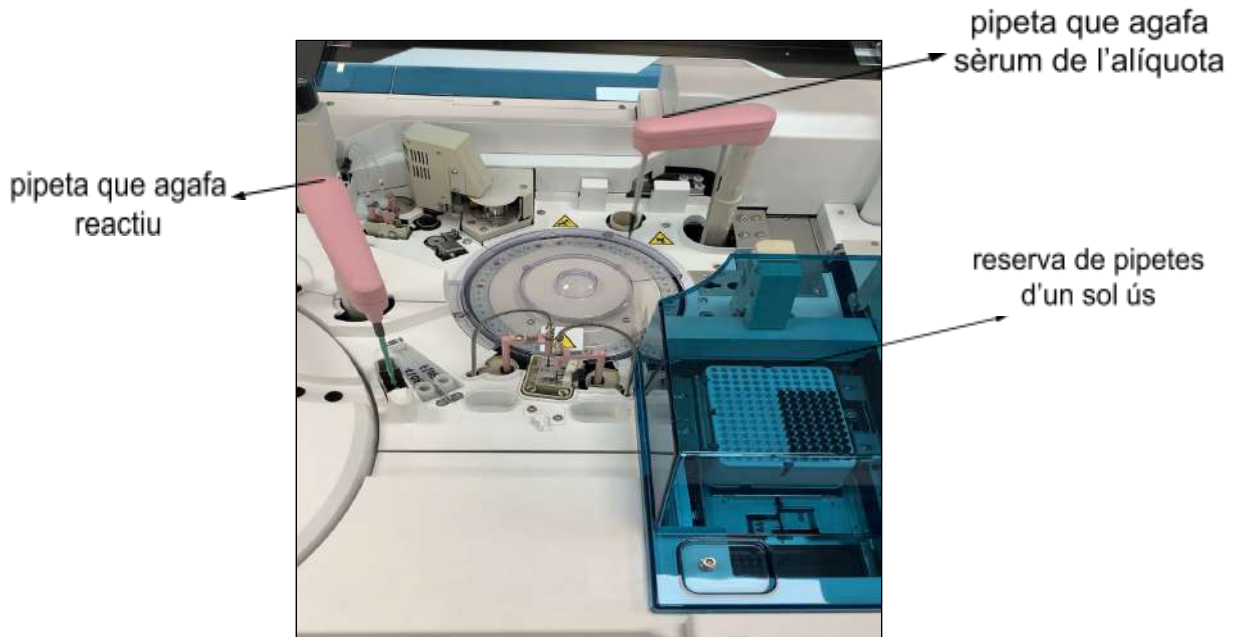


Figura 3: cobas e 602
Font: elaboració pròpia

- Els microlitres de sèrum i de reactiu es barregen i donen lloc a la reacció immunoquímica².
- Passats uns 20-25 minuts la reacció finalitzarà i s'obtidran els resultats.
- Repetir el mateix procés per cada una de les mostres a estudiar.

² En l'annex 1 apartat "principio del test" s'explica la reacció detalladament.

Resultats

Com que no he pogut realitzar l'experiment de manera pràctica analitzant mostres, no puc presentar uns resultats.

El que puc mostrar són els valors normals d'IgE per edats. Són valors que varien en funció de la tècnica utilitzada en cada laboratori. Els valors aquí presentats, són els estipulats per l'aparell *Elecsys IgE II cobas e 602*.

| Edad | UI/mL |
|---------------------------------------|-------|
| Neonatos | 1.5 |
| Recién nacidos en el 1.er año de vida | 15 |
| Niños de 1-5 años de edad | 60 |
| Niños de 6-9 años de edad | 90 |
| Niños de 10-15 años de edad | 200 |
| Adultos | 100 |

Figura 36: valors màxims d'IgE
Font: manual de funcionament del
cobas e 602

En aquesta taula es mostren els valors màxims en UI/mL que entren dins la normalitat. Si una persona supera aquest límit, es diu que té la immunoglobulina E elevada i això es pot atribuir a una reacció d'hipersensibilitat de tipus I (al·lèrgia).

Tenia la intenció d'incloure en aquest apartat algunes analítiques per tal de poder-les analitzar però per tema protecció de dades no m'ha sigut possible. No obstant això, com a mostra (tot i que no significativa perquè són només dos resultat) he aconseguit dues analítiques, una d'un pacient de 14 anys nascut per cesària i una d'un pacient de 9 anys nascut per part vaginal.

Comparar aquestes dues analítiques em permetrà veure si el pacient nascut per cesària presenta una concentració d'IgE més elevada que el pacient nascut en un part vaginal.

| IMMUNOLOGIA | | | |
|---|---|-------|---------------------|
| PROTEINES | | | |
| <i>Responsables: Drs. M. Fontan i M. Montesinos</i> | | | |
| Immunoglobulina A | | 113 | mg/dL [70 - 291] |
| Immunoglobulina G | * | 1213 | mg/dL [672 - 970] |
| Immunoglobulina M | * | 158 | mg/dL [35 - 150] |
| Immunoglobulina E | * | 896.9 | UI/mL [10 - 200] |

Figura 37: analítica pacient
cesària
Font: pròpia

| IMMUNOLOGIA | | | | |
|-------------------------------|---|-----------------|--------------|-------------------|
| <i>Anàlisi</i> | | <i>Resultat</i> | <i>Unit.</i> | <i>Val. Ref.</i> |
| INMUNOGLOBULINA E M.E.I.A. | * | 332.87 | KUI/L | [0.00 - 100.00] |

Figura 38: analítica pacient
part vaginal
Font: pròpia

En aquest apartat de l'analítica s'estudia la immunologia. La immunoglobulina E és la proteïna que ens interessa per conèixer si el pacient pot tenir alguna al·lèrgia.

La primera anàlisi pertany a un pacient de 14 anys nascut per cesària. Com podem observar, en aquest cas els valors normals d'IgE en sang es troben entre els 10 i 200 UI/mL i el pacient presenta un valor de 896,9 UI/mL. La segona és d'un pacient de 9 anys nascut per part vaginal. En aquesta ocasió, els valors normals d'IgE establerts com a normals es troben entre els 0 i 100 KUI/L i el pacient presenta un valor de 332,87 KUI/L.

Discussió

Per tal de poder comparar les concentracions, cal saber que les unitat utilitzades KUI/L i UI/mL, són equivalent i que per tant, $1\text{KUI/L} = 1\text{UI/mL}$.

Sabent això, podem observar, que tot i que ambdós pacients presenten valors d'IgE que superen els establerts com a normals, el que ha nascut per cesària manifesta una concentració de 564,03 UI/mL superior. Tot i aquesta significant diferència, de forma pràctica no puc afirmar que els valors d'IgE es trobin més elevats en pacients nascuts per cesària que en nascuts per part vaginal. Primerament, les mostres no són concloents perquè són únicament dues analítiques i en segon lloc, són estudis realitzats

a pacients de diferent edat i per tant les variables que poden influir en el resultat són moltes. Tot i això, és interessant poder analitzar aquestes analítiques, ja que si seguim mirant les proves sol·licitades, apareix l'estudi de la IgE específica. Aquest test, el demanen els doctors quan apareixen valors d'IgE elevats, ja que serveix per determinar concretament a quins al·lèrgens és sensible el pacient.

Estudi IgE específica
 Valoració resultats IgE específica

Clase 0 : Nivell indetectable : <0.35 KU/L
 Clase 1 : Nivell baix : 0.35-0.70 KU/L
 Clase 2 : Nivell moderat : 0.70-3.50 KU/L
 Clase 3 : Nivell alt : 3.50-17.50 KU/L
 Clase 4 : Nivell elevat : 17.50-50.00 KU/L
 Clase 5-6 : Nivell molt elevat : >50 KU/L

| | | |
|--------------------------------|------|------|
| Phleum pratense | 18.3 | KU/L |
| Artemisia vulgaris (artemisa) | 2.95 | KU/L |
| Parietaria officinalis | 3.31 | KU/L |
| Parietaria judaica | 6.11 | KU/L |
| Alternaria alternata | 49.8 | KU/L |
| Dermatophagoides pteronyssinus | 4.7 | KU/L |
| Dermatophagoides farinae | 4.62 | KU/L |
| Caspa de gat | 0.77 | KU/L |
| Caspa de cavall | 21 | KU/L |
| Caspa de gos (E5) | 0.61 | KU/L |

Figura 39: analítica IgE específica
 pacient cesària
 Font: pròpia

R.A.S.T.- Inmunoglobulina E(IgE) específica.

| Anàlisi | Resultat | Unit. |
|--------------------------|----------|-------|
| G5-Lolium perenne | * 2.03 | KU/L |
| D1-Dermatophagoides pt. | * 2.23 | KU/L |
| D2-Dermatophagoides far. | 0.15 | KU/L |
| M6-Alternaria tenuis | * 26.90 | KU/L |

INTERPRETACIÓ DEL TEST:

NEGATIU CLASE 0 : < 0.35

POSITIU CLASE 1 : 0.35 - 0.70
 CLASE 2 : 0.70 - 3.50
 CLASE 3 : 3.50 - 17.5
 CLASE 4 : 17.50 - 50.0
 CLASE 5 : 50.00 - 100.0
 CLASE 6 : > 100.0

Figura 40: analítica IgE específica
 pacient part vaginal
 Font: pròpia

Tal i com podem veure els dos pacients pateixen al·lèrgies. En el cas del pacient nascut per cesària, (figura de l'esquerra) s'han detectat 10 al·lèrgies, tres de classe 4, una de classe 2 i la resta de classe 3. En el pacient nascut per via vaginal (figura de la dreta) s'han detectat 3 al·lèrgies, una de classe 4 i dues de classe 2.

Analitzant aquests resultats veiem que el pacient nascut per cesària presenta un quadre al·lèrgic agut i en canvi, el nascut per part vaginal el presenta més lleu. Només amb aquest estudi no podem afirmar que la diferència es trobi en la forma de part ja que com he dit hi ha altres variables com l'edat que poden influir i no s'han tingut en compte. No obstant això, és una possible línia d'investigació de cares a futurs estudis.

Conclusions

Un cop acabat aquest estudi immunològic fet majoritàriament de forma teòrica a causa de la impossible realització d'aquest en un laboratori, no puc donar resposta a alguns dels objectius marcats ni tampoc puc acceptar ni rebutjar les hipòtesis plantejades.

El primer objectiu era conèixer el mètode analític per realitzar una determinació d'IgE. Aquest sí que l'he pogut assolir gràcies a l'ajuda de Susanna Jordà, qui em va portar al

laboratori i em va explicar i ensenyar com funcionaven tots els aparells. El segon objectiu era estudiar de manera pràctica la variació en la concentració d'IgE entre nens/es nascuts per cesària i nascuts en part vaginal. No ha sigut possible donar resposta a aquest objectiu, ja que no he pogut realitzar l'experiment i analitzar-ne els resultats per extreure'n la conclusió.

Pel que fa a les hipòtesis plantejades: Els nadons nascuts per cesària presentaran una concentració d'IgE més elevada que els nascuts per via vaginal i en els nens/es de 5 anys, no s'observarà tanta diferència en la concentració d'IgE entre nascuts per cesària i nascuts per via vaginal, no les puc acceptar o rebutjar, ja que no he realitzat l'experiment i no tinc suficients resultats per demostrar-les.

2. RELACIÓ CESÀRIA - AL·LÈRGIES

Introducció al tema

La predisposició al·lèrgica pot ser causada per factors genètics però en alguns casos, també per la forma de naixement. En el part per cesària, el nadó presenta una pell sense colonitzar, i el primer contacte que té fora la placenta és el determinant per la composició de la seva microbiota inicial que li permetrà desenvolupar un sistema immunitari per combatre les possibles primeres infeccions que es trobarà a l'exterior. Els nadons nascuts per part vaginal, adquireixen els microorganismes, que conformaran la seva microbiota inicial, del canal vaginal. Per contra, els nadons nascuts per cesària no tenen aquest contacte amb la mucosa vaginal i per tant no adquireixen aquests microorganismes sinó d'altres. Els primers colonitzadors són microorganismes presents en la capa superficial de la pell materna o els presents en l'ambient. Això s'ha atribuït a un desenvolupament inadequat de la microbiota intestinal que alhora comporta dificultats per mantenir l'homeòstasi immunitària durant els primers anys de vida. Com que les al·lèrgies són una alteració dels mecanismes de defensa immunitaris de l'organisme, són fàcilment desenvolupables en nadons nascuts per cesària, ja que presenten una microbiota i com a conseqüència un sistema immunitari alterat.

Per comprovar de forma pràctica aquesta explicació teòrica sobre la relació entre la cesària i les al·lèrgies, he realitzat un treball de camp de 20 hores de durada al centre d'atenció primària (CAP) de Banyoles. Allà, la Doctora Anna Coll, pediatra del centre,

m'ha permès consultar quins dels nens/es que pateixen alguna malaltia que suposa una alteració del sistema immunitari atesos per la seguretat social, nascuts entre el 2015 i el 2020 han nascut per cesària i quins per via vaginal.

Resultats

L'estudi no consta d'una gran quantitat d'observacions, ja que en el meu treball només s'inclouen dades de nens/es de menys de 5 anys i normalment, les determinacions d'IgE (prova per detectar una possible al·lèrgia) es fan quan els nens/es ja són més grans.

El buidatge de les dades de l'estudi és el següent:

| MALALTIA | PART PER CESÀRIA | PART EUTÒCIC/DISTÒCIC |
|---|------------------|-----------------------|
| Intolerància a la proteïna de la llet de vaca | 9 | 41 |
| Dermatitis atòpica | 65 | 278 |
| Asma | 5 | 12 |
| Al·lèrgia inespecífica | 4 | 7 |
| Rinitis | 5 | 12 |
| Conjuntivitis al·lèrgica | 4 | 18 |
| Urticària al·lèrgica | 2 | 2 |
| TOTAL: | 94 | 370 |

Després del buidatge de les dades i la posterior anàlisi, veiem que en valor absolut hi ha més al·lèrgics nascuts per part vaginal (eutòcic/distòcic) que no nascuts per cesària. No podem quedar-nos només amb aquestes dades perquè no són comparables, cal mirar els valors relatius ja que les cesàries només representen un 18,45% dels total de parts a Banyoles en el període d'estudi i per tant, lògicament la quantitat d'al·lèrgics ens ha donat més elevada en nascuts per part vaginal.

Per tal de conèixer aquests valors relatius, m'he posat amb contacte amb Carme Compte, adjunta a la direcció clínica de ginecologia i obstetrícia de l'àmbit territorial del Gironès i Pla de L'Estany, que m'ha facilitat el nombre total de cesàries (174) i parts eutòcics/distòcics (769) de Banyoles des del 2015 fins al setembre de 2020.

Amb aquestes dades podré calcular quin és el tant per cent de nadons nascuts per cesària que desenvolupen una al·lèrgia en els seus primers 5 anys de vida i quin tant per cent en els nascuts per part eutòcic/distòcic.

El resultat és el següent:

| | PART PER CESÀRIA | | PART EUTÒCIC /DISTÒCIC | |
|------------|------------------|-------|------------------------|-------|
| AL·LÈRGICS | FREQÜÈNCIA | % | FREQÜÈNCIA | % |
| | 94 | 54,02 | 370 | 48,11 |
| TOTAL: | 174 | 100 | 769 | 100 |

Discussió i conclusió de l'estudi

Després del càlcul dels valors relatius, les dades sí que són comparables.

Veiem que els pacients nascuts per cesària tenen un 54,02% de possibilitats de desenvolupar, durant els primers cinc anys de vida, alguna malaltia que impliqui una alteració en el sistema immunitari, bé sigui una al·lèrgia, una dermatitis atòpica o una intolerància a la proteïna de la llet de vaca. No obstant, els nascuts per part vaginal tenen un 48,11% de possibilitats. Aquests resultats no són concloents a nivell general, però sí que ho són a nivell de Banyoles, ja que s'han agafat tots els parts dels últims 5 anys i s'ha estudiat, en la seva totalitat, la quantitat d'al·lèrgics. Això, em permet afirmar que a Banyoles, del 2015 fins a l'actualitat (setembre de 2020), el 54,02% de nens/es nascuts per cesària han desenvolupat alguna malaltia que implica una alteració del sistema immunitari, i que, el 48,11% dels nascuts per part eutòcic/distòcic també n'han desenvolupat alguna.

D'aquest estudi estadístic a nivell local, podem concloure que tot i que la diferència en l'abundància d'al·lèrgics entre una forma de part i l'altre, no és molt elevada, a nivell local de Banyoles, podem afirmar que els nens/es nascuts per cesària d'entre el 2015 i el setembre de 2020, tenen un 5,91% més de probabilitats de desenvolupar, durant els

primer cinc anys de vida, alguna malaltia que impliqui una alteració en el sistema immunitari.

DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

En el primer apartat de la part pràctica del treball, es parla de la realització d'un estudi immunològic per tal de determinar si la concentració d'IgE en sang dels nadons nascuts per cesària és més elevada que la dels nascuts per part vaginal. L'estudi només és la teòrica del que s'hauria fet si hagués pogut analitzar personalment, mostres de sang de nens/es rigorosament escollits. Malgrat això, per complementar l'estudi teòric s'han aportat dues analítiques de persones al·lèrgiques, una nascuda per cesària i una per part eutòcic, per tal de poder veure si realment s'observa una major concentració d'IgE en nascuts per cesària. S'ha vist que d'acord amb la hipòtesis del treball, el pacient nascut per cesària presenta un nivell superior de immunoglobulines E, per tant, més predisposició a patir al·lèrgies, que alhora, això ens dóna evidències d'un possible sistema immunitari deficient en comparació amb el pacient nascut per un part eutòcic.

En la segona investigació, s'ha realitzat un estudi epidemiològic a nivell local per tal de veure si de forma pràctica s'observa una relació entre la cesària i les al·lèrgies. El resultat mostra que els nadons nascuts per cesària tenen un 5,91% més de possibilitats de desenvolupar una malaltia que impliqui una alteració en el sistema immunitari durant els primers cinc anys de vida. Aquest estudi únicament és conclouent a nivell local i entre la població nascuda del 2015 fins al setembre de 2020. Per tal de complementar l'estudi i veure si aquesta relació cesària - al·lèrgia realment és present a una major escala, m'he posat en contacte amb la doctora Maria Gloria Dominguez-Bello³, professora a la Universitat de Nova Jersey. Dominguez m'ha proporcionat estudis ja realitzats anteriorment a nivell americà sobre el meu tema d'estudi.

*"Cesarean Section and Risk of Severe Childhood Asthma"*⁴ és el títol de la investigació que busca explorar la possible relació entre el part per cesària i un posterior desenvolupament d'asma. Per demostrar la hipòtesi van agafar 1.756.700 nens nascuts entre el 1967 i el 1998 i els van classificar segons si havien nascut per cesària o per part vaginal. Per tal de determinar la possible afectació de la forma de part sobre l'asma, els nens van ser estudiats fins als 18 anys o bé fins a l'any 2002.

³ En l'annex 2 apareix el correu enviat a la doctora.

⁴ Consultar annex 3 per veure l'estudi complet.

Els resultats de la investigació són presentats en la següent taula:

| Mode of delivery | Cumulative incidence of asthma | | HR for asthma (95% CI) | | |
|----------------------|--------------------------------|----------|------------------------|---------------------|---------------------|
| | n/N | Per 1000 | HR crude | HR adjusted* | HR adjusted† |
| Spontaneous vaginal | 5537/1,520,088 | 3.6 | 1 | 1 | 1 |
| Instrumental vaginal | 493/99,877 | 4.9 | 1.39 (1.26 to 1.52) | 1.46 (1.33 to 1.61) | 1.19 (1.08 to 1.31) |
| CS | 1055/136,735 | 7.7 | 2.20 (2.06 to 2.35) | 2.17 (2.03 to 2.32) | 1.52 (1.42 to 1.62) |

*Adjusted for maternal age, birth order, maternal education, maternal asthma, and sex.
†Adjusted for maternal age, birth order, maternal education, maternal asthma, sex, and year of birth.

Figura 41: resultats de l'estudi americà
Font: doi:112-116. 10.1016/j.jpeds.2008.01.029

Tal com podem observar en la primera columna es classifiquen els parts en: eutòcic⁵ (*spontaneous vaginal*), distòcic⁶ (*instrumental vaginal*) i en cesària (CS). En la segona columna apareixen en valor absolut el nombre d'individus afectats per asma i el total de mostres d'estudi. En la tercera columna es busquen, fent el tant per mil, els valors relatius per tal de poder comparar les dades i extreure una conclusió. Veiem que la prevalença de l'asma és de 3,6/1000 en nens/es nascuts en un part eutòcic, de 4,9/1000 en els nascuts en un part distòcic i de 7,7/1000 en aquells nascuts en un part per cesària.

Finalment els investigadors conclouen:

“In conclusion, in our large population-based cohort study of 1.7 million children, we confirmed a moderate association between CS and severe asthma, consistent with many previous studies. Because asthma constitutes an important and increasing disease burden in children today, and the rate of CS continues to rise, further exploration of the reasons for this association, as well as the possible different effects of planned CS and emergency CS, is important.”⁷

⁵ El part eutòcic és un part vaginal on no hi han hagut complicacions.

⁶ El part distòcic és un part vaginal on hi ha hagut complicacions i s'ha requerit d'instrumentaria com fòrceps obstètrics.

⁷ Traducció en català: “En conclusió, en el nostre ampli estudi de cohorts basat en la població de 1,7 milions de nens, vam confirmar una associació moderada entre la cesària i l'asma greu, coherent amb molts estudis anteriors. Com que l'asma constitueix una càrrega important i creixent de la malaltia en els nens actualment i la taxa de cesàries continua augmentant, és important explorar els motius d'aquesta associació, així com els possibles efectes diferents de la cesària planificada i de la cesària d'emergència.”

Després de la lectura d'altres estudis com *“Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy”*⁸ o *“Delivery by Cesarean Section and Early Childhood Respiratory Symptoms and Disorders: The Norwegian Mother and Child Cohort Study”*⁹ tots donant com a conclusió l'acceptació de la hipòtesi, la cesària té influència sobre el sistema immunitari, puc dir que el meu estudi realitzat, humilment, a nivell local no s'allunya dels resultats americans consultats i per tant, és una mostra de la possiblement existent relació entre la cesària i un sistema immunitari alterat.

⁸ Enllaç a l'estudi: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)31070-4/fulltext#secsectitle0035](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)31070-4/fulltext#secsectitle0035)

⁹ Enllaç a l'estudi: <https://academic.oup.com/aje/article/174/11/1275/110481#856298>

CONCLUSIONS

Un cop finalitzada la recerca, hem obtingut suficient informació per acceptar algunes de les hipòtesis plantejades a la part introductòria del treball.

La primera hipòtesi era que possiblement els microorganismes més presents dins el nostre cos són els bacteris. La informació exposada sobre els bacteris que s'ha recollit bàsicament d'una recerca en línia, es troba recopilada en el primer apartat del treball, concretament dins l'apartat, Prokaryota. Allà s'explica que els bacteris representen gran part de la biomassa del planeta i que concretament, dins el cos humà, les cèl·lules bacterianes són deu vegades més abundants que les humanes. Aleshores, **la hipòtesi és acceptada**.

La segona hipòtesi era que els nadons nascuts per via vaginal tenen un sistema immunitari més complet i eficaç durant els primers cinc anys de vida que els nascuts per cesària. **L'acceptació d'aquesta teoria, no l'he aconseguit** al llarg de la meua investigació per causes majors com és la pandèmia mundial de la covid-19, que m'ha fet impossible l'opció de fer pràctiques en un laboratori. Tot i això, he preparat de forma teòrica un estudi immunològic que m'hagués donat les dades suficients per demostrar la hipòtesi. L'estudi constà d'uns antecedents i una metodologia que m'haurien permès analitzar les concentracions de immunoglobulina E presents en la sang de 12 pacients rigorosament escollits¹⁰. Tot i no haver pogut presentar els resultats de la investigació, he exposat com a resultats alternatius però no concloents, dues analítiques, una d'un pacient de 14 anys nascut per cesària i una d'un de 9 anys nascut per part vaginal, que em permeten veure que realment, tot i patir els dos pacients una malaltia d'hipersensibilitat de tipus I (al·lèrgia), i per tant tenir les IgE elevades, el pacient nascut per cesària presenta uns valors bastant més elevats i un quadre al·lèrgic més agut en comparació al pacient nascut per via vaginal, que presenta la IgE elevada però de forma moderada i un quadre al·lèrgic lleu. Com he dit aquestes dues mostres no són suficients

¹⁰ Podeu trobar les característiques dels pacients escollits per l'estudi dins l'apartat 2, estudi immunològic, concretament en l'apartat: mostres d'estudi.

per acceptar la hipòtesi, però ens donen evidències de que possiblement la realització de la meua pràctica hauria permès acceptar-la.

La tercera hipòtesi era que podria ser que l'alteració en el sistema immunitari dels nens/es nascuts per cesària, sigui a causa de no passar pel canal vaginal durant el part. L'explicació teòrica que **ens permet acceptar aquesta teoria** la trobem exposada en la introducció de l'estudi sobre la relació cesària - al·lèrgies. S'explica que durant el part vaginal, el nadó adquireix els microorganismes, que conformaran la seva microbiota inicial, del canal vaginal. Per contra, els nadons nascuts per cesària no tenen aquest contacte amb la mucosa vaginal i per tant no adquireixen aquests microorganismes sinó d'altres presents en la capa superficial de la pell materna o en l'ambient. Això s'ha atribuït a un desenvolupament inadequat de la microbiota intestinal i per tant, a un sistema immunitari alterat.

La quarta hipòtesi era que els nadons nascuts per un part vaginal tenen menys probabilitats que els nascuts per cesària de desenvolupar al·lèrgies a curt i llarg termini. La resposta a aquesta teoria es troba en l'estudi de la relació cesària - al·lèrgies. Mitjançant l'estudi estadístic de la prevalença d'al·lèrgies en relació amb el tipus de part, realitzat a la població nascuda entre l'any 2015 i el setembre de 2020 a Banyoles, s'ha pogut comprovar que els nadons nascuts per via vaginal tenen una probabilitat lleugerament menor (5,91%) que els nascuts per cesària, de cara a desenvolupar malalties causades per una alteració del sistema immunitari durant els primers cinc anys de vida. A més, s'ha complementat l'estudi amb projectes americans que demostren, a partir d'investigacions fetes a una major escala, que néixer per cesària comporta un risc afegit de cara a patir malalties com ara al·lèrgies.

Vist això **la hipòtesi podem dir que ha sigut acceptada** i s'observa una associació entre néixer per cesària i tenir més al·lèrgies.

La cinquena i última hipòtesi era que potser es pot reduir el possible l'impacte que la cesària sobre el sistema immunitari si s'unta els nadons amb líquid vaginal un cop finalitzada l'extracció del fetus. En el meu treball no es presenten evidències ni

teòriques ni pràctiques que permetin acceptar o rebutjar **aquesta teoria que quedarà com a possible línia d'investigació futura.**

Pel que fa als objectius establerts a l'inici del treball, no tots han pogut ser assolits.

El primer objectiu era conèixer la classificació dels microorganismes, en tractar-se d'una recerca en línia, **el propòsit s'ha pogut assolir satisfactòriament.** La informació es troba recopilada al llarg del primer apartat del marc teòric, on s'exposen les característiques de cada un dels dominis, superregens i regnes que formen el *Biont*, superdomini que engloba la totalitat de microorganismes.

El segon objectiu era estudiar quins són els éssers presents en la microbiota humana. A causa de la impossibilitat de realitzar la part pràctica de forma presencial en un laboratori, l'experiment que hagués permès assolir de forma pràctica aquest objectiu va haver de ser substituït. No obstant això, **de forma teòrica s'ha pogut complir l'objectiu** i conèixer a través d'una recerca en línia (recopilada dins l'apartat 2 del marc teòric en el subapartat 2.4) quins són aquells éssers més presents en la microbiota humana.

El tercer objectiu era cercar què són les al·lèrgies i com s'adquireixen. Partint de la lectura de revistes mèdiques i recerques en línia, s'ha pogut realitzar un posterior buidatge presentat en l'apartat quatre del marc teòric que ha permès **assolir l'objectiu.**

El quart objectiu era investigar quins són els microorganismes que durant el part passen de mare a fill. Altra vegada, a causa de la pandèmia de la covid-19 que ha impossibilitat la realització de la investigació pràctica, **no s'ha assolit el propòsit.**

El darrer i gran objectiu del treball era veure si realment s'observa una relació cesària-al·lèrgies en els nens/es menors de cinc anys de Banyoles. Després de la realització del marc pràctic, es pot dir que **s'ha assolit el principal objectiu del treball** i s'ha aconseguit explicar i demostrar la relació cesària - al·lèrgies. Principalment la informació que demostra la relació es troba en l'apartat dos del marc pràctic. Es tracta

d'un estudi estadístic de la freqüència de cesàries dins la totalitat d'al·lèrgics menors de cinc anys de Banyoles. També, per tal de reforçar el resultat obtingut, es presenten estudis americans demostrant i acceptant la mateixa teoria.

Un cop acabat tot el treball, puc afirmar que tot i les dificultats produïdes arran de la pandèmia de la covid-19, s'han aconseguit demostrar i acceptar la major part de les hipòtesis i s'han assolit bastants dels objectius. Això demostra que tot i les modificacions que s'han hagut de fer en la part pràctica, la metodologia ha funcionat correctament. No obstant això, el treball pot quedar subjecte a possibles línies d'evolució futures com ara, la recerca de mètodes per combatre els efectes de la cesària sobre el sistema immunitari, que permetrien acabar d'assolir els objectius en la seva totalitat.

WEBGRAFIA

Aagaard, K., Stewart, C., Chu, D. (2016). *Una destinatio, viae diversae* EMBO reports 17(12), (p.1679 - 1684). doi: <https://dx.doi.org/10.15252/embr.201643483>;

Archaea. (2020, 11 de abril). *Wikipedia, La enciclopedia libre*. Recuperat 8 d'abril de 2020 de <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Archaea&oldid=125084147>.

Ariadna Domingo Mur.(s.d.). *Prepara't per la selectivitat de Biologia*. [Consulta: 7 de juliol de 2020]. <https://selectivitatbiologia.weebly.com/immunologia.html>

Cesària. (2019, 24 de desembre). *Viquipèdia, l'Enciclopèdia Lliure*. Recuperat 11 d'abril de 2020 de <https://ca.wikipedia.org/w/index.php?title=Ces%C3%A0ria&oldid=22499917>.

Drell, T., Štšepetova, J., Simm, J., Rull, K., Aleksejeva, A., Antson, A., Tillmann, V., Metsis, M., Sepp, E., Salumets, A., Mändar, R. (2017). *The Influence of Different Maternal Microbial Communities on the Development of Infant Gut and Oral Microbiota* Scientific Reports 7(1), 17. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09278-y>;

Eubacteris. (2020, 11 d'abril). *Viquipèdia, l'Enciclopèdia Lliure*. Recuperat 8 d'abril de 2020 de <https://ca.wikipedia.org/w/index.php?title=Eubacteris&oldid=23152980>.

Eucariotes. (2020, 11 d'abril). *Viquipèdia, l'Enciclopèdia Lliure*. Recuperat 9 d'abril de 2020 de <https://ca.wikipedia.org/w/index.php?title=Eucariotes&oldid=23152996>.

Magnus, M. C., Håberg, S. E., Stigum, H., Nafstad, P., London, S. J., Vangen, S., & Nystad, W. (2011). Delivery by Cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders: the Norwegian mother and child cohort study. *American journal of epidemiology*, 174(11), 1275-1285. 10.1093/aje/kwr242

Margolles, A., Sinderen, D., Ventura, M. (2017). *The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota*

Treball de part. (2020, 10 de febrer). *Viquipèdia, l'Enciclopèdia Lliure*. Data de consulta: 20:00, febrer 10, 2020 de

https://ca.wikipedia.org/w/index.php?title=Treball_de_part&oldid=22732578.

Medicina lliure. (s. d.). Recuperat de

<https://www.medicinallliure.com/ca/tipus-dal-lergies-i-els-seus-simptomes/>

Microbiology and Molecular Biology Reviews 81(4), e00036-17.

<https://dx.doi.org/10.1128/mubr.00036-17>;

Microbiota normal. (2020, 5 de abril). *Wikipedia, La enciclopedia libre*. Recuperat 11 d'abril de 2020 de https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiota_normal&oldid=124876808.

Microorganismo. (2020, 17 de marzo). *Wikipedia, La enciclopedia libre*. Recuperat 4 d'abril de 2020 de <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Microorganismo&oldid=124319118>.

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Palacio, S., Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G., Rodriguez, J., Bode, L., Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., Sinderen, D., Ventura, M. (2017). *The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota* *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 81(4), e00036-17. <https://dx.doi.org/10.1128/membr.00036-17>;

Mitselou, N., Hallberg, J., Stephansson, O., Almqvist, C., Melén, E., & Ludvigsson, J. F. (2018). Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 142(5), 1510-1514. 10.1016/j.jaci.2018.06.044

Oonagh, E.Keag. i Jane, E.Norman i Sarah J.Stock. (2018). Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *Plos medicine*. doi: [10.1371/journal.pmed.1002494](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002494)

Procediment per a l'obtenció de sang per punció venosa. (Setembre 2003). [Consulta: 7 de juliol de 2020]. http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/protocols/procediments_puncio_venosa.pdf

Shao, Y., Forster, S., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., Kumar, N., Stares, M., Rodger, A., Brocklehurst, P., Field, N., Lawley, T. (2019). *Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth* *Nature* 107(), 1 - 5. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>;

Sistema inmunitario. (2020, 26 de junio). *Wikipedia, La enciclopedia libre*. Fecha de consulta: 16:06, agosto 5, 2020 desde https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Sistema_inmunitario&oldid=127260285.

Tollånes, M. C., Moster, D., Daltveit, A. K., & Irgens, L. M. (2008). Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *The Journal of pediatrics*, 153(1), 112-116. 10.1016/j.jpeds.2008.01.029

Virus. (2020, 5 d'abril). *Viquipèdia, l'Enciclopèdia Lliure*. Recuperat el 6 d'abril de 2020 de <https://ca.wikipedia.org/w/index.php?title=Virus&oldid=23109868>.

Elecsys IgE II

| REF | | SYSTEM |
|--------------|-----|--|
| 04827031 190 | 100 | MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602 |

Español

Información del sistema

Analizador **cobas e 411**: número de test 630
 Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**: código de aplicación 116

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la inmunoglobulina E en suero y plasma humanos.

La determinación de la IgE total se emplea como ayuda en el diagnóstico de las alergias.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y **cobas e**.

Características

La inmunoglobulina E (IgE) juega un papel importante en la protección inmunológica frente a infecciones parasitarias y alergias (hipersensibilidad de tipo 1). La hipersensibilidad de tipo 1 está caracterizada por la manifestación de reacciones alérgicas inmediatamente después de la re-exposición a un antígeno que desencadena una alergia (alérgeno) como los antígenos encontrados en enfermedades por atopía (p. ej. asma alérgico), venenos de insectos o látex y en algunas alergias alimentarias. Cuando se produce el contacto, el alérgeno se une a los mastocitos tisulares sensibilizados o a las células basófilas de la sangre provocando que las IgE se entrecrucen en la membrana celular. Esto lleva a una desgranulación celular y a la liberación de mediadores de inflamación (p. ej. la histamina, la serotonina, los mediadores de lípidos, las proteasas y las citoquinas) provocando síntomas característicos de la hipersensibilidad de tipo 1, es decir una respuesta inmune exagerada frente a antígenos exógenos como polen, ácaros de polvo y ciertos alimentos.^{1,2,3,4,5}

Normalmente, la concentración de IgE en suero es muy baja dado que las IgE son los anticuerpos menos abundantes en suero (0.05 % de la concentración de IgG). La concentración de IgE depende de la edad, de ahí que los valores de inmunoglobulina más bajos se registren en neonatos. La concentración de IgE aumenta poco a poco hasta estabilizarse a los 5-7 años de edad. Sin embargo, dentro de grupos de la misma edad, los valores de IgE pueden fluctuar fuertemente.^{1,6}

Los pacientes con afecciones alérgicas tales como la fiebre del heno, la bronquitis atópica y la dermatitis presentan elevadas concentraciones de IgE.⁴ Sin embargo, valores normales de IgE no significan que se pueda excluir una enfermedad alérgica. Por ello, la determinación cuantitativa de la concentración sérica de IgE para la diferenciación clínica entre una afección atópica (es decir la predisposición a una reacción excesiva de IgE) y una no atópica (no inducida por IgE) sirve únicamente si se la evalúa junto con otros exámenes clínicos.^{1,6,7}

También pueden aparecer elevadas concentraciones séricas de IgE en afecciones no alérgicas tales como los síndromes de inmunodeficiencia congénita, la infección por HIV, la enfermedad de injerto contra huésped, quemaduras severas y enfermedades parasitarias.⁴

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: La IgE de 10 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado específico anti-IgE y un anticuerpo monoclonal específico anti-IgE marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como IGE II.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:
 Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpo anti-IgE-biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:
 Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-IgE (ratón) 2.5 mg/L; tampón fosfato 85 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-IgE-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 10 mL:
 Anticuerpo monoclonal anti-IgE (ratón) marcado con un complejo de rutenio 5.5 mg/L; tampón fosfato 85 mmol/L, pH 6.5; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro. Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos. Elimine los residuos según las normas locales vigentes. Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

| Estabilidad: | |
|---------------------------|--------------------------------------|
| sin abrir, a 2-8 °C | hasta la fecha de caducidad indicada |
| una vez abierto, a 2-8 °C | 12 semanas |
| en los analizadores | 8 semanas |

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA tripotásico y citrato sódico. Si se utiliza citrato sódico como anticoagulante, corregir los resultados en + 10 %.

Criterio: recuperación dentro de 90-110 % del valor sérico o bien, la pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de $\pm 2x$ de la sensibilidad analítica (LID) + coeficiente de correlación > 0.95 .

El plasma tratado con fluoruro de sodio/oxalato potásico proporciona valores inferiores en unos 18 % respecto de los obtenidos en suero.

Estabilidad: 7 días a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C (± 5 °C).⁸ Las muestras pueden congelarse 5 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 11930427122, IgE CalSet, 4 x 1.0 mL
- [REF] 11731416190, PreciControl Universal para 4 x 3.0 mL
- [REF] 11731416160, PreciControl Universal para 4 x 3.0 mL (para los EE.UU.)
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente para muestras o
- [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador MODULAR ANALYTICS E170 o analizador **cobas e**

Accesorios para el analizador **cobas e** 411:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- [REF] 11933159001, Adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 y **cobas e** 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de su uso

- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y tras cambio de reactivos

- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos

- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos

- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Material adicional para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema
- [REF] 11298500160, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema (para los EE.UU.)

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente (excepto en el analizador **cobas e** 602).

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido calibrado frente al segundo estándar de referencia IRP 75/502 de la OMS.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (al emplear el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Universal.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en UI/mL o ng/mL).

Factores de conversión: UI/mL x 2.40 = ng/mL
ng/mL x 0.42 = UI/mL

Limitaciones del análisis - interferencias

El test no está afectado por ictericia (bilirrubina < 633 µmol/L o < 37 mg/dL), hemólisis (Hb < 0.062 mmol/L o < 0.1 g/dL; no analizar muestras evidentemente hemolizadas), lipemia (triglicéridos < 30.8 mmol/L o < 2200 mg/dL) ni biotina (< 409 nmol/L o < 100 ng/mL).

Criterio: recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se han observado interferencias por factores reumatoideos hasta una concentración de 6000 UI/mL (comparación de método: test Elecsys IgE y un test de comparación comercial IgE en 50 muestras).

No se ha registrado el efecto prozona (high dose hook) con concentraciones de IgE de hasta 50000 UI/mL (120000 ng/mL).

Se analizaron in vitro 37 fármacos de uso extendido. Dado que se observaron interferencias en muestras de pacientes tratados con Xolair (omalizumab), no deben analizarse las muestras de pacientes bajo terapia con Xolair o fármacos similares que contengan anticuerpos anti-IgE.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

0.100-2500 UI/mL o 0.240-6000 ng/mL (definido por el límite inferior de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 0.100 UI/mL o bien < 0.240 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 2500 UI/mL o bien > 6000 ng/mL (diluídos por el factor 20 respectivamente hasta 50000 UI/mL o bien 120000 ng/mL).

Límites inferiores de medición

Límite inferior de detección del test

Límite inferior de detección: 0.100 UI/mL (0.240 ng/mL)

El límite de detección inferior equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a 2 desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (calibrador máster, estándar 1 + 2 DE, estudio de repetibilidad, n = 21).

Dilución

Las muestras con concentraciones de IgE superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución a 1:20 (automáticamente por los analizadores o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe ser > 125 UI/mL (> 300 ng/mL).

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Valores teóricos

La concentración de IgE de los voluntarios sanos no atópicos depende mucho de la edad. Los valores más bajos se encuentran en neonatos. Los valores normales alcanzan el máximo en el grupo de edad de 9 a 13 años para reducirse finalmente en los adultos.^{9,10,11} Valores límite recomendados:¹¹

| Edad | UI/mL | ng/mL |
|---------------------------------------|-------|-------|
| Neonatos | 1.5 | 3.6 |
| Recién nacidos en el 1.er año de vida | 15 | 36 |
| Niños de 1-5 años de edad | 60 | 144 |
| Niños de 6-9 años de edad | 90 | 216 |
| Niños de 10-15 años de edad | 200 | 480 |
| Adultos | 100 | 240 |

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles en un protocolo modificado (EP5-A) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 veces por día durante 10 días (n = 60); repetibilidad en un analizador MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Se obtuvieron los siguientes resultados:

| Analizador cobas e 411 | | | | | |
|--------------------------------|-------|-------|---------------|-------|-----|
| Muestra | Media | | Repetibilidad | | |
| | | | DE | | CV |
| | UI/mL | ng/mL | UI/mL | ng/mL | % |
| Suero humano 1 | 32.7 | 78.5 | 1.3 | 3.12 | 4.1 |
| Suero humano 2 | 265 | 636 | 6.3 | 15.1 | 2.4 |
| Suero humano 3 | 1295 | 3108 | 34 | 81.6 | 2.6 |
| PreciControl U ^{b)} 1 | 82.3 | 198 | 1.6 | 3.84 | 2.0 |
| PreciControl U2 | 340 | 815 | 7.7 | 18.5 | 2.3 |

b) U = Universal

| Analizador cobas e 411 | | | | | |
|-------------------------------|-------|-------|----------------------|-------|-----|
| Muestra | Media | | Precisión intermedia | | |
| | | | DE | | CV |
| | UI/mL | ng/mL | UI/mL | ng/mL | % |
| Suero humano 1 | 32.7 | 78.5 | 1.7 | 4.1 | 5.1 |
| Suero humano 2 | 265 | 636 | 10 | 24 | 3.8 |
| Suero humano 3 | 1295 | 3108 | 50.4 | 121 | 3.9 |
| PreciControl U1 | 82.3 | 198 | 3.1 | 7.4 | 3.7 |
| PreciControl U2 | 340 | 815 | 13.4 | 32.2 | 4.0 |

| Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602 | | | | | |
|--|-------|-------|---------------|-------|-----|
| Muestra | Media | | Repetibilidad | | |
| | | | DE | | CV |
| | UI/mL | ng/mL | UI/mL | ng/mL | % |
| Suero humano 1 | 4.4 | 10.6 | 0.06 | 0.14 | 1.4 |
| Suero humano 2 | 261 | 628 | 1.92 | 4.61 | 0.7 |
| Suero humano 3 | 1018 | 2444 | 9.71 | 23.3 | 1.0 |
| PreciControl U1 | 78.1 | 188 | 0.49 | 1.18 | 0.6 |
| PreciControl U2 | 340 | 817 | 2.4 | 5.76 | 0.7 |

| Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602 | | | | | |
|--|-------|-------|----------------------|-------|-----|
| Muestra | Media | | Precisión intermedia | | |
| | | | DE | | CV |
| | UI/mL | ng/mL | UI/mL | ng/mL | % |
| Suero humano 1 | 30.2 | 72.5 | 0.83 | 1.99 | 2.7 |
| Suero humano 2 | 245 | 588 | 6.88 | 16.5 | 2.8 |
| Suero humano 3 | 1207 | 2899 | 41.3 | 99.1 | 3.4 |
| PreciControl U1 | 78.1 | 187 | 2.8 | 6.7 | 3.6 |
| PreciControl U2 | 328 | 787 | 11.5 | 27.6 | 3.6 |

Elecsys IgE II

Comparación de métodos

Una comparación efectuada entre las pruebas Elecsys IgE II (y) y Elecsys IgE (x) con muestras clínicas generó las siguientes correlaciones (UI/mL):

Número de muestras medidas: 72

| | |
|------------------------------|--------------------|
| Passing/Bablok ¹² | Regresión lineal |
| $y = 0.93x + 0.14$ | $y = 0.95x - 2.35$ |
| $r = 0.985$ | $r = 0.998$ |

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aproximadamente 3-1755 UI/mL (aproximadamente 7.2-4212 ng/mL).

Especificidad analítica

Los anticuerpos monoclonales empleados en el test son altamente específicos de la inmunoglobulina E.

No se detecta reactividad cruzada con las inmunoglobulinas G, A ni M.

Sensibilidad funcional

0.500 UI/mL (1.20 ng/mL)

La sensibilidad funcional es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación intermedio para la precisión < 20 %.

Referencias bibliográficas

- 1 Winter WE, Hardt NS, Fuhrman S. Immunoglobulin E: importance in parasitic infections and hypersensitivity responses. Arch Pathol Lab Med. 2000 Sep;124(9):1382-1385.
- 2 Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition, Chapter 376: Allergies, Anaphylaxis, and Systemic Mastocytosis. Link: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=79749806&bookid=1130&jumpsectionID=98729326&Resultclick=2> (last accessed on June 27, 2016).
- 3 Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. Annu Rev Immunol. 2003;21:579-628.
- 4 Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results; 1st Edition, Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 1998:774-785.
- 5 Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. Nat Rev Immunol 2014;14(4):247-259.
- 6 Homburger HA. The Laboratory Evaluation of Allergic Diseases: Part I: Measurement Methods for IgE Protein. Lab med 1991;22:780-782.
- 7 Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(4):392-395.
- 8 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, et al. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:16-17. ISBN 3-928865-22-6.
- 9 Kjellman NIM, Johansson SGO, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin All 1976;6:51-59.
- 10 Ringel KP, Dati F, Buchholz E. IgE-Normalwerte bei Kindern. Laboratoriumsblätter 1982;32:26-34.
- 11 Dati F, Ringel KP. Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults. Clin Chem 1982;28(7):1556.
- 12 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte <https://usdiagnostics.roche.com> para la definición de los símbolos usados).

| | |
|------------|--|
| CONTENT | Contenido del estuche |
| SYSTEM | Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos |
| REAGENT | Reactivo |
| CALIBRATOR | Calibrador |
| → | Volumen tras reconstitución o mezcla |
| GTIN | Número Global de Artículo Comercial |

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2017, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Distribuido en los EE.UU. por:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.

Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



ANNEX 2

From: Judit Artigas <jartigas@insbrugulat.cat>
Sent: Tuesday, September 1, 2020 3:03 PM
To: Maria Gloria Dominguez <mg.dominguez-bello@rutgers.edu>
Subject: Student

Dear Ms. Dominguez

My name is Judit Artigas and I am a 17 years old student from Catalonia. I am writing to ask for a little help. I am doing a research project titled, "The Influence of cesarean delivery on the immune system". In the practical part I conducted a study to see if in my city the allergic population under 5 years was born by cesarean delivery or by vaginal delivery. As a result, I got that the 54% of the child that was born by cesarean delivery suffer from allergies. And 48% of the children born by vaginal delivery suffer from allergies. So as a conclusion I can say that in my city the percentage of allergic people who were born by cesarean delivery is higher than that of the non-allergic population. But, and that is why I am writing to you, my little study it's not enough to accept my initial hypothesis (children born by cesarean delivery are more likely to suffer from allergies and therefore have an altered immune system). So I would like to ask you if it was there any way I can be able to read your project on the subject. I would be really grateful.

I look forward to hearing from you.

Yours faithfully,

Judit

● **Maria Gloria Dominguez**

ayer, 22:23



Re: Student

[Detalles](#)

Para: Judit Artigas, Cc: Noel Mueller

Dear Judit,
Thanks for writing. It is great to see 17 year old so engaged!
Ustedes son los científicos del futuro! 👍

Your question is very relevant, but you would need to do statistics to determine if the difference between the 48% versus the 54% are statistically significant. It will depend really on having enough sample size, and having relatively small variation (noise) within each group.

I am Ccing here my friend and colleague Noel, who answers a lot of epidemiology questions and is a world expert on the effects of C-section in human population studies. He can direct you to other studies that show that Cesarean birth increases the risk for allergies and asthma. Have a look to the studies below showing an effect. However, some other studies do not sho statistical differences in the risk. The best is to do a table of the study. N of subjects, % with allergy in each group, and statistical significance of the difference.

Best luck!
Gloria

DOI:<https://doi.org/10.1067/mai.2003.1610>

DOI:<https://doi.org/10.1093/aje/kwr242>

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.01.029>

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.044>

Maria Gloria Dominguez-Bello, Ph.D.

Henry Rutgers Professor of Microbiome and Health
Professor of Microbiology, and Anthropology
Director, NJ Institute for Food, Nutrition and Health (IFNH)
Fellow of the CIFAR program in Humans & the Microbiome

Rutgers, The State University of New Jersey
76 Lipman Dr, Room 333A
New Brunswick, NJ 08901-8525
email: mg.dominguez-bello@rutgers.edu

Cesarean Section and Risk of Severe Childhood Asthma: A Population-Based Cohort Study

METTE C. TOLLÅNES, MD, DAG MOSTER, MD, PHD, ANNE K. DALTVIT, PHD, AND LORENTZ M. IRGENS, MD, PHD

Objective To explore the possible association between delivery by cesarean section (CS) and later development of asthma.

Study design A population-based cohort study of 1,756,700 singletons reported to the Medical Birth Registry of Norway between 1967 and 1998, followed up to age 18 years or the year 2002. Exposure was the mode of delivery (spontaneous vaginal, instrumental vaginal, or CS, with planned and emergency CS separately from 1988 onward). Outcome was asthma registered in the National Insurance Scheme, which provides cash benefits to families of children with severe chronic illnesses. We used multivariate Cox proportional hazard models to examine associations between exposure and outcome.

Results The cumulative incidence of asthma was 4.0/1000. Children delivered by CS had a 52% increased risk of asthma compared with spontaneously vaginally delivered children (adjusted hazard ratio [HR] = 1.52; 95% confidence interval [CI] = 1.42 to 1.62). Between 1988 and 1998, planned and emergency CS was associated with a 42% (HR = 1.42; 95% CI = 1.25 to 1.61) and 59% (HR = 1.59; 95% CI = 1.44 to 1.75) increased risk of asthma, respectively.

Conclusion We found a moderately increased risk of asthma in the children delivered by CS. The possibly stronger association with emergency CS compared with planned CS could be worth pursuing to investigate possible causal mechanisms. (*J Pediatr* 2008;153:112-6)

Over the past decades, the prevalence of childhood asthma in westernized countries has increased,¹ in parallel with caesarean section (CS) rates. In Norway, the CS rate increased from 2% in 1967 to 15.4% in 2004.²

At least 2 biologically plausible hypotheses have been proposed to suggest a connection between CS and asthma. The first of these is an extension of the “hygiene hypothesis.” In CS delivery, the sterile infant is colonized by bacteria from the hospital environment and skin, not by maternal bacteria from the birth canal and perineum. Gut flora has a significant impact on stimulation and maturation of the infant’s immune system,³ and its composition varies according to mode of delivery.⁴ Thus, initial colonization with the “wrong” microbes possibly can have long-term adverse effects on the immune system, thereby triggering asthma and other atopic diseases. The second hypothesis states that because CS is associated with an increased risk of respiratory distress syndrome and transient tachypnea in newborns,⁵ and these neonatal conditions have been reported to be risk factors for preschool asthma,⁶ CS is related to the development of asthma.

Whether CS is associated with asthma has been widely debated in recent years, and the issue remains far from resolved. Several studies have reported a moderately increased risk of asthma in children delivered by CS,⁷⁻¹² whereas others have found no such association.¹³⁻¹⁷ With few exceptions, these studies were characterized by rather small study populations and short follow-up periods.

The present study was undertaken to evaluate associations between mode of delivery and later severe asthma. A record linkage between 4 national registers provided the basis for a large-scale national cohort study covering an extended time period.

METHODS

Established in 1967, the Medical Birth Registry of Norway (MBRN) is based on compulsory notification of all live births and stillbirths after 16 weeks of gestation.¹⁸ The

From the Section for Epidemiology and Medical Statistics, Department of Public Health and Primary Health Care, University of Bergen, Bergen, Norway (M.T., D.M., A.D., L.I.); Medical Birth Registry of Norway, Locus of Registry-Based Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway (M.T., D.M., A.D., L.I.); and Department of Pediatrics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway (D.M.).

This study was funded by the Research Council of Norway, which had no involvement in the authors’ work.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Submitted for publication May 14, 2007; last revision received Oct 19, 2007; accepted Jan 23, 2008.

Reprint requests: Mette C. Tollånes, MD, Department of Public Health and Primary Health Care, University of Bergen, Postboks 7804, N-5020 Bergen, Norway. E-mail mette.tollanes@sf.uib.no.

0022-3476/\$ - see front matter

Copyright © 2008 Mosby Inc. All rights reserved.

10.1016/j.jpeds.2008.01.029

| | | | |
|----|---------------------|------|----------------------------------|
| CI | Confidence interval | MBRN | Medical Birth Registry of Norway |
| CS | Cesarean section | NIS | National Insurance Scheme |
| HR | Hazard ratio | OR | Odds ratio |

MBRN contains data on mode of delivery (spontaneous vaginal, instrumental vaginal [forceps or vacuum extraction], or CS), year of birth, maternal age and marital status, birth order, maternal diagnoses, and infant gestational age, sex, and medical condition. The MBRN is routinely linked to the Central Population Registry, to obtain data on death dates.

From 1988 onward, data on type of CS (planned or emergency) were extracted from the birth notification form. All 4 of the following criteria had to be met for a CS to classify as planned: (1) an indication for CS identifiable before delivery (eg, narrow pelvis, previous CS), (2) onset of delivery marked as “provoked” opposed to “spontaneous,” (3) delivery recorded as CS, and (4) CS performed during regular working hours (ie, 7:00 AM to 5:00 PM). Consequently, the vast majority of attempted vaginal deliveries diverted to CS were classified as emergency CS.

Data on social security cash benefits received for asthma were obtained from the registry of the Norwegian National Insurance Scheme (NIS), which provides a basic benefit to any child in Norway with a chronic disease or disability involving significant long-term expenses, along with an attendance benefit if the child needs extra attendance or nursing. To qualify for the attendance benefit, the asthmatic condition must be moderate or severe, even after appropriate treatment has been initiated. The benefits are provided on the basis of a physician’s diagnosis, coded in the NIS registry in accordance with International Classification of Diseases codes (ICD9 code 493, and for new cases from December 1998 onward, ICD10 code J45), irrespective of family income. Data on maternal educational level were obtained from Statistics Norway Register of Education. The data were last updated in December 2002.

We initially had data on 1,869,380 children born between 1967 and 1998. We excluded children who died before age 1 year (37,438), children registered with any birth defect except congenital dislocation of the hip (42,386), and children in a multiple pregnancy (43,241), leaving records of 1,756,700 children for analysis.

We assessed the association between mode of delivery and asthma using Cox proportional hazard models in SPSS version 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Children were censored when they reached age 18 years, or in the year 2002. We tested the proportional hazards assumption for each covariate using graphical methods and found no marked deviations. We checked for interactions between the exposure and each of the covariates and again found none. Two-sided *P* values <.05 were considered statistically significant.

We used models in which mode of delivery was the exposure and any benefit received for asthma (ie, basic benefit, attendance benefit, or both) was considered the outcome. The first model compared CS and instrumental vaginal delivery with spontaneous vaginal delivery for children born between 1967 and 1998; the second model compared emergency CS, planned CS, and instrumental vaginal delivery with spontaneous vaginal delivery for children born between 1988 and 1998. Using background information on possible confound-

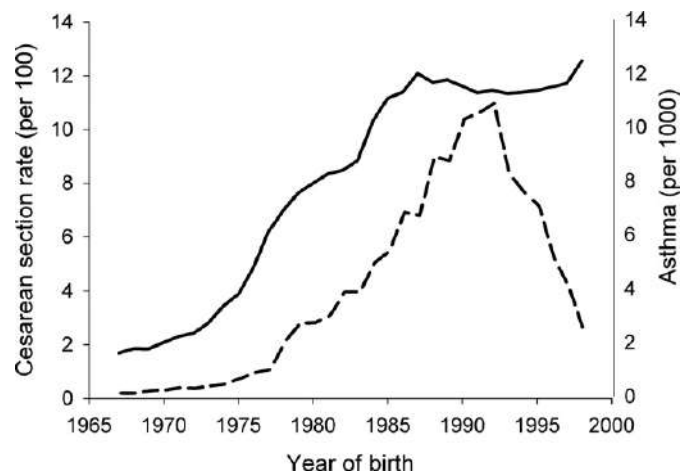


Figure. Incidence rates of CS (per 100) from the MBRN (solid line) and cumulative incidence rates of benefits for asthma (per 1000) from the NIS (dashed line) at age 18 years or in the year 2002, by year of birth, 1967 to 1998.

ers, we adjusted the analyses for the categorical variables maternal age (<25, 25 to 34, and 35+ years), birth order (1, 2+), record of maternal asthma (yes/no), maternal educational level (0 to 9 years, 10 to 12 years, and 13+ years), the child’s sex, and, in the first model, year of birth (1967 to 1971, 1972 to 1976, 1977 to 1981, 1982 to 1986, 1987 to 1992, and 1993 to 1998).

In an attempt to further reduce confounding, we separately analyzed the subset of children delivered by presumably healthy mothers (ie, with no record of any maternal diagnoses before or during pregnancy), age 20 to 39 years and married or cohabiting, a total of 1,033,187 children. Also, analyses were stratified according to gestational age (<37 weeks, 37 to 41 weeks, and 42+ weeks). In addition, a subgroup of CS deliveries, classified as planned, with a record of cephalopelvic disproportion and no record of premature rupture of membranes, was examined separately.

RESULTS

The rate of CS gradually increased from 1.7% in 1967 to a plateau of 11% to 12% between 1985 and 1998 (Figure). The cumulative incidence of asthma by year of birth increased until 1992. The subsequent observed decrease likely was due to the fact that many children born thereafter had not yet developed asthma or applied for benefits by 2002. The overall cumulative incidence of asthma (by age 18 or year 2002) was 4.0/1000.

The prevalence of asthma was 2.3% in the women who delivered by CS, 1.9% in those who had instrumental vaginal delivery, and 1.4% in those who had spontaneous vaginal delivery (Table I; available at www.jpeds.com).

Between 1967 and 1998, children born by CS had a 52% increased risk of asthma (hazard ratio [HR] = 1.52; 95% confidence interval [CI] = 1.42 to 1.62), and children born by instrumental vaginal delivery had a 19% increased risk (HR = 1.19; 95% CI = 1.08 to 1.31) compared with children born

Table II. Cumulative incidence and risk of asthma by mode of delivery: Singletons without birth defects born in Norway between 1967 and 1998, with follow-up until age 18 or December 2002

| Mode of delivery | Cumulative incidence of asthma | | HR for asthma (95% CI) | | |
|----------------------|--------------------------------|----------|------------------------|---------------------|---------------------|
| | n/N | Per 1000 | HR crude | HR adjusted* | HR adjusted† |
| Spontaneous vaginal | 5537/1,520,088 | 3.6 | | | |
| Instrumental vaginal | 493/99,877 | 4.9 | 1.39 (1.26 to 1.52) | 1.46 (1.33 to 1.61) | 1.19 (1.08 to 1.31) |
| CS | 1055/136,735 | 7.7 | 2.20 (2.06 to 2.35) | 2.17 (2.03 to 2.32) | 1.52 (1.42 to 1.62) |

*Adjusted for maternal age, birth order, maternal education, maternal asthma, and sex.

†Adjusted for maternal age, birth order, maternal education, maternal asthma, sex, and year of birth.

Table III. Cumulative incidence and risk of asthma by mode of delivery: Singletons without birth defects born in Norway between 1988 and 1998* with follow-up through December 2002

| Mode of delivery | Cumulative incidence of asthma | | HR of asthma (95% CI) | |
|----------------------|--------------------------------|----------|-----------------------|---------------------|
| | n/N | Per 1000 | HR crude | HR adjusted† |
| Spontaneous vaginal | 3696/505,150 | 7.3 | | |
| Instrumental vaginal | 306/44,102 | 6.9 | 0.95 (0.85 to 1.07) | 1.14 (1.01 to 1.28) |
| Planned CS | 264/26,016 | 10.1 | 1.39 (1.23 to 1.58) | 1.42 (1.25 to 1.61) |
| Emergency CS | 475/44,097 | 10.8 | 1.48 (1.34 to 1.63) | 1.59 (1.44 to 1.75) |

*Data on type of CS (planned vs emergency) were not available before 1988.

†Adjusted for maternal age, birth order, maternal education, maternal asthma, and sex.

through spontaneous vaginal delivery (Table II). Year of birth was the only important confounder; adjusting also for maternal age, birth order, maternal education, maternal asthma, and the child's sex did not substantially alter the HR. The risks were similar in the subset of children delivered by presumably healthy mothers.

Between 1988 and 1998, delivery by emergency CS was associated with a 59% increased risk of asthma (HR = 1.59; 95% CI = 1.44 to 1.75); delivery by planned CS, with a 42% increased risk of asthma (HR = 1.42; 95% CI = 1.25 to 1.61); and instrumental vaginal delivery, with a 14% increased risk of asthma (HR = 1.14; 95% CI = 1.01 to 1.28) (Table III). Excluding from the analyses all children with a record of rupture of membranes 6 hours or more before delivery did not change these results. Moreover, the risks were similar in the subset of children delivered by presumably healthy mothers (HR = 1.62; 95% CI = 1.37 to 1.92 for emergency CS and HR = 1.17; 95% CI = 0.89 to 1.54 for planned CS).

Children with a record of cephalopelvic disproportion delivered by planned CS had a 23% increased risk of asthma compared with children born by spontaneous vaginal delivery (HR = 1.23; 95% CI = 0.99 to 1.54).

Gestational Age Effects

There was a tendency toward a stronger effect of CS at decreasing gestational age. For instance, the overall HR of asthma (CS delivery vs spontaneous vaginal delivery) was 2.00 (95% CI = 1.33 to 3.01) in children born at gestational age <37 weeks, 1.37 (95% CI = 1.17 to 1.60) for children delivered at 37 to 41 weeks, and 1.13 (95% CI = 0.78 to 1.67)

for children delivered at 42+ weeks. The association was stronger for emergency CS than for planned CS in all gestational age groups (for emergency CS: HR = 1.81, 95% CI = 1.44 to 2.28 for preterm children; HR = 1.43, 95% CI = 1.25 to 1.64 for term children; and HR = 1.27, 95% CI = 0.94 to 1.71 for postterm children; for planned CS: HR = 1.74, 95% CI = 1.23 to 2.47 for preterm children; HR = 1.35, 95% CI = 1.16 to 1.57 for term children; and HR = 1.11, 95% CI = 0.57 to 2.14 for postterm children).

DISCUSSION

Between 1967 and 1998, children born by CS had a moderately increased risk and children born by instrumental vaginal delivery had a slightly increased risk of developing asthma. Between 1988 and 1998, this association apparently was stronger for emergency CS than for planned CS. The association also was consistently stronger for preterm children than for term children.

Important strengths of our study include the large, population-based cohort of children and the long follow-up period. The ability to study planned and emergency CS separately was lacking in most earlier studies. Several MBRN variables have been validated and found to be satisfactory,^{19,20} as have NIS variables,²¹ indicating reliable data on both exposure and outcome.

One weakness of our study is the lack of data on other possible risk factors for asthma. Less breast-feeding has been observed after CS,²² but a recent review found no convincing evidence that breast-feeding provides primary prevention of

childhood asthma.²³ Thus, breast-feeding is not likely to be an important confounder.

Parental smoking is an established risk factor for asthma, and a recent Norwegian study found a tendency toward an increased risk of emergency CS in mothers who smoke.²⁴ Some studies in which smoking habits were adjusted for found no association between CS and asthma,¹⁵⁻¹⁷ whereas others in which smoking habits were not adjusted for did find an association.^{8,11} This is not a consistent finding, however; some studies that adjusted for smoking habits still found an association.¹⁰ In any case, smoking habits may confound our results.

We cannot rule out underreporting of maternal asthma to the MBRN. The prevalence among mothers increased from 0.2% in 1967 to just under 3% in the 1990s. This figure is low, and underreporting could contribute to residual confounding, because women with asthma have a greater risk of CS delivery²⁵ and their offspring have a higher risk of developing asthma.

The cumulative incidence of childhood asthma in the NIS registry for children born between 1967 and 1998, was 4.0/1000. By year of birth, it increased from 0.1/1000 for children born in 1967 to a peak of 10.9/1000 for those born in 1992. These figures are much lower than those reported in prevalence studies in Norway based on questionnaires and self-reporting (ranging from 25/1000 in the 1970s to 100/1000 in the 1990s).²⁶ Because only a small percentage of children suffering from asthma received cash benefits, the question of how they were selected arises. We believe that our cases are true cases of asthma of a certain degree of severity, because (1) all subjects in the NIS registry are physician-diagnosed, and (2) according to the criteria of the NIS, the asthmatic condition must be of a certain degree of severity for a family to qualify for a cash benefit. Some studies have implied that along with degree of severity, both socioeconomic²⁷ and geographic²⁸ factors may influence the rate of application for cash benefits. Although the associations we found between CS and asthma were generally the same in all geographic regions and within all educational groups, we cannot exclude the possibility that these factors may have biased our results.

Several recent studies have attempted to evaluate the association between mode of delivery and asthma. Some, which did not adjust for smoking habits, found odds ratios (ORs) in the range of 1.2 to 1.3;^{8,11} others that adjusted for maternal smoking habits found no significant associations.¹⁵⁻¹⁷ One study excluded any child whose mother had a record of previous or perinatal morbidity;⁹ their OR of 1.3 is similar to our finding in this group. We did not reproduce the finding of Renz-Polster et al¹⁰ of an association between CS and asthma only in girls; unlike Debly et al,¹² neither did we find this association only in children born preterm, although the association was stronger at lower gestational age.

We found that CS was associated with a moderately increased risk of asthma, consistent with many previous studies.⁷⁻¹¹ The association was apparently stronger for emergency

CS than for planned CS, both overall in all strata of gestational age and particularly in the subgroup of “healthy mothers.” According to our definition of planned CS versus emergency CS, it is likely that some planned CSs were performed after rupture of membranes, when the child had been exposed to the mother’s microbial flora; however, a larger proportion of children born by emergency CS would have experienced this. Thus, if CS caused asthma through the child’s lack of exposure to maternal microbial flora (the hygiene hypothesis), then we would expect planned CS to have a stronger effect than emergency CS. Alternatively, if CS caused asthma through mechanisms associated with respiratory morbidity in newborns, then planned CS should still have a stronger effect than emergency CS, because the process of labor reduces the risk of neonatal respiratory problems.²⁹ Either way, the effect of planned CS should be stronger than the effect of emergency CS—the opposite of what we observed.

In an attempt to examine children with a minimal risk of having been exposed to maternal microbial flora, we separately evaluated those children with a record of cephalopelvic disproportion and no record of premature rupture of membranes delivered by planned CS. Their point estimate of a 23% increased risk of asthma is lower than that of all children born by planned CS (42%) and those born by emergency CS (59%), further supporting the unexpected finding that emergency CS seemed to have a stronger effect than planned CS.

Instrumental vaginal delivery was associated with a slightly increased risk of asthma. Although these children were exposed to the maternal microbial flora, they could be at increased risk for respiratory distress due to asphyxia and its treatment. Thus, this finding supports the respiratory distress hypothesis, but does not exclude the hygiene hypothesis.

In conclusion, in our large population-based cohort study of 1.7 million children, we confirmed a moderate association between CS and severe asthma, consistent with many previous studies. Because asthma constitutes an important and increasing disease burden in children today, and the rate of CS continues to rise, further exploration of the reasons for this association, as well as the possible different effects of planned CS and emergency CS, is important.

The authors thank Roy M. Nilsen and Tone I. Nordtveit for valuable comments on earlier versions of this manuscript.

REFERENCES

1. Ninan TK, Russell G. The changing picture of childhood asthma. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:71-8.
2. Medical Birth Registry of Norway. Available at <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>. Accessed October 15, 2007.
3. Kalliomäki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:15-20.
4. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven-year-old children. *Gut* 2004;53:1388-9.
5. Kolås T, Saugstad O, Daltveit A, Nilsen S, Oian P. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1538-43.

6. Smith GCS, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:956-60.
7. Xu B, Pekkanen J, Järvelin MR. Obstetric complications and asthma in childhood. *J Asthma* 2000;37:589-94.
8. Kero J, Gissler M, Grönlund M-M, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma: is there a connection? *Pediatr Res* 2002;52:6-11.
9. Håkansson S, Källén K. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:757-64.
10. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1466-72.
11. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:51-6.
12. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, Critchlow CW. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:228-33.
13. Bernsen RMD, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1135-40.
14. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:510-6.
15. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:867-73.
16. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:800-2.
17. Maitra A, Sherriff A, Strachan D, Henderson J. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1349-55.
18. Irgens L. The Medical Birth Registry of Norway: epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:435-9.
19. Borthen I, Lossius P, Skjaerven R, Bergsjø P. Changes in frequency and indications for cesarean section in Norway 1967-1984. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:589-93.
20. Rasmussen S, Albrechtsen S, Irgens LM, Dalaker K, Maartmann-Moe H, Vlatkovic L, et al. Unexplained antepartum fetal death in Norway, 1985-97: diagnostic validation and some epidemiologic aspects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:109-15.
21. Moster D, Lie TR, Irgens ML, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: a population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001;138:798-803.
22. Theofiliannakou M, Skouroliaou M, Gounaris A, Panagiotakos D, Markantonis SL. Breast-feeding in Athens, Greece: factors associated with its initiation and duration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:379-84.
23. Chan-Yeung M, Becker A. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:146-51.
24. Clausen T, Øyen N, Henriksen T. Pregnancy complications by overweight and residential area: a prospective study of an urban Norwegian cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:526-33.
25. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:90-6.
26. Carlsen KH. Asthma: a condition of our time, a condition in change? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:836-40.
27. Finnvold JE. Access to specialized health care for asthmatic children in Norway: the significance of parents' educational background and social network. *Soc Sci Med* 2006;63:1316-27.
28. Bjerkedal T, Thune O. Basic and attendance benefits to children: extent and medical causes. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994;114:1941-5 [in Norwegian].
29. Gerten KA, Coonrod DV, Bay RC, Chambliss LR. Cesarean delivery and respiratory distress syndrome: does labor make a difference? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1061-4.

Table I. Characteristics of births of singletons without birth defects by mode of delivery. Norway, 1967 to 1998

| | Year of birth 1967 to 1998 | | | Year of birth 1988 to 1998 | | | |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|
| | Spontaneous vaginal delivery | Instrumental vaginal delivery | CS | Spontaneous vaginal delivery | Instrumental vaginal delivery | Planned CS | Emergency CS |
| Number of births | 1,520,088 (86.5%) | 99,877 (5.7%) | 136,735 (7.8%) | 505,150 (81.3%) | 44,102 (7.1%) | 26,016 (4.2%) | 44,097 (7.1%) |
| Maternal age, % | | | | | | | |
| <25 years | 37.8 | 38.5 | 26.7 | 26.5 | 29.1 | 14.5 | 24.3 |
| 25 to 34 years | 54.3 | 54.4 | 58.3 | 63.6 | 61.8 | 63.9 | 61.8 |
| 35+ years | 7.9 | 7.0 | 15.0 | 10.0 | 9.1 | 21.6 | 13.9 |
| Birth order, % | | | | | | | |
| 1 | 38.1 | 80.0 | 48.6 | 37.5 | 78.3 | 30.6 | 56.2 |
| 2+ | 61.5 | 19.5 | 50.9 | 61.8 | 21.0 | 68.9 | 43.1 |
| Unknown | 0.4 | 0.6 | 0.5 | 0.7 | 0.8 | 0.5 | 0.7 |
| Maternal education, % | | | | | | | |
| <10 years | 17.1 | 11.1 | 12.5 | 8.2 | 6.4 | 8.6 | 8.8 |
| 10 to 12 years | 53.5 | 52.7 | 53.3 | 54.6 | 53.1 | 53.0 | 55.2 |
| 13+ years | 25.7 | 32.3 | 30.1 | 33.6 | 36.8 | 35.1 | 32.2 |
| Unknown | 3.8 | 3.9 | 4.0 | 3.6 | 3.7 | 3.2 | 3.7 |
| Married/cohabiting, % | 89.6 | 86.6 | 88.7 | 91.0 | 89.7 | 93.0 | 90.3 |
| Maternal asthma, % | 1.4 | 1.9 | 2.3 | 2.3 | 2.6 | 3.0 | 3.0 |
| Gestational age, % | | | | | | | |
| <37 months | 3.8 | 2.6 | 12.4 | 3.7 | 2.6 | 8.8 | 15.8 |
| 37 to 41 months | 76.5 | 71.3 | 66.4 | 75.0 | 70.6 | 76.6 | 58.4 |
| 42+ months | 12.7 | 18.7 | 11.9 | 11.8 | 17.6 | 4.8 | 14.6 |
| Unknown | 7.0 | 7.4 | 9.3 | 9.5 | 9.2 | 9.8 | 11.2 |
| Male sex, % | 50.5 | 57.9 | 53.4 | 50.3 | 57.6 | 51.5 | 54.7 |