

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA I MEDICINA
PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

TESI DOCTORAL

**COLONITZACIÓ NEONATAL PER *Ureaplasma urealyticum* I DISPLÀSIA
BRONCOPULMONAR EN NOUNATS PRETERME AMB PES EN NÉIXER
INFERIOR A 1500 GRAMS**

Autor: JOSEP PERAPOCH LÓPEZ

Director: ALFRED GALLART CATALÀ

Barcelona 2004

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA I MEDICINA
PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA

TESI DOCTORAL

**COLONITZACIÓ NEONATAL PER *Ureaplasma urealyticum* I DISPLÀSIA
BRONCOPULMONAR EN NOUNATS PRETERME AMB PES EN NÉIXER
INFERIOR A 1500 GRAMS**

Autor: JOSEP PERAPOCH LÓPEZ

Director: ALFRED GALLART CATALÀ

Barcelona 2004

A Glòria, Marçal i Marta

Als meus pares

AGRAÏMENTS

Al Professor Alfred Gallart, per la seva confiança

A Salvador Salcedo, mestre i amic, pel seu mestratge

A Rosa Bartolomé, per la seva meticulositat

A Eduard Hermosilla, pel seu ajut

A Xavier Lucaya, pel seu coneixement

A Anna Fina, per la seva paciència

A Nelly, Carmen, Jordi, Paco, Fèlix i amb nostàlgia, a Gregorio, i també a Esther, Cristina, Marta, M^a Angeles, Carmen, Cristina, Joan, Peio, César, Nacho, per la seva camaraderia

A totes les infermeres i auxiliars del servei de neonatologia, per la seva dedicació mai prou recompensada

A totes i a tots ells, per la seva amistat

ABREVIACIONS

C5a – Factor 5 del complement activat
CPAP – Pressió positiva contínua de la via aèria
DBP – Displàsia broncopulmonar
EFG – Factor de creixement epitelial
EGB – Estreptococ del grup B
MMH – Malaltia de la membrana hialina
ICAM-1 – Molècula d'adhesió intercel·lular-1
IL-6 – Interleucina 6
IL-8 – Interleucina 8
IL-10 – Interleucina 10
IPPV – Ventilació amb pressió positiva intermitent
M hominis – *Mycoplasma hominis*
mRNA – RNA missatger
PaCO₂ – Pressió arterial de diòxid de carboni
PaO₂ – Pressió arterial d'oxigen
PCA – Persistència del conducte arterial
PCR – Reacció de la polimerasa en cadena
NNMBP – Nounat de molt baix pes
RR – Risc relatiu
SDR – Síndrome de destret respiratori
TGF- β – Factor transformador del creixement- β
TNF- α – Factor de necrosi tumoral- α
UCINN – Unitat de vigilància intensiva neonatal
U urealyticum – *Ureaplasma urealyticum*
VEGF – Factor de creixement de l'endoteli vascular
VRS – Virus respiratori sincitial

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	3
2. LA DISPLÀSIA BRONCOPULMONAR	7
2.1. Definició	8
2.2. Epidemiologia i classificació	11
2.3. Etiopatogènia	14
2.3.1. Immaduresa pulmonar	15
2.3.2. Mecanismes que inicien la lesió pulmonar	16
2.3.2.1. Trauma mecànic	16
2.3.2.2. L'oxigen	17
2.3.2.3. La infecció	18
2.3.2.4. Altres factors	19
2.3.2.4.1. PCA	19
2.3.2.4.2. Història familiar d'atòpia	20
2.3.2.4.3. Nutrició i DBP	20
2.3.3. El paper dels mecanismes inflamatoris i de reparació	21
2.3.3.1. Els mecanismes inflamatoris	21
2.3.3.2. Fase de reparació	23
2.4. Evolució respiratòria de la DBP	26
3. DBP I INFECCIÓ PER MYCOPLASMES	28
3.1. MYCOPLASMES en patologia perinatal	29
3.2. <i>U urealyticum</i> , <i>M hominis</i> i DBP	30
3.2.1. Mecanismes d'actuació	34
4. DISSENY DE L'ESTUDI	37
4.1. Objectius	38
4.2. Població	39
4.3. Metodologia	41
4.3.1. Investigació de la colonització per <i>U urealyticum</i>	41
4.3.2. Variables de l'estudi, recollida de dades	42
4.3.2.1. Variables prenatales	43
4.3.2.2. Variables en néixer	45
4.3.2.3. Variables intermèdies	46

4.3.2.4. Variables a l'alta	49
4.3.2.5. Presència d'algun cultiu positiu	50
4.3.2.6. DBP	51
4.3.3. Anàlisi estadística	52
5. RESULTATS	53
5.1. Població general	54
5.2. Població estudiada	55
5.3. Comparació entre el grup amb DBP i el grup sense DBP	60
5.4. Comparació entre forma típica i atípica de DBP	64
5.5. Comparació entre forma típica i atípica de DBP. Regressió logística	67
5.5.1. DBP típica	68
5.5.2. DBP atípica	69
6. DISCUSSIÓ	71
6.1. Característiques de la població	72
6.2. La DBP típica i atípica	74
6.3. <i>U urealyticum</i> i DBP atípica	78
7. CONCLUSIONS	80
8. ANNEXOS	82
8.1. ANNEX 1.	83
8.2. ANNEX 2.	99
8.3. ANNEX 3.	104
9. BIBLIOGRAFIA	109

1. INTRODUCCIÓ

La displàsia broncopulmonar és una malaltia que va ser descrita per Northway i cols el 1967¹ com una patologia pulmonar crònica desenvolupada en el nouat preterme afectat de la malaltia de la membrana hialina després d'haver rebut tractament amb oxigenoteràpia i ventilació mecànica. Uns anys abans, el 1960, la Dra. Wilson i el Dr. Mikity havien descrit una malaltia pulmonar crònica en nounats preterme que no presentaven l'antecedent de pneumopatia aguda neonatal greu².

Des del moment que es van realitzar aquestes descripcions inicials ha variat molt la patologia respiratòria neonatal, degut fonamentalment als avanços en la prevenció i en el tractament de la MMH mitjançant l'administració prenatal de corticoides a la gestant i l'administració postnatal de surfactant, al mateix temps que ha augmentat la supervivència de pacients amb pulmons més i més immadurs. Paral·lelament ha canviat el concepte de DBP, descrivint-se noves formes de malaltia pulmonar crònica en nounats a terme i en nounats preterme no afectes de MMH.

A hores d'ara, la DBP clàssica, entesa com aquella que està precedida per una MMH i que coincideix amb la descripció inicial s'observa únicament en una petita part dels nens afectes de patologia respiratòria neonatal crònica^{3,4,5}. Actualment el terme DBP sol utilitzar-se amb un significat més ampli que el de la seva descripció inicial i en general s'equipara a un altre terme que apareix freqüentment en la literatura que és "malaltia pulmonar crònica de la prematuritat" (chronic lung disease of prematurity), i en aquest sentit ho utilitzarem durant tota l'exposició.

La DBP suposa una important causa de morbiditat per als nounats afectats. L'estada hospitalària és superior a la dels nounats no afectats. Des del punt de vista respiratori presentaran un nombre més gran de reingressos hospitalaris i episodis de sobreinfecció pulmonar, bronquiolitis i hiperreactivitat bronquial durant els primers anys de vida^{6,7}, i en ells s'observen alteracions funcionals respiratòries tant a curt com a llarg termini^{8,9}. La possibilitat d'afectació hemodinàmica ve dominada pel desenvolupament d'una hipertensió pulmonar i el risc de cor pulmonale¹⁰. El creixement sol veure's afectat per una sèrie de raons no totalment conegudes, entre elles el desfasament existent entre l'increment de necessitats que suposa el major esforç respiratori i les limitacions en l'aportació calòrica imposades per la necessitat freqüent d'una restricció de líquids¹¹. S'han descrit així mateix alteracions neurosensorials i del desenvolupament associades a la DBP¹². Encara que és difícil separar la implicació de la pròpia DBP de la resta d'alteracions perinatals que solen presentar aquests pacients (prematuritat, infecció perinatal, hemorràgia peri/intraventricular, leucomalàcia periventricular, etc.), un treball recent demostra la relació entre DBP i un pitjor

pronòstic cognitiu i acadèmic en els nens afectats el ser valorats a l'edat de vuit anys¹³.

La DBP és una malaltia heterogènia, tant en la seva etiologia^{14,15,16} com en el seu desenvolupament¹⁷, encara que els pacients presenten en comú, en major o menor grau, una reacció inflamatòria pulmonar que se segueix (i coincideix parcialment en el temps) d'un procés de reparació que en ocasions condueix als canvis patològics observats en els pacients afectats de DBP^{18,19,20}. En els pacients més immadurs, a aquest procés d'inflamació/fibrosi s'afegeix (i en ocasions és la característica fonamental) una detenció del desenvolupament pulmonar normal^{21,22}. Per tant, en el desenvolupament final de la malaltia influirà no sols el mecanisme lesional inicial sinó també la resposta inflamatòria i reparadora del propi individu i el grau de maduresa pulmonar en el moment en què es produeix l'insult. Això explica en part la gran varietat de formes clíniques, evolutives i anatomopatològiques que s'observen.

Des de fa anys s'han assajat múltiples tractaments²³ que no han aconseguit reduir clarament la gravetat o les complicacions^{24,25} de la DBP. Atès que els tractaments efectuats un cop establerta la malaltia no són capaços d'eradicar-la ni d'evitar les seves complicacions, el millor abordatge per reduir la DBP és actuar directament sobre les seves causes²⁶. En aquest sentit la prevenció de la prematuritat evitaria la major part de casos de DBP. Inversament a allò que s'ha desitjat, en els últims anys hem assistit a un increment del nombre de nounats preterme que són ingressats en les nostres unitats, especialment a costa d'un increment dels més immadurs.

Entre altres mecanismes que poden conduir a una DBP sembla jugar un paper important la infecció, tant la infecció perinatal com la infecció nosocomial²⁷. Es creu que la infecció actua com a gallet del procés inflamatori pulmonar. Per això, el millor coneixement de la relació entre infecció i DBP pot ser una eina que ajudi a reduir l'impacte de la malaltia sobre la població de nounats.

Entre els gèrmens més sovint implicats en l'etiologia de la DBP es troben els mycoplasmes, en concret *U urealyticum* i *M hominis*^{28,29,30}.

Al principi de 1994 diversos estudis havien detectat una associació entre la colonització neonatal per mycoplasmes i el desenvolupament de DBP, encara que no s'havia pogut demostrar clarament una relació causal i a més a més existien altres estudis en què no s'havia observat aquesta relació^{31,32,33,34}. També des d'un enfocament experimental existien dades que permetien suposar una implicació dels mycoplasmes en la gènesi de la DBP³⁵.

En raó de tots aquests treballs, i per contribuir a un millor coneixement del comportament perinatal dels mycoplasmes i la seva possible relació amb la DBP, es va plantejar un estudi prospectiu sobre una població de nounats preterme ingressats en la unitat de vigilància intensiva neonatal de l'Hospital Materno-infantil Vall d'Hebrón.

2. LA DISPLÀSIA BRONCOPULMONAR

2. 1. Definició

El treball original de Northway i cols¹ establia 4 estadis distints d'una malaltia pulmonar crònica que va denominar DBP i que es desenvolupava en nounats preterme després de patir una MMH. Segons la descripció original, l'estadi III i especialment l'estadi IV corresponien a la malaltia pulmonar crònica pròpiament dita, mentre que els estadis I i II eren indiferenciables d'una MMH. En els anys següents a aquesta primera publicació es va observar una certa confusió en les publicacions que feien referència a la DBP pel fet que els autors aplicaven indiscriminadament el terme DBP sense tenir en compte l'estadi. Això dificultava moltíssim la valoració de la incidència real de DBP i de les seves complicacions ja que molts pacients catalogats inicialment com DBP presentaven únicament una malaltia en estadi I i/o II i no arribaven mai a desenvolupar els estadis III i/o IV; no obstant això, eren comparats amb pacients molt més greus.

El 1979 Bancalari i cols³⁶ van establir uns nous criteris que restringien la denominació de DBP únicament als estadis més greus, que són els que realment impliquen cronicitat. Els nous criteris diagnòstics fóren:

-Requeriment d'IPPV durant la primera setmana de vida un mínim de 3 dies.

-Signes de malaltia pulmonar crònica: taquipnea, retraccions inter i subcostals i roncus més allà dels 28 dies de vida.

-Requeriment d'oxigen suplementari més enllà de 28 dies per mantenir una PaO₂ superior a 50 mmHg.

-Radiologia característica.

En el seu treball, Bancalari i cols³⁶ esmenten ja que els estadis finals de la síndrome de Wilson-Mikity i de la DBP poden ser indiferenciables, i que només els antecedents permeten diferenciar-los. Es pregunten si mantenir una diferenciació entre ambdues entitats té o no sentit.

Amb el temps, l'aplicació dels criteris diagnòstics de DBP ha anat variant. L'antecedent d'IPPV durant un període mínim de 3 dies ja no es considera necessari per al diagnòstic de DBP, ja que una gran part dels pacients afectes de DBP no han requerit mai ventilació mecànica.

El 1998 Palta i cols³⁷ van presentar un treball en què van demostrar que el paràmetre que

millor es correlacionava amb un pronòstic respiratori desfavorable en els nounats afectes de DBP era l'existència de canvis radiològics en radiografies obtingudes entre els 25 i 35 dies de vida. D'altra banda, hi ha alguns indicis que apunten cap als beneficis de la tomografia computeritzada practicada al mes de vida com a exploració que permeti definir millor el pronòstic a llarg termini dels pacients que a aquesta edat es mantinguin dependents d'oxigen³⁸. Malgrat aquests treballs, la major part de les publicacions actuals no utilitzen la radiologia convencional ni la tomografia computeritzada entre els criteris diagnòstics de DBP, probablement perquè existeix sempre un risc de subjectivitat en la seva valoració i perquè les noves formes de DBP s'acompanyen d'una radiologia poc característica.

La durada de l'oxigenoteràpia continua sent objecte de discussió. La supervivència cada cop major dels nounats més immadurs provoca que molts d'ells mantinguin una necessitat d'oxigenoteràpia durant més de 28 dies sense que això s'associï clarament a un mal pronòstic evolutiu des del punt de vista respiratori. El 1988 Sheennan i cols³⁹ van publicar un article en què demostraven que la necessitat d'oxigenoteràpia a les 36 setmanes d'edat postmenstrual era un millor predictor d'una evolució respiratòria patològica que la necessitat d'oxigen als 28 dies d'edat postnatal. Des de llavors, la majoria d'autors van començar a utilitzar el criteri d'oxigenoteràpia a les 36 setmanes d'edat postmenstrual per definir la DBP. D'aquesta manera, es va considerar afecte de DBP qualsevol pacient que, mantenint la necessitat d'oxigenoteràpia més enllà de les 36 setmanes d'edat postmenstrual, hagi requerit aquest tractament durant un mínim de 28 dies. El principal inconvenient d'aquesta definició és que "penalitzava" als preterme més madurs (30-32 setmanes) en relació amb els més immadurs. Per exemple, un nounat de 24 setmanes precisa 12 setmanes d'oxigenoteràpia per ser considerat afecte de DBP, mentre que un de 32 setmanes és diagnosticat després de només 4 setmanes d'oxigenoteràpia.

L'any 2000 es va realitzar una conferència de consens sobre DBP⁴⁰. En la dita conferència es van establir uns nous criteris diagnòstics que inclouen la dependència d'oxigen a les 36 setmanes d'edat postmenstrual (amb una durada igual o superior a 28 dies), diferencien tres categories en funció de la gravetat de la DBP (lleu, moderada, greu), i distingeixen entre nounats d'edat gestacional inferior o superior a les 32 setmanes.

A pesar del consens assolit en la dita conferència, la literatura més recent utilitza poc els nous criteris. Com recorden Bancalari i cols⁴¹ en un recent article de revisió, ha de continuar la investigació per trobar uns criteris diagnòstics que siguin objectius, fàcils d'aplicar, i que reflecteixin clarament la gravetat de la lesió pulmonar. La utilització de l'oxigenoteràpia com a únic criteri és senzilla, però és subjectiva i té moltes limitacions. Entre elles, l'impacte que distints tractaments (diürètics, corticoides, broncodilatadors) provoquen sobre la quantitat

d'oxigen requerida pel pacient i la gran variabilitat existent entre distints professionals i institucions en la prescripció de l'oxigenoteràpia. Els debats referits a la terminologia que ha de ser utilitzada queden reflectits fins i tot en documents de la societat americana de malalties toràciques⁴².

En definitiva, encara no hi ha un acord unànim sobre quins són els criteris que han d'aplicar-se per diagnosticar la DBP. Si sembla existir un acord a utilitzar el terme displàsia broncopulmonar i evitar la confusió amb altres processos respiratoris crònics que pot provocar el terme "malaltia pulmonar crònica de la prematuritat".

En la literatura es recullen treballs que utilitzen qualsevol de les anteriors classificacions, encara que la major part dels treballs més recents coincideixen a aplicar el terme DBP *als nounats que mantenen la necessitat d'oxigenoteràpia a les 36 setmanes postmenstruals i durant un mínim de 28 dies.*

2.2. Epidemiologia i classificació

Des de la primera descripció de DBP, l'epidemiologia de la malaltia (i també la seva forma de presentació) ha canviat de forma important. En el treball inicial de Northway i cols¹ els pacients afectes de DBP havien presentat una insuficiència respiratòria greu i havien requerit tractament amb ventilació mecànica. Alguns d'ells havien estat exposats a elevades concentracions d'oxigen durant els primers dies de vida. En el dit treball es recordava l'existència d'un altre tipus de malaltia pulmonar crònica, la síndrome de Wilson-Mikity, que en aquest moment es diferenciava clarament de la DBP, tant pels antecedents com per les troballes anatomopatològiques.

Més enllà de la forma més típica de DBP, corresponent a la descripció inicial, al llarg dels últims anys ha augmentat el nombre de nounats que desenvolupen una DBP després de l'antecedent d'una insuficiència respiratòria lleu o moderada o fins i tot en nadons que no han necessitat mai ventilació mecànica i que han estat exposats a baixes concentracions d'oxigen. En general solen ser pacients de menor edat gestacional que els descrits inicialment per Northway^{15,43,44}.

L'aparició d'aquestes noves formes ha difuminat fins a cert punt el significat inicial del terme DBP, de forma que és difícil assegurar què és o què no és DBP. En l'actualitat la malaltia segueix presentant-se en el grup clàssic, però cada cop més (amb major o menor encert) s'està reconeixent l'existència de formes atípiques de DBP, que en alguns casos són indiferenciables de la síndrome de Wilson-Mikity (en realitat, la descripció inicial de la síndrome s'assembla més a aquests nous pacients afectes de DBP que la descripció inicial de Northway). Potser en el treball de Wilson i Mikity² els pacients eren de major pes i edat gestacional que els que en l'actualitat desenvolupen les formes no típiques de DBP, però cal recordar que en la dècada de 1960 la supervivència dels nounats de pes inferior a 1000 g era molt més baixa respecte a l'actual. També en l'estudi anteriorment citat l'evolució de la malaltia va ser insatisfactòria en gran nombre de casos (amb situacions de cor pulmonale que van provocar la mort o van afectar greument els pacients), però els mètodes de control de l'oxigenació existents en l'època, a diferència dels actuals, van poder afavorir situacions d'hipòxia no detectada amb el risc associat d'hipertensió pulmonar que comporten. A més a més, les tècniques d'alimentació i de tractament de les complicacions no eren les actuals. Tot això va poder influir en el pitjor pronòstic que van presentar els pacients en els quals es va descriure la síndrome de Wilson-Mikity amb relació a les formes actuals de DBP atípica.

Probablement les diferències en la DBP obeeixin en part a l'existència de diferents causes i en part al comportament distint que s'observa entre els nounats de diverses edats gestacionals.

En la reducció de les formes de DBP que afecten els nounats preterme més madurs, sembla jugar un paper important la milloria de les tècniques d'assistència respiratòria⁴⁵, i probablement l'aparició del tractament substitutiu amb surfactant en la MMH (encara que hi ha alguns estudis en què no s'arriba a demostrar l'efecte del surfactant sobre la reducció de la DBP⁴⁶), mentre que la supervivència d'un nombre cada cop major de nounats molt immadurs contribueix a l'increment de les formes atípiques.

No hi ha un consens sobre com ha de ser la classificació de les distintes formes de DBP, però hi ha alguns treballs que han de citar-se especialment:

-En un d'ells⁴⁷ s'analitza una cohort de 232 nadons de pes inferior a 1251 g ingressats en una única UCINN (en l'època de tractament amb surfactant) durant un període de dos anys. Dels 177 supervivents després dels primers 28 dies de vida, el 15% van presentar una DBP atípica i el 34,5% una DBP típica que es va desenvolupar després d'una MMH. La resta de pacients va presentar una evolució neonatal no complicada amb insuficiència respiratòria aguda o bé es va recuperar perfectament d'una MMH. Els pacients amb DBP atípica van ser majoritàriament nadons amb antecedent de MMH lleu o moderada, inicialment amb bona evolució, amb un interval lliure durant el qual van ser deslletats del respirador i després del qual van iniciar la seva pneumopatia crònica. El grup menor (7 dels 27 pacients amb DBP atípica) va desenvolupar la pneumopatia crònica sense MMH prèvia. Per als autors, aquestes dades suggereixen que la lesió pulmonar aguda de la MMH no és l'únic antecedent de DBP, i que poden existir altres factors que expliquin el desenvolupament de la DBP atípica.

-El primer dels articles en ordre cronològic és encara més específic¹⁴. Els autors estudien tots els nounats al Japó durant l'any 1990 amb un pes inferior a 1500 g (4964 nounats, dels quals 1817 són de menys de 1000 g). Desenvolupen DBP (definida en aquest treball com la necessitat d'oxigen als 28 dies de vida, amb clínica respiratòria i radiologia compatible) un total de 981 nadons, dels quals un 61,2% la presenten després d'una MMH (encara que només en la meitat d'aquests s'observa una radiologia típica semblant a la descrita per Northway i cols¹); un 14,5% desenvolupen una síndrome de Wilson-Mikity, tots ells amb història d'infecció intrauterina (augment d'IgM o signes de corioamnionitis); el 24,3% desenvolupen una DBP sense antecedent de MMH o d'infecció intrauterina (només la meitat

d'ells amb radiologia típica). Per tant, els autors proposen una classificació que distingeix entre 5 tipus de pneumopatia crònica:

I.-Antecedent de MMH i radiologia típica

II.-Antecedent de MMH però radiologia atípica

III.-Antecedent d'infecció intrauterina

IV.-Sense antecedents de MMH ni infecció i radiologia típica de DBP

V.-Sense antecedents de MMH i radiologia atípica

Estudien marcadors d'inflamació en l'aspirat traqueal (elastasa i IL-8) i observen distints patrons d'aparició en el temps: el tipus III mostra una elevació d'elastasa i IL-8 present ja al naixement (la qual cosa suggereix l'etiologia prenatal del procés, probablement en relació a la infecció perinatal); en el tipus I i II l'increment apareix més enllà de les 24 hores, suggerint un inici postnatal; els tipus IV i V presenten un comportament variable. Segons els autors aquestes variacions corresponen a l'existència de distintes etiologies d'un procés que en el seu desenvolupament final tendirà a convergir en DBP, però que en el seu inici pot originar-se per diversos mecanismes.

-Bancalari i Jobe⁴⁸ introdueixen, a la fi de la dècada de 1990, el terme "*new CLD*" (nova malaltia pulmonar crònica) per definir un tipus de DBP que apareix després d'una mínima exposició als efectes del barotrauma i de l'oxigenoteràpia i que es caracteritza per una detenció del desenvolupament pulmonar normal. Aquest nou tipus de DBP pot arribar a suposar més de dos terços de les DBP diagnosticades en l'actualitat⁴.

2.3. Etiopatogènia

L'etiologia de la DBP és multifactorial i els mecanismes fisiopatològics que condueixen a les troballes anatomopatològiques finals no estan totalment aclarits.

L'existència d'un substrat susceptible afavoreix l'aparició de la malaltia. En aquest sentit, aquesta afecta exclusivament a nounats, i és tant més freqüent com més immadur és el nounat.

Sobre aquest substrat immadur poden intervenir una gran varietat de factors que, ja sigui de forma aïllada o combinada, seran el detonant que inicia la lesió pulmonar. El tema es fa més complex si es té en compte l'heterogeneïtat de la malaltia. No és el mateix la DBP clàssica, en la qual el pulmó immadur és (era) sotmès a un trauma mecànic important i a elevades concentracions d'oxigen, i en aquest cas la seqüència lesió/inflamació/reparació serà la responsable principal de la DBP, que les noves formes de DBP que es desenvolupen en nounats molt immadurs en els quals l'agressió mecànica i l'oxigenoteràpia han estat molt menors. En aquests casos el mecanisme que porta a l'afectació crònica sembla estar més relacionat amb la interferència i/o interrupció del desenvolupament pulmonar normal que amb la intensitat dels factors lesionals inicials⁴⁹.

Ja el 1979 Wung i cols⁵⁰ descriuen aquesta heterogeneïtat. Els citats autors van diferenciar una primera època (1970-71), en la que la DBP era poc freqüent però la mortalitat neonatal dels preterme era molt elevada, una segona època (1972-76), en la que la mortalitat es va reduir (encara que va continuar sent elevada) i la freqüència de DBP va augmentar i una tercera època (1977), en la que van observar baixa la mortalitat i la incidència de DBP, la qual cosa van atribuir bàsicament a una milloria en les tècniques de ventilació assistida. Van descriure ja dos grups de pacients: un primer grup de nens majors (1000-1499 g) que van desenvolupar la DBP en general després d'una SDR, i un grup de nens de menys de 1000 g que van desenvolupar la DBP sense l'antecedent d'una SDR. En general els pacients d'aquest últim grup van presentar una DBP de millor pronòstic, i aquest tipus de DBP coincideix relativament amb les que posteriorment s'han denominat formes atípiques o noves de DBP.

2.3.1 - Immaduresa pulmonar

El factor més important en el desenvolupament de la DBP, encara que no únic, és la immaduresa pulmonar. En els nounats més immadurs el risc és major perquè els seus pulmons són petits (els volums menors suposen una major predisposició al volutrauma) i molts d'ells neixen en plena fase canalicular o sacular precoç, amb la qual cosa la interferència sobre el desenvolupament pulmonar normal pot ser màxima.

El pulmó en desenvolupament presenta unes característiques que afavoreixen la lesió^{51,52}:

- Dèficit de surfactant.
- Immaduresa de les unions cel·lulars pulmonars.
- Volums pulmonars reduïts.
- Menor desenvolupament del component elàstic.
- Vies aèries més distensibles.
- Major distensibilitat de la caixa toràctica.
- Major resposta inflamatòria dels macròfags alveolars
- Dèficit dels factors antioxidants, específics i inespecífics.
- Dèficit d'IL-10
- Dèficit de l'activitat fibrinolítica.
- Dèficit d'antiproteases.
- Baixes concentracions de factors promotors de la diferenciació i regeneració tisular pulmonar.

Les característiques del pulmó del nounat preterme afavoreixen per tant l'aparició de la lesió per sobredistensió i/o per oxigen, una resposta inflamatòria alterada i un defecte en els mecanismes de reparació, comportant tot això una major facilitat per a l'aparició de DBP. A tot l'anterior cal afegir probablement una interrupció dels mecanismes reguladors del creixement pulmonar.

2.3.2 - Mecanismes que inicien la lesió pulmonar

2.3.2.1. TRAUMA MECÀNIC

Un dels principals mecanismes lesionals és el trauma mecànic, que afecta fonamentalment a l'alvèol i a la unió entre alvèol i bronquiol terminal⁵³. L'estirament a què són sotmeses aquestes estructures és el responsable de ruptures localitzades que contribueixen a la formació d'un enfisema intersticial. La pèrdua de la integritat alvèol-capil·lar provoca l'aparició d'un edema intersticial i alveolar. A tot això seguirà l'aparició d'una reacció inflamatòria. Alguns autors han demostrat que la detecció de laminina en l'aspirat traqueal de nounats intubats (glicoproteïna que es troba fonamentalment en la làmina basal) s'associa a una major possibilitat de dependència d'oxigen a les 36 setmanes d'edat postmenstrual. La destrucció de la làmina basal conduiria a un procés de reparació anòmal caracteritzat per fibrosi més que per una reparació normal de l'epiteli⁵⁴.

El responsable principal de la lesió mecànica és el volum de gas administrat (volutrauma) més que la pressió a què és sotmesa la via aèria (barotrauma). Així ho demostren experiments en animals, en els que s'ha observat que la ventilació amb volums elevats, superiors o pròxims a la capacitat pulmonar màxima, desencadena major lesió pulmonar⁵⁵, o que impedir la sobredistensió pulmonar (mitjançant una cinta al voltant del tòrax de l'animal) protegeix enfront del desenvolupament de DBP malgrat la utilització de pressions d'insuflació elevades⁵⁶.

Existeixen també algunes dades en clínica humana^{57,58}: s'observa una relació inversament proporcional entre el nivell de PaCO₂ previ a l'administració de surfactant i el desenvolupament de DBP, sent aquesta relació independent dels paràmetres de ventilació utilitzats. D'altra banda, la reducció de les taxes d'intubació al naixement (que evita el trauma produït per la ventilació mecànica) s'ha associat a una reducció de la incidència de DBP sense que això hagi suposat un increment de la morbiditat en el grup de pacients no ventilats inicialment^{59, 60, 61}.

2.3.2.2. L'OXIGEN

Jugarà un paper fonamental en l'inici de la lesió pulmonar a través de la producció de radicals lliures, els quals no seran contrarestats a causa del dèficit dels mecanismes antioxidants que presenta el nounat. Els radicals lliures, que més endavant procediran també de les cèl·lules inflamatòries activades, tindran també un paper fonamental en l'amplificació de les lesions inicials i en l'establiment de la DBP.

Segons alguns autors⁶², la hiperòxia jugarà un paper més important en l'establiment dels canvis fisiològics, inflamatoris i histològics que el propi efecte del trauma mecànic.

El paper jugat per l'oxigen i els radicals lliures es troba exhaustivament desenvolupat en les revisions de Zimmerman⁶³ i Saugstad⁶⁴ sobre la fisiopatologia de la DBP. L'oxigen, ja sigui actuant directament a través dels propis mecanismes de la respiració (per a un prematur acostumat a un ambient hipòxic intrauterí, fins i tot l'exposició a l'oxigen ambiental pot ser tòxica), ja sigui a través de les múltiples situacions d'isquèmia/reperfusió que se succeeixen en aquests nounats, donarà lloc a la producció de radicals lliures que generaran lesions pulmonars a través de múltiples mecanismes de lesió a nivell molecular i cel·lular, lesions que seran especialment importants en el nounat preterme ja que presenta per definició un dèficit de factors antioxidants. Fins i tot existiran mecanismes de sinergia entre la hiperòxia i les proteases produïdes per les cèl·lules inflamatòries (els radicals lliures alteren la funció d'algunes antiproteases).

Els radicals lliures en el nounat preterme poden produir-se a partir de diverses vies: l'exposició directa a l'oxigen (tant major quant major sigui la gravetat de la malaltia respiratòria), els fenòmens d'isquèmia-reperfusió (un dels mecanismes de reperfusió que es produeixen habitualment en el preterme succeeix quan amb la ventilació mecànica es recluten zones pulmonars atelectasiades), el surfactant i les cèl·lules inflamatòries activades (s'ha observat una major producció de radicals lliures en els macròfags alveolars de nounats preterme quan es comparen amb nounats a terme⁶⁵).

Els mecanismes a través dels quals actuen els radicals lliures són diversos^{66,67}:

- Efectes citotòxics directes en cèl·lules endotelials i epitelials pulmonars i macròfags alveolars.
- Inhibició de la síntesi de surfactant.
- Inhibició de la resposta vascular pulmonar a la hipòxia.
- Inhibició de la reparació pulmonar normal per fibroblastes, que provoca una alteració de la disposició del col·lagen.
- Inhibició del desenvolupament pulmonar normal, donant lloc a una disminució de l'alveolització.

2.3.2.3. LA INFECCIÓ

Tant la infecció nosocomial com la infecció d'origen prenatal o d'adquisició perinatal s'han associat a l'aparició de DBP. En l'estudi ya comentat anteriorment de Rojas i cols¹⁵ es va detectar una associació entre infecció postnatal i DBP en nens no afectes de MMH en néixer. Els autors van suggerir que en aquests pacients la infecció podria actuar, entre altres mecanismes, a través de la seva relació amb la PCA. Ja sigui a través de la producció de prostaglandines o bé arran de la sobrecàrrega que es produeix sovint durant el tractament de la infecció neonatal, la infecció augmenta el risc de PCA en el nounat preterme, i l'associació d'ambdós factors sembla sinèrgica de cara al desenvolupament de DBP, especialment en els nounats de pes inferior a 1000 g⁶⁸.

El paper de la infecció intrauterina en la fisiopatologia del part prematur ha estat clarament establert⁶⁹ i la corioamnionitis s'ha associat a una major incidència de DBP^{70,71}. La infecció antenatal pot interactuar i potenciar l'efecte tant de la ventilació mecànica com de la infecció postnatal augmentant el risc de DBP⁷². Alguns autors japonesos⁷³ han observat una estretíssima correlació entre la corioamnionitis i el desenvolupament d'una malaltia pulmonar crònica semblant a la síndrome de Wilson-Mikity. Wattenberg i cols⁷⁴ van estudiar una sèrie de 53 nounats de menys de 2000 g intubats (41 supervivents) i van observar que els nounats que van desenvolupar DBP van presentar amb major freqüència una exposició prenatal a la inflamació (corioamnionitis) i signes evidents d'inflamació pulmonar (elevació d'IL-8) des del primer dia de vida postnatal.

El paper de les citocines produïdes secundàriament a la infecció intrauterina o postnatal i el seu efecte sobre el surfactant i el desenvolupament de DBP ha estat àmpliament estudiat^{75,76,77,78}. En el desenvolupament de la DBP s'ha implicat tant l'augment de citocines

proinflamatòries com un dèficit en les citocines antiinflamatòries (IL-10)⁷⁹. Davant l'exposició a la hiperòxia, s'ha observat un major increment de la producció de citocines en els macròfags de nounats preterme comparat amb nounats a terme⁸⁰. A nivell pulmonar, les citocines produiran un efecte un tant paradoxal. Acceleren la maduració pulmonar (disminueix per tant la incidència de MMH, encara que hi ha nombre més gran de pneumònies i septicèmies) però augmenten el risc de DBP, a través de la inflamació pulmonar que provoquen. S'ha suggerit que l'endotelina podria jugar un paper de mitjancer en aquest efecte. L'endotelina, que pot ser secretada en resposta a les citocines, s'associa a un increment de la producció de superòxids en els macròfags alveolars, de forma que podria contribuir a la DBP a través de les seves propietats inflamatòries i profibròtiques^{81,82}. En un altre estudi, en 60 aspirats d'11 nadons preterme intubats durant la primera setmana de vida, es va observar una correlació negativa entre els nivells d'endotelina i la gravetat de la SDR, suggerint un efecte maduratiu de l'endotelina sobre el pulmó immadur⁸³.

La colonització neonatal per mycoplasmes (veure més endavant) ha estat també àmpliament associada al desenvolupament de DBP, encara que el seu vertader pes no ha pogut ser concretat encara.

2.3.2.4. ALTRES FACTORS:

2.3.2.4.1. PCA

La PCA i altres curtcircuits que incrementen el flux pulmonar, s'han associat sovint amb el desenvolupament de la DBP, interpretant-se més com un factor afegit que com un agent causal. La PCA agreujaria el curs de la malaltia pulmonar subjacent, afavorint per tant una prolongació de l'efecte de factors com la ventilació mecànica i l'oxigenoteràpia. Korhonen i cols⁸⁴ van seguir una cohort de nounats de menys de 1500 g durant el període 1990-1994. La incidència de DBP als 28 dies va ser de 30,7% i els factors associats van ser: baix pes, menor edat gestacional i sexe masculí. La incidència a les 36 setmanes d'edat postmenstrual va ser de 13,0% i entre els factors associats es va trobar la PCA. Rojas i cols¹⁵ van demostrar que el diagnòstic d'una PCA tardana (més enllà dels 7 dies de vida) s'associava al desenvolupament de DBP en nounats amb escassa o moderada patologia respiratòria inicial. Altres autors⁸⁵ van descriure en 8 de 53 pacients que es van recuperar d'una MMH, un curtcircuit dreta-esquerra a través del foramen oval que va comportar un agreujament respiratori transitori i que va semblar relacionar-se amb el desenvolupament

posterior de DBP. Tal com s'ha citat anteriorment, el grup de Bancalari i cols²⁷ va trobar una relació entre infecció i PCA i un efecte sinèrgic d'ambdós sobre el desenvolupament posterior de DBP.

2.3.2.4.2. HISTÒRIA FAMILIAR D'ATÒPIA

Diversos autors s'han plantejat la possibilitat que el desenvolupament de DBP estigui relacionat amb una història familiar d'atòpia, sense que s'hagi pogut demostrar cap relació causal clara^{86,87,88,89}. No obstant això, la història materna d'asma si que sembla estar en relació amb un curs més complicat d'aquells pacients afectes de DBP⁹⁰.

2.3.2.4.3. NUTRICIÓ I DBP

La desnutrició i el dèficit en vitamines i oligoelements han estat implicats en el desenvolupament de DBP. La desnutrició del nounat preterme pot reduir la resistència al volutrauma i a la hiperòxia, així com la capacitat de reparació i creixement pulmonar⁹¹.

També el dèficit de vitamina A ha estat implicat en la gènesi de la DBP⁹², encara que els estudis efectuats amb administració de la dita vitamina no han demostrat cap benefici.

2.3.3 - El paper dels mecanismes inflamatoris i de reparació

Sigui quin sigui el mecanisme que iniciï la lesió pulmonar (trauma mecànic, oxigen, infecció prenatal o postnatal, o bé la coexistència freqüent de diversos d'ells), sembla que gran part de les alteracions que es produiran dependran del desenvolupament d'un procés inflamatori a nivell pulmonar que tindrà característiques comunes malgrat que en el seu començament pugui obeir a distints detonants. Aquest procés inflamatori s'expressarà de forma distinta en funció fonamentalment de la maduresa del nounat (sense oblidar altres factors com són la intensitat del o dels mecanismes lesius inicials, la nutrició, les sobreinfeccions, etc.). El procés inflamatori s'acompanyarà, i es continuarà, d'un procés de reparació tisular més o menys encertat, que serà el que acabarà definint realment les lesions del pulmó afecte de DBP. Aquest procés reparador dependrà així mateix del grau de maduresa del nounat i de la intensitat de l'agressió inflamatòria.

En nounats més immadurs els mecanismes de reparació funcionen inadequadament i, a més a més, afecten un substrat pulmonar molt menys desenvolupat que en els nounats més madurs. Això fa possible que la incidència de DBP sigui molt major en els nounats més immadurs. A més a més, les repercussions de l'agressió inicial es manifestaran de forma inversament proporcional al grau de maduresa del nounat: els nounats més madurs requereixen en general agressions més importants que els grans immadurs per desenvolupar els canvis característics de la DBP.

2.3.3.1 ELS MECANISMES INFLAMATORIS

Nombrosos estudis detecten signes inflamatoris precoços i duradors en els aspirats traqueals de nounats que posteriorment desenvoluparan una DBP en comparació amb aquells que no la desenvoluparan. Els distints estudis han demostrat increments en el nombre de cèl·lules inflamatòries (especialment polimorfonuclears) i augments importants de citocines proinflamatòries i d'enzims proteolítics secretats fonamentalment a partir de les cèl·lules proinflamatòries^{93,94,95,96,97,98}. També s'ha observat una disminució d'IL-10 (citocina antiinflamatòria) en nens que desenvolupen DBP⁷⁹. Recentment s'ha descrit el valor predictiu precoç de la citologia de l'aspirat traqueal (en concret l'aparició de cèl·lules epitelials alterades, en forma de metaplàsia escatosa), en la predicció de la DBP⁹⁹.

Meredeth i cols¹⁰⁰, en un model animal, van demostrar que l'aplicació de diferents tècniques de ventilació mecànica després de provocar un dèficit de surfactant provocava canvis típics de MMH o no, independentment de la quantitat de fosfolípids. Segons els autors, la MMH seria el resultat de la resposta inflamatòria que apareixeria després de les lesions alveolars provocades per la ventilació mecànica. Per què en alguns casos aquesta resposta inflamatòria condueix a DBP i en altres no?, és una pregunta per a la qual encara no es té una resposta clara. En altres casos la resposta inflamatòria sembla clarament secundària al paper de la infecció intrauterina^{73,77,101} o bé de la colonització perinatal⁷⁶.

La resposta inflamatòria pulmonar i la seva relació amb la DBP es troba valorada en importants i extensos treballs de revisió sobre el paper de la inflamació en la gènesi de la DBP^{63,102,103,104,105,106}.

L'agressió inicial (sigui directament provocada per l'oxigen, pel trauma mecànic, per ambdós factors o per altres) afectarà fonamentalment les cèl·lules epitelials endotelials. Ràpidament s'observa una acumulació i segrest de plaquetes a nivell de l'endoteli afectat. Totes aquestes cèl·lules produiran mitjancers de la inflamació que seran responsables de la quimiotaxi, diapedesi i degranulació dels polimorfonuclears. També l'activació dels macròfags alveolars (que pot produir-se així mateix secundàriament a la infecció) serà font de substàncies que atrauran i provocaran la degranulació dels leucòcits, al mateix temps que produiran gran quantitat de radicals lliures. Multitud de mitjancers han estat implicats: factor activador plaquetar, C5_a, IL-8, IL-6, ICAM-1, leucotriens, prostaglandines, etc.

L'efecte dels polimorfonuclears està mitjançat per diversos mecanismes: producció de superòxids (els efectes del qual se sumen els produïts pel contacte directe de l'oxigen amb les cèl·lules pulmonars), secreció d'enzims proteolítics (hidrolases, elastasa, metaloproteïna), inactivació de α -1 antiproteasa i gènesi de metabolits de l'àcid araquidònic. Els efectes tòxics dels polimorfonuclears se sumen als ja produïts anteriorment per altres mecanismes. Es produeix una alteració important de la permeabilitat capil·lar, amb edema intersticial i alveolar ric en proteïnes i per tant, alteració de la funció pulmonar amb establiment d'un cercle viciós lesió-inflamació-lesió. A més a més, la fuga de proteïnes a l'espai alveolar provocarà una inactivació del surfactant. D'altra banda, fins i tot l'administració de surfactant ha estat descrita com un element causal d'inflamació pulmonar; la hipòtesi es basa en l'activació dels macròfags alveolars produïda en fagocitar el surfactant introduït exògenament.

A més de l'edema, en l'alteració de l'interstici pulmonar juga un paper molt important la secreció d'enzims proteolítics (en concret elastasa i metaloproteïnases) pels polimorfonuclears. El desequilibri produït entre elastasa i el seu enzim degradador (α -1 antiproteasa) provocarà la ruptura de l'elastina de l'interstici pulmonar, i això representarà una alteració funcional a curt termini i una possible implicació en els canvis crònics. La destrucció de les fibres d'elastina i la pèrdua de la seva disposició regular pot provocar una alteració del desenvolupament pulmonar a través de l'afectació de la septació alveolar. També s'han implicat enzims que degraden el col·lagen tipus I, detectant-se concentracions augmentades dels dits enzims des de les primeres fases de la malaltia¹⁰⁷.

Malgrat tot l'anteriorment citat, no tots els nounats que desenvolupen inflamació pulmonar desenvoluparan l'afectació crònica característica de la DBP, i fins i tot alguns semblen presentar una bona recuperació pulmonar. El motiu d'aquesta diferència entre un grup de pacients i un altre i els mecanismes que mitjancen la relació entre inflamació i fibrosi no estan totalment aclarits.

2.3.3.2 FASE DE REPARACIÓ

En la fase de reparació pulmonar, que s'inicia molt precoçment i que coexisteix inicialment amb la fase inflamatòria^{108, 109} una de les principals cèl·lules implicades en la reparació del teixit pulmonar lesionat són els fibroblastes activats (en realitat miofibroblastes). Aquestes cèl·lules serien les responsables de la fibrosi i estan modulades pel TGF- β ¹¹⁰. Kotecha i cols¹¹¹ han relacionat l'increment del TGF- β amb el desenvolupament de DBP, en detectar un increment de la dita substància en el rentat broncoalveolar de nounats que després desenvolupàren DBP en comparació a nounats amb MMH i controls.

El treball de Watts¹¹² de 1997 ens ofereix una interessantíssima selecció de dades que permeten relacionar el procés inflamatori amb el procés reparador (normal o alterat). Entre les substàncies i mecanismes implicats en la dita relació es troben:

-*La fibronectina*. Citocina pulmonar fonamental per mantenir la integritat de les membranes cel·lulars i les unions de les cèl·lules al seu substrat; intervé també en el procés de reclutament de fibroblastes i macròfags, promovent la fagocitosi dels residus i estimulant el procol·lagen. Una excessiva producció de fibronectina condueix a fibrosi, i això ha estat ja demostrat en nounats que desenvolupen DBP en comparació amb controls. A més a més, en biòpsies pulmonars de pacients amb DBP s'han trobat increments de fibronectina i de

fibronectina mRNA.

-El desequilibri entre coagulació i fibrinolisi. Durant la fase lesional es produeixen acúmul·ls de proteïnes i fibrina intraalveolars. Una escassa activitat fibrinolítica provoca que hi hagi més substrat per al reclutament de fibroblastes i per a la posterior síntesi de teixit connectiu.

-La toxicitat per oxigen, que provoca destrucció per proteolisi de les fibres d'elastina, conduint a una alteració de l'estructura pulmonar (menys alvèols i simplificació de la seva estructura: parets engrossides amb fibres d'elastina irregulars i tortuoses). La destrucció de les fibres d'elastina durant les fases de ràpid creixement pulmonar impedeix la replicació i el desenvolupament alveolar.

-La destrucció del col·lagen tipus I per les metaloproteïnases.

-L'increment inicial de col·lagen tipus III, seguit del seu reemplaçament per col·lagen tipus I, que és més rígid i que explica part de les alteracions de la dinàmica pulmonar observades en la DBP.

El responsable de l'increment en l'expressió dels gens de la fibronectina i del col·lagen sembla ser el TGF- β . En aspirats traqueals de pacients que desenvoluparan DBP en comparació als què no la desenvoluparan, s'ha observat un increment triple de TGF- β 1 i una disminució de TGF- β 2. El primer sembla estar relacionat amb l'increment de la matriu extracel·lular, mentre que el segon exerceix el seu control sobre el creixement pulmonar normal. El predomini d'un o altre podria estar relacionat amb l'evolució que prengui el pulmó després de l'agressió inicial (reparació normal o fibrosi).

Altres substàncies que s'han relacionat amb l'alteració del procés de reparació pulmonar són el platelet derived growth factor i la IL-6.

També s'ha suggerit el paper d'alguns factors de creixement: Lassus i cols¹¹³ van determinar les concentracions de VEGF en aspirats traqueals durant la primera setmana de vida. En nounats que van desenvolupar DBP es va observar un augment postnatal inferior al dels nounats que no van desenvolupar DBP. El VEGF podria ser un indicador de maduresa pulmonar i participar en la reparació pulmonar normal després de la lesió pulmonar aguda.

Així mateix, s'ha trobat una disminució d'EGF ja des del moment del naixement en els nounats que desenvolupen DBP o MMH quan es comparen amb nounats preterme no afectats. L'absència d'EGF, factor que promou la maduració de les cèl·lules epitelials, pot predisposar als nounats preterme al desenvolupament de DBP¹¹⁴.

2.4.- Evolució respiratòria de la DBP

Malgrat els esforços en la seva prevenció, la utilització generalitzada de surfactant i la milloria de les tècniques de ventilació, les seqüeles pulmonars de la DBP continuen sent una causa important de morbiditat respiratòria. Sense oblidar que les seves principals complicacions es presentaran durant els primers dos anys de vida, l'alteració de la funció pulmonar, fins i tot en individus asimptomàtics, es prolongarà fins més enllà de l'adolescència, i l'hiperreactivitat bronquial es convertirà en un fenomen gairebé universal en aquests pacients^{7,53}.

En les fases inicials de la malaltia les complicacions més freqüents seran les obstruccions laringo-tràqueo-bronquials i les sobreinfeccions respiratòries. Les obstruccions són producte de les alteracions de l'epiteli mucós respiratori, de la inflamació bronquial, de l'augment de la producció de moc, de la disminució de l'aclarament mucociliar, de l'edema submucós, de la discinèsia traqueobronquial i en ocasions, de vertaderes estenosi subglòtiques o bronquials. Les sobreinfeccions apareixen amb major freqüència en la població afectada de DBP en comparació amb els nomenats preterme no afectats.

Serà pràcticament constant l'existència d'una hiperreactivitat bronquial i en general, sol trobar-se una dissociació clínic radiològica que es manté durant temps.

Durant el primer i segon any de vida les descompensacions agudes de la DBP seran freqüents, encara que en funció de la gravetat de la malaltia de base poden diferenciar-se a grosso modo dues grans categories:

- a)- la menys freqüent correspon a nomenats amb una autèntica insuficiència respiratòria crònica amb oxigen o ventilació domiciliària, en els que el pronòstic vital es veu amenaçat en cada episodi de descompensació
- b)- la més freqüent correspon a lactants poc simptomàtics que de forma semblant als asmàtics poden veure agreujada la seva clínica en funció d'episodis de sobreinfecció vírica, a conseqüència fonamentalment de la seva hiperreactivitat bronquial. Aquests episodis de descompensació solen aparèixer principalment durant el període hivernal¹¹⁵.

A llarg termini es produeix una milloria progressiva de la patologia respiratòria, però les alteracions funcionals poden mantenir-se durant molt de temps^{10,116}.

Està comprovat que els nounats preterme presenten un nombre més gran de rehospitalitzacions durant els primers anys després de l'alta hospitalària en comparació amb els nounats a terme. A més a més, dins els nounats preterme, la DBP és el factor més relacionat amb el risc de rehospitalització durant els dos primers anys de vida (45% enfront de 25% quan es comparen lactants amb o sense DBP). Malgrat això, fins a un 23% dels nounats preterme no ventilats pot necessitar rehospitalitzacions per problemes respiratoris, la qual cosa dóna idea que la prematuritat per se és un factor de risc i que el diagnòstic de DBP no detectarà tots els pacients que presentaran complicacions respiratòries⁶.

La causa infecciosa més freqüent de les reaguditzacions de la DBP és la infecció pel VRS, i la utilització de teràpies preventives per a la dita infecció sembla reeixida en la reducció de les taxes de rehospitalització tant de lactants amb DBP com d'exprematurs sense DBP, encara que hi ha algunes controvèrsies sobre la població a tractar fonamentalment degudes a l'elevat cost del tractament^{24,25,117}.

La incidència de les rehospitalitzacions per complicacions respiratòries durant els primers anys de vida ha estat utilitzada com a mesura de morbiditat de la DBP. Per ponderar la importància de les rehospitalitzacions s'han utilitzat tant el nombre com la durada d'aquestes¹¹⁸.

3. DBP I INFECCIÓ PER MYCOPLASMAS

3.1.- Mycoplasmes en patologia perinatal

Els mycoplasmes, microorganismes ubics, són els procariotes més petits capaços de multiplicar-se de forma autònoma. Són coneguts des de finals del segle XIX, i encara que des d'un punt de vista estricte el terme *Mycoplasma* correspon només a un gènere, sol aplicar-se a tot el conjunt d'aquests microorganismes¹¹⁹.

Els mycoplasmes van ser descoberts el 1898. Es van aïllar per primera vegada com a patògens humans el 1937 en un abscess de glàndules de Bartholino. El 1954 es va aïllar *U urealyticum* com agent d'uretritis no gonocòccica. El 1962 es va cultivar *M pneumoniae* com a agent productor de la pneumònia atípica primària.

Els mycoplasmes pertanyen a la divisió dels *Tenericutes*, classe dels *Mollicutes*. La classe *Mollicutes* comprèn quatre ordes, dels quals un és el dels *Mycoplasmatales*. Dins ells la família dels *Mycoplasmataceae* comprèn dos gèneres: *Mycoplasma*, en la que es troben almenys 87 espècies, entre elles *M pneumoniae* i *M hominis* i el gènere *Ureaplasma*, amb 5 espècies, entre elles *U urealyticum*. Les més importants espècies descrites com a patògenes humanes són *M pneumoniae*, *M hominis* i *U urealyticum* sent aquestes dues últimes les que s'han relacionat amb patologia perinatal i neonatal.

Ambdós microorganismes pertanyen a la flora comensal d'un alt percentatge de persones. La taxa de colonització vaginal per *U urealyticum* pot incrementar-se fins al 50% en dones en període d'activitat genital. En el cas de *M hominis* el percentatge és menor, menys del 20%.

En l'home, *U urealyticum* és responsable d'uretritis no gonocòcciques (15-20% dels casos). En la dona, *M hominis* és responsable de bartolinitis i salpingitis. Ambdues espècies són agents d'endometritis i infeccions lligades a l'embaràs, corioamnionitis¹²⁰ i septicèmies post part o post avortament¹²¹. En el noutat, especialment en el preterme (immunodeprimit per definició) són causa de pneumònies^{122,123,124,125,126}, meningitis¹²⁷, septicèmies i osteomièlitis¹²⁸.

3.2.- *U urealyticum* i *M hominis* i DBP

El 1988 tres estudis independents van demostrar per primera vegada una associació entre la colonització neonatal per *Ureaplasma* i/o *Mycoplasma* en nounats preterme i el desenvolupament posterior de DBP^{28,29,30}. Prèviament a aquestes publicacions hi ha algunes comunicacions parcials dels mateixos autors.

L'estudi de Cassell i cols²⁸ va recollir els resultats de 200 aspirats traqueals en nounats de pes inferior a 2500 g afectats de patologia respiratòria. Els cultius es van realitzar durant les primeres 24 hores després de la intubació. La definició de DBP es va basar en la necessitat d'oxigenoteràpia als 28 dies de vida. El *U urealyticum* va resultar ser el germen més freqüentment aïllat (17% dels cultius traqueals) i la seva presència es va correlacionar positivament amb una ruptura de membranes superior a 24 hores i amb el part per via vaginal. En la població de nounats de pes inferior a 1000 g la colonització traqueal per *U urealyticum* es va associar al desenvolupament de DBP (82% de DBP quan el cultiu va resultar positiu enfront de 41% de DBP en cas de cultiu negatiu).

Sánchez i cols²⁹ van estudiar 111 nounats de pes inferior a 2000 g cultivant diverses mostres oculars, faríngies i rectals (van prendre també mostres vaginals en nenes) obtingudes els dies 1, 3 i 7 de vida i posteriorment de forma setmanal. Novament es va definir la DBP com a dependència d'oxigen als 28 dies. La taxa de colonització global va ser d'un 41%, predominant la colonització faríngia (35%), i van observar que la dita taxa no es mantenia estable al llarg de l'ingrés; alguns nounats es colonitzaven al llarg del temps mentre que altres se n'anaven negativitzant. Van aportar dades sobre la transmissió vertical en parts vaginals (62%) i en cesàries (47%). La colonització per *U urealyticum* es va associar al desenvolupament de DBP (30% dels colonitzats enfront de 8% dels no colonitzats), encara que la DBP es va associar també a una menor puntuació del test d'Apgar en néixer, menor pes i edat gestacional, major taxa d'intubació, persistència del conducte arterial i septicèmia. En el dit estudi es va fer referència a un únic pacient que va desenvolupar una DBP sense l'antecedent de SDR al naixement. Es va tractar d'un nounat colonitzat per *U urealyticum* que va presentar una pneumonitis a la setmana de vida.

En el treball de Wang i cols³⁰ el pes al naixement dels 99 nounats estudiats es va limitar a 1250 g. El diagnòstic de DBP es va realitzar els 28 dies de vida. Es van obtenir cultius d'aspirat gàstric al naixement i cultiu nasofaríngi o endotraqueal durant les primeres 48 hores posteriors a la intubació. Aproximadament un 43% van desenvolupar DBP, tots ells

amb diagnòstic de SDR al naixement i un 90% havent rebut ventilació mecànica. El *U urealyticum* es va aïllar en un 33% dels pacients (54% en els que van presentar DBP enfront de 17% en els que no ho van fer, amb un RR de 2,26). A més de la colonització per *U urealyticum*, altres variables independents associades al desenvolupament de DBP van ser: una menor edat gestacional, un pes de naixement més baix, una incidència de SDR més elevada i la presència d'una persistència del conducte arterial i d'edema pulmonar.

Des d'aquest moment han aparegut molts estudis respecte d'això, alguns han detectat una associació entre colonització per mycoplasmes i DBP^{129,130,131,132} mentre que altres no l'han trobat^{31,32,33,133,134}. Malgrat el temps transcorregut, no s'ha tancat la controvèrsia sobre si la colonització per mycoplasmes intervé o no en la patogènesi de la DBP. Un metaanàlisi realitzat el 1995¹³⁵, recollint 17 estudis publicats o comunicats fins aquest moment confereix un RR d'1,72 de desenvolupar DBP als nounats preterme colonitzats per mycoplasmes en comparació amb els no colonitzats.

La definició de DBP utilitzada per a dit metaanàlisi es limita a la dependència d'oxigenoteràpia als 28 dies d'edat postnatal. En aquest metaanàlisi no es té en compte la influència que l'edat gestacional exerceix sobre la colonització per *U urealyticum* al mateix temps que sobre el desenvolupament de DBP. En la major part dels treballs inclosos en aquest estudi no es realitzen anàlisi que permetin detectar el paper independent de la colonització per *U urealyticum*.

Els estudis apareguts des de 1995 coincideixen a definir la DBP com a dependència de l'oxigenoteràpia a les 36 setmanes d'edat postmenstrual i durant un mínim de 28 dies de vida. La major part d'ells realitzen anàlisi de variables múltiples dels resultats. Malgrat això persisteix la controvèrsia, existint estudis a favor^{136,137,138,139,140,141,142} i en contra^{143,144} que el *U urealyticum* jugui un paper en el desenvolupament de DBP.

S'observa una gran variabilitat entre les característiques dels distints estudis, la qual cosa dificulta la seva comparació i l'agrupació de resultats per a metaanàlisi; tot això contribueix a mantenir la controvèrsia sobre la implicació dels mycoplasmes en la DBP. Hi ha diferències en els criteris d'inclusió, tant respecte al pes i edat gestacional dels pacients a estudiar com en la situació clínica dels mateixos. Aquestes diferències també s'observen en la metodologia emprada per a la detecció de mycoplasmes. Alguns estudis realitzen cultius seriatos al llarg de tot l'ingrés o almenys durant les primeres setmanes, mentre que altres es basen en l'obtenció d'una única mostra de cada pacient. Els autors més recents incorporen la detecció del germen a través de PCR, la qual cosa confereix una sensibilitat molt major.

En resum, encara que com veurem més endavant hi ha nombrosos arguments en estudis *in vitro* que recolzen la tesi que el *U urealyticum* pot jugar un paper important en la gènesi de la DBP, hi ha diversos factors que dificulten la demostració clínica "in vivo" de la relació entre *U urealyticum* i la DBP, a continuació s'enumeren alguns d'ells:

- Igual que succeeix amb la possibilitat de desenvolupar DBP, la colonització per *U urealyticum* és tant més freqüent quant menor és l'edat gestacional del pacient. Per tant, és difícil discriminar si el *U urealyticum* és un factor implicat realment en la gènesi de la DBP o ben únicament un marcador de prematuritat. Existeixen molt pocs treballs en què s'aconsegueixi aïllar la colonització per *U urealyticum* com un factor independent de la immaduresa i la gran variabilitat del seu disseny dificulta la realització de metaanàlisi que permetin comprovar la dita hipòtesi.

- Atès que la DBP és una malaltia d'origen multifactorial, és difícil controlar en qualsevol estudi altres variables molt importants relacionades amb el seu desenvolupament, fonamentalment l'existència d'una SDR (que s'associa a lesió pulmonar per volu/barotrauma), d'una corioamnionitis (associada al seu torn a colonització materno-fetal per mycoplasmes i a reacció inflamatòria pulmonar com a conseqüència de l'acció de substàncies proinflamatòries) i/o de la persistència de conducte arterial (que comportarà una alteració de la distensibilitat pulmonar i contribuirà a l'augment del volu/barotrauma).

- Des que ha aparegut el diagnòstic de la colonització per mycoplasmes amb tècniques de PCR s'ha pogut comprovar que la sensibilitat de la detecció per cultiu dista molt de la ideal, especialment quan es realitzen pocs cultius per pacient. Això pot comportar una infravaloració de la colonització en la majoria de treballs realitzats. No obstant això, alguns autors han apuntat la possibilitat que l'acció del *U urealyticum* sobre el desenvolupament de DBP sigui dependent de la intensitat de la colonització (com més temps roman el nounat colonitzat major possibilitat existeix de desenvolupar DBP). Si això fos cert, la tècnica PCR com a únic mètode diagnòstic no seria útil per detectar aquest risc ja que no permet detectar la intensitat de la colonització.

- A l'últim, la prova definitiva de la relació entre *U urealyticum* i DBP seria la demostració que un tractament encaminat a l'eradicació del germen evita el desenvolupament de la malaltia. També en aquest aspecte hi ha multitud de dubtes. S'han realitzat alguns estudis que no han pogut demostrar la utilitat d'un tractament preventiu administrat després de conèixer la colonització del nounat. Tampoc ha estat útil el tractament efectuat des de poc abans de néixer. En aquests estudis el nombre total de pacients és escàs, la qual cosa

dificulta encara més la seva valoració. Per a futurs estudis caldria decidir quin és la millor opció, o bé tractar totes les mares colonitzades, intentant la profilaxi de la transmissió vertical del germen a semblança de la política empleada en la prevenció de la infecció per EGB, o bé tractar únicament als nounats colonitzats, amb la dificultat que suposa un diagnòstic precoç de la colonització i fins i tot amb la possibilitat més que probable que alguns pacients hagin iniciat ja els canvis inflamatoris en l'etapa prenatal a conseqüència de la dita colonització.

Recentment s'ha publicat un dels treballs més interessants sobre la relació entre *U urealyticum* i DBP¹⁴⁵. Els autors van analitzar una població de 125 nounats de pes inferior a 1500 g i de menys de 32 setmanes i van estudiar la colonització per *U urealyticum* mitjançant cultius seriatos al llarg de tot l'ingrés i mitjançant tècnica de la PCR. Van detectar tres patrons de colonització: precoç, tardà i permanent. Van demostrar que la colonització permanent és la que s'associa al diagnòstic de DBP a les 36 setmanes i la dita associació es mantingué fins i tot aplicant un model de regressió logística. Un altre aspecte molt interessant de l'estudi és que els autors van citar per primera vegada en la literatura la possible relació de la colonització per *U urealyticum* amb el desenvolupament de les noves formes de DBP, que en l'exposició actual hem qualificat com DBP atípica. Van observar una subpoblació de nounats colonitzats que no havien presentat una SDR ni una PCA i que van desenvolupar DBP.

Si s'analitza la literatura, en tots els estudis en què s'han inclòs pacients no intubats es troba una subpoblació de nounats colonitzats que desenvolupen DBP sense prèviament patir una SDR i que podrien formar part d'un grup semblant al descrit en aquest estudi.

3.2.1.- Mecanisme d'actuació

Diversos mecanismes han estat proposats per explicar com la colonització per *U urealyticum* pot acabar provocant els canvis patològics de DBP.

Una hipòtesi poc probable suggereix que la fosfolipasa A₂ produïda pel *U urealyticum*¹⁴⁶ dóna lloc a una inhibició del surfactant pulmonar¹⁴⁷, conduint a una situació de SDR i posteriorment a DBP.

Una altra hipòtesi considera la possibilitat que el *U urealyticum* sigui el responsable d'una inflamació pulmonar aguda (broncopneumònia) amb la consegüent lesió pulmonar i que aquesta sigui el substrat sobre el qual es desenvolupa posteriorment la DBP. La dita hipòtesi ja s'apuntava en el primer treball de Sánchez i cols²⁹ el 1998. Des de llavors han aparegut altres treballs que suggereixen que una pneumonitis precedeix al desenvolupament de DBP^{148,149} i que s'acompanya de canvis radiològics⁷⁰ i analítics^{150,151} típics. En un elegant estudi realitzat a Roma¹²⁵ els autors efectuen el diagnòstic de pneumònia en el període neonatal immediat fins en un 81% dels nounats colonitzats per *U urealyticum* i únicament en el 31% dels no colonitzats. En dos casos d'evolució desfavorable als 4 i 7 dies de vida, la biòpsia pulmonar va confirmar l'existència d'una pneumonitis bilateral amb infiltració de polimorfonuclears i àrees de destrucció alveolar amb creixement de *U urealyticum* en cultiu pur. Al tercer dia de vida es va observar un increment significatiu en el recompte total de leucòcits, neutròfils i bandes en els nounats colonitzats per *U urealyticum* en comparació amb els no colonitzats. Aquestes alteracions en el recompte leucocitari es van mantenir fins al final de la primera setmana i posteriorment van iniciar la seva normalització.

La capacitat patògena del *U urealyticum* sobre el pulmó animal s'ha demostrat en un model de membrana en primats¹⁵² així com la potenciació de l'efecte inflamatori del *U urealyticum* sobre el pulmó de rata quan es troba en un ambient hiperòxic¹⁵³.

A l'últim, nombrosos estudis avalen la hipòtesi d'una reacció inflamatòria crònica pulmonar induïda pels mitjancers que s'activen a conseqüència de la colonització per *U urealyticum*. Ja des de fa anys es recullen articles que relacionen la colonització per *U urealyticum* amb un augment de citocines proinflamatòries tant in vitro^{154,155} com a in vivo⁷⁶, analitzant l'aspirat traqueal de nounats preterme. Una dada indirecta que avala la hipòtesi de la

inflamació crònica és el patró de colonització persistent per *U urealyticum* que s'associa al desenvolupament de DBP¹⁴⁵. En un model de rata jove s'ha estudiat la resposta provocada per la inoculació de *U urealyticum*, observant-se que en la fase aguda es produeixen mínimes lesions tisulars i escassa inflamació. No obstant això, en la fase tardana de la infecció s'observa una resposta inflamatòria crònica moderada (analítica i histològicament confirmada) semblant a la que succeeix en nounats humans que desenvolupen DBP¹⁵⁶. Aquests mateixos autors, comparant mostres histològiques de nounats preterme morts (5 pacients sense patologia pulmonar, 13 amb pneumònia amb *U urealyticum* negatiu i 5 amb patologia pulmonar i *U urealyticum* positiu) van detectar diferències entre els nounats amb patologia pulmonar segons si estiguessin colonitzats o no per *U urealyticum*. Els nounats colonitzats van presentar un increment de macròfags i un major grau de fibrosi que els nounats no colonitzats, en els que va predominar la infiltració per neutròfils¹⁵⁷.

Entre tots els treballs destaquen els del Dr. Yinghua Li^{158,159,160,161,162}, resumits en la seva tesi doctoral¹⁶³. A través de les seves investigacions en cultius cel·lulars de macròfags humans i de rata, en macròfags alveolars obtinguts d'aspirats traqueals de nounats preterme així com en macròfags alveolars de rata, el citat autor va demostrar la capacitat que tenen els antígens de *U urealyticum* per induir la producció de grans quantitats de molècules proinflamatòries com TNF- α , IL-6 i òxid nítric. També va demostrar que l'antigen de *U urealyticum* incrementa l'expressió de VEGF i d'ICAM-1, que intervindran tant en les fases precoces com tardanes del desenvolupament de la DBP. Va demostrar també que tots aquests canvis poden ser deguts a l'activació d'un factor nuclear (NF- κ B) per l'antigen de *U urealyticum*. Va observar que aquestes respostes es troben en gran part inhibides pels corticoides. Li va demostrar així mateix la capacitat del *U urealyticum* per induir apoptosi dels pneumocits tipus II i de macròfags alveolars, canvis que s'observen en l'evolució de la DBP. A l'últim, l'autor va observar així mateix un increment del TGF- β 1 (implicat en el procés de fibrosi durant la recuperació pulmonar) en l'aspirat traqueal de nounats colonitzats que han desenvolupat DBP.

Malgrat tots els arguments anteriors, no ha estat possible demostrar fins al moment la relació causal del *U urealyticum* respecte a DBP a través de la resposta a un tractament dirigit a l'eradicació del germen. Es coneix la sensibilitat del germen a distints fàrmacs¹⁶⁴ i les dosis recomanades per a la seva eradicació¹⁶⁵. S'han realitzat alguns assajos sobre petites poblacions que no han aportat suficients proves per introduir el tractament amb eritromicina en les fases precoces de DBP^{70,166,167,168}. S'ha proposat per diversos autors la realització d'un assaig clínic que intenti evitar la colonització perinatal del nounat a partir del tractament de les mares portadores de *U urealyticum* amb risc elevat de part prematur^{169,170}

de forma semblant a la profilaxi de la infecció per EGB. No obstant això, fins al moment no ha estat possible realitzar el dit estudi.

4. DISSENY DE L'ESTUDI

4.1.- Objectius

L'objectiu fonamental de la investigació va ser determinar si hi ha alguna relació entre la colonització neonatal per *U urealyticum* i el desenvolupament de DBP en nounats prematurs de pes en néixer inferior a 1500 g.

Els objectius específics van ser:

1. Conèixer la prevalència de la colonització respiratòria per *U urealyticum* en la població de nounats de pes inferior a 1500 g.
2. Determinar si hi ha alguna relació entre la colonització respiratòria per *U urealyticum* i el posterior desenvolupament de DBP.
3. Determinar si hi ha alguna relació entre la colonització respiratòria per *U urealyticum* i el posterior desenvolupament de la forma atípica de DBP.

2.- Població

La població a estudiar va estar formada per nounats prematurs de pes inferior a 1500 g, nascuts a l'Hospital Materno-Infantil Vall Hebron i ingressats en el servei de neonatologia.

Tots els nounats vius es van considerar potencialment elegibles, però les característiques de l'estudi (el punt final és el desenvolupament o no d'una malaltia crònica) i les limitacions funcionals d'aquest, determinades bàsicament per la sobrecàrrega que un excés de cultius suposava per al servei de microbiologia, van motivar la selecció d'un subgrup de pacients en funció de les següents característiques:

- *Supervivència superior a 48 hores.*
- *Inclusió de forma consecutiva fins a un màxim de 2 nous pacients per setmana.*
- *Exclusió dels nounats nascuts en cap de setmana.*
- *Exclusió dels pacients nascuts en períodes vacacionals.*

Es va efectuar una primera part de l'estudi entre els mesos de febrer de 1994 i gener de 1996. Després de l'anàlisi d'aquesta primera població es va observar una possible relació entre la colonització per *U urealyticum* i el desenvolupament de DBP^{171,172,173,174} i es va considerar necessari ampliar la mostra per confirmar les hipòtesis sospitades, realitzant-se una segona part de l'estudi entre els mesos d'octubre de 1999 i maig de 2000, període durant el qual no va existir cap tipus de limitació a l'estudi.


Durant el primer període un total de 195 nounats van presentar un pes de naixement inferior a 1500 g. D'aquests, 72 van ser inclosos en l'estudi.

Durant el segon període un total de 94 nounats van presentar un pes de naixement inferior a 1500 g i 53 es van incloure en l'estudi. A la taula 1 es troba un resum de l'anàlisi comparativa d'ambdues poblacions (annex 1). No es van demostrar diferències entre ambdós períodes en els variables estudiades, excepte en una major taxa d'utilització de corticoides prenats en els nascuts durant el segon període. L'edat gestacional i el pes al naixement, la incidència de MMH, la utilització de surfactant i la incidència de DBP van ser idèntiques entre ambdós períodes.

En total, 115 nounats van ser inclosos en l'estudi.

Taula 1. Comparació entre primer i segon període*

	PERÍODE			
	1994-1996		1999-2000	
	N	%	N	%
Sexe				
Home	30	49,2	13	32,5
Dona	31	50,8	27	67,5
Edat gestacional (dies) *				
Mitjana(IC95%)	206 (202 - 210)		201 (196 - 206)	
Tipus part				
Vaginal	22	36,1	12	30
Cesària	39	60,4	28	70
Betametasona				
Sí	40	65,6	37	92,5
Corioamnionitis				
Sí	14	23,0	13	32,5
Pes en néixer				
Mitjana(IC95%)	1091 (1029 - 1153)		1021 (949 - 1092)	
Intubació en néixer				
Sí	22	36,1	7	17,5
Membrana hialina				
Sí	30	49,2	19	48,5
Tractament PCA				
Sí	24	39,3	10	25,0
Dies oxigenoteràpia				
	31 (20 - 42)		41 (26 - 56)	
Corticoides intravenosos				
Sí	12	19,7	4	10,0
Cultiu positiu				
Sí	21	34,4	10	25,0
DBP				
Sí	11	18,0	8	20,0

 p significativa

*En 101 supervivents a les 36 setmanes

4.3.- Metodologia

4.3.1- Investigació de la colonització per *U urealyticum*

Es van obtenir mostres de frotis faringi i aspirat traqueal (aquest últim únicament en pacients intubats) als dies 3, 7, 14, 21 i 28 de vida.

Per a l'obtenció del frotis faringi es va utilitzar un escovilló convencional amb mitjà de transport, remès ràpidament al laboratori on va ser processat pel procediment habitual per a aquest tipus de mostres.

En cas d'estar sotmès a ventilació mecànica, si en practicar l'aspiració es va obtenir secreció, es va col·locar en un tub estèril i es va remetre al laboratori. En cas contrari, s'instil·là 1 ml de solució salina estèril i posteriorment es va inocular en un tub estèril per al seu transport i processament.

Per a l'aïllament i identificació de *U urealyticum* es va utilitzar el medi líquid U9B suplementat amb urea i el medi sòlid A7B.

Frotis faringi: la mostra remesa en escovilló es va inocular en caldo U9B. Immediatament 3 gotes d'aquest caldo es van sembrar en una placa d'agar A7B. L'agar A7B es va covar a 37°C, en atmosfera anaeròbica durant 48 hores, després d'això es va efectuar la seva lectura, prèvia col·locació de la placa al microscopi (x10). La visualització de colònies rodones, de 15-30 microns de diàmetre, sense morfologia d'ou ferrat i d'un color gairebé negre, són característiques i diagnòstiques de *U urealyticum*. Al seu torn, el caldo U9B es va covar a 37°C, en atmosfera aeròbica. Periòdicament es va observar si existia viratge del medi a color vermell, la qual cosa és característica de *U urealyticum*. En el moment del viratge, o a les 48 hores si aquest no s'ha produït, 3 gotes del caldo U9B es van sembrar en agar A7B, amb el que es va procedir un altre cop com s'acaba d'indicar.

Aspirat traqueal: tres gotes de l'aspirat traqueal es van inocular directament en agar A7B i tres gotes més en caldo U9B. L'agar A7B es va llegir a les 48 hores. Periòdicament es va observar si existia viratge a vermell del caldo U9B. En el moment del viratge o a les 48 hores si aquest no s'havia produït, 3 gotes del caldo U9B es van sembrar en agar A7B, el qual va ser llegit a les 48 hores.

En total es van practicar 692 cultius, 125 dels quals van ser d'aspirats traqueals.

4.3.2.- Variables de l'estudi, recollida de dades

Les variables de l'estudi que es detallen a continuació es van definir a partir de les dades suggerides per la literatura mèdica existent en el moment de l'inici de l'estudi. Es van incloure dades prenatales i postnatales que poguessin influir en el desenvolupament de DBP.

Es va considerar que la millor forma per detectar la colonització neonatal per *U urealyticum* era la realització de cultius faringis i/o traqueals. Es va considerar que el cultiu rectal i/o vaginal aportava poca informació respecte als cultius respiratoris seriats i augmentava considerablement el cost de l'estudi. La realització de cultius seriats al llarg de les primeres setmanes d'ingrés va semblar l'estratègia que amb major sensibilitat permetria detectar la colonització, ja que diversos estudis apuntaven en aquesta direcció.

Encara que en el moment de l'inici de l'estudi existien alguns treballs en què s'utilitzaven tècniques de PCR per a la detecció del *U urealyticum* i altres treballs en què es valoraven les citocines proinflamàtòries en relació al desenvolupament de DBP, cap d'aquestes dues tècniques era assequible a les nostres possibilitats en aquells moments.

Per a la seva millor comprensió i anàlisi, les variables recollides es van agrupar en els següents apartats:

4.3.2.1.- Variables PRENATALS:

Causa del part, obtinguda a partir de la història obstètrica. Es van establir les categories següents: desconeguda, patiment fetal, malaltia hipertensiva materna, altres.

Sexe del nounat.

Edat gestacional, obtinguda a partir de la història obstètrica i definida pel temps transcorregut des del primer dia de l'última menstruació o bé, en cas d'haver-se realitzat, pel valor obtingut en l'ecografia del primer trimestre.

Tipus de part, diferenciant entre part vaginal i cesària.

Gestació, única o múltiple.

Ordre gestació, en cas de gestacions múltiples, es refereix a l'ordre en el moment del naixement.

Betametasona, obtinguda a partir de la història obstètrica, aquesta variable fa referència a l'administració prenatal de corticoides per induir la maduració dels parènquimes fetals. Es distingeix entre completa (administració d'un mínim de 2 dosi de betametasona amb un interval igual o superior a 24 hores fins al part), incompleta (una o dues dosis amb un interval inferior a 24 hores) o no maduració (cap dosi).

Antibiòtics, obtinguda a partir de la història obstètrica, es refereix a l'administració d'antibioteràpia intrapart a conseqüència d'una sospita de corioamnionitis. S'exclou l'antibioteràpia per a profilaxi de la transmissió vertical del EGB.

Corioamnionitis, obtinguda de la història obstètrica, afirmativa en el cas que els obstetres haguessin realitzat dit diagnòstic, basat generalment en dades clíniques (amença de part preterme, febre, irritabilitat uterina) o analítics (leucocitosi, increment de proteïna C reactiva, disminució de glucosa en líquid amniòtic, presència de gèrmens en líquid amniòtic).

Amniorrèxis, obtinguda a partir de la història obstètrica, es va considerar amniorrèxis intrapart quan la ruptura de bossa succeïa en qualsevol moment des de l'inici del treball del part.

Amniorrexis (hores), obtinguda a partir de la història obstètrica, es va recollir per valorar l'interval entre la ruptura de bossa i el moment del naixement.

4.3.2.2.- Variables EN NÉIXER:

Apgar a l'1 minut, obtinguda a partir del full de part, indica la puntuació del test d'Apgar en el moment del primer minut de vida.

Apgar als 5 minuts, obtinguda a partir del full de part, indica la puntuació del test d'Apgar en el moment del cinquè minut de vida.

Reanimació, obtinguda a partir del full de part, s'estableixen tres categories ordenades en funció de la maniobra de major intensitat requerida per a la reanimació inicial del nadó:

Oxigen, quan únicament va precisar oxigenoteràpia.

Màscara, quan a més de l'anterior, va requerir ventilació amb bossa.

Intubació, quan el nounat va ser intubat en sala de parts en el context de la reanimació inicial.

Pes en néixer, obtingut en el moment de l'ingrés del nounat en l'Unitat de Neonatologia.

Baix pes, es va considerar que el nounat presentava baix pes en néixer quan el seu pes es trobava per sota de les dues desviacions estàndard en relació a les gràfiques de pes en néixer utilitzades com a referència en la unitat.

Pes 10 dies, obtinguda a partir de la gràfica d'infermeria, es refereix al pes del nounat als 10 dies de vida. A partir de la dita variable es va obtenir la variable derivada **Augment >= 10% pes**, positiva en el cas que el nounat hagués presentat un increment de pes superior al 10% al llarg dels primers deu dies de vida, indicant una probable situació de sobrehidratació.

4.3.2.3.- Variables INTERMÈDIES:

Són variables obtingudes al llarg de l'evolució del nounat, referides tant a patologia patida com a alguns tractaments rebuts.

Es van seleccionar aquelles patologies que segons la literatura podrien influir en el desenvolupament de DBP (membrana, PCA) o bé aquelles patologies responsables de la major morbiditat en nounats preterme i que solen acompanyar al desenvolupament de DBP (leucomalàcia, enterocolitis necrosant, hemorràgia intraventricular, retinopatia). Quant als tractaments, es reflecteixen aquells que poden ajudar a definir la gravetat de la patologia neonatal (surfactant, corticoides, tractament de PCA). Es va afegir així mateix una variable referida al diagnòstic radiològic de la malaltia.

Membrana, afirmatiu quan es va establir el diagnòstic de MMH, definida per la presència d'una síndrome de destret respiratori neonatal progressiu, que va necessitar assistència respiratòria amb ventilació mecànica i coexistència d'una radiologia característica. El diagnòstic va ser establert per l'equip mèdic responsable del pacient i la radiologia confirmada cas per cas per un mateix radiòleg (Dr. Xavier Lucaya), desconexor de l'estat de colonització del nounat.

Surfactant, Surfactant (dosi), variables referides a la utilització del dit producte com a tractament de la membrana i al nombre de dosi rebudes en total. La instil·lació intratraqueal de surfactant es va efectuar en aquells pacients diagnosticats de MMH que van necessitar oxigenoteràpia amb una concentració d'oxigen en l'aire inspirat superior a 0.4.

Intubació (dies), en pacients intubats, es refereix al nombre de dies d'intubació.

Oxigenoteràpia (dies), nombre total de dies en què el nounat va rebre oxigenoteràpia, independentment de la modalitat d'administració (ventilació mecànica, CPAP, cànules nasals, oxigen ambiental). Aquesta variable es va utilitzar per al diagnòstic de DBP.

Displàsia Rx, referida a la valoració radiològica dels nounats. Les radiografies obtingudes aproximadament al mes de vida en nounats que es mantenien encara en tractament amb oxigenoteràpia van ser valorades per un únic radiòleg (Dr. Xavier Lucaya), desconexor del grau de colonització del nounat.

Es van establir les categories següents:

No: quan el nounat no va necessitar oxigenoteràpia ni assistència respiratòria prolongada o

la seva radiologia va ser normal o, encara sent patològica, no presentava signes típics de DBP.

Sí: quan la radiografia simple de tòrax era característica de DBP segons els criteris radiològics establerts.

Dubtós: quan sent patològica, la radiografia no presentava totes les troballes típiques de DBP.

Leucomalàcia, referida a la troballa de lesions quístiques en l'ecografia cerebral, aparentment secundàries a l'evolució de fenòmens isquèmics. Les ecografies cerebrals es van realitzar durant les primeres 72 hores de vida, al final de la primera setmana, al voltant de les 36-40 setmanes postmenstruals i sempre que l'equip assistencial del pacient ho va considerar necessari.

Enterocolitis, es van recollir sota tal epígraf aquells casos d'enterocolitis necrosant que, complint els criteris diagnòstics proposats per Bell¹⁷⁵, van motivar un tractament amb dieta absoluta, nutrició parenteral i antibioteràpia d'ampli espectre durant un període mínim d'una setmana.

Corticoides inhalats, afirmatiu quan el nounat va rebre tractament amb budesonida inhalada a causa del diagnòstic de malaltia pulmonar crònica o bé per evitar l'evolució a la cronicitat després dels primers quinze dies de vida en pacients que presentaven factors de risc i mantenien una evolució cap a la cronicitat. El tractament es va establir en funció del criteri de l'equip mèdic responsable del nounat.

Corticoides intravenosos, utilitzats després d'establir-se el diagnòstic de DBP en pacients sotmesos a ventilació mecànica a fi d'afavorir la seva extubació. Es va utilitzar una pauta inicial de 0,5 mg/kg/dia, reduint gradualment la dosi cada 72 hores durant un període de 15 dies.

Pers. conducte arterial, el diagnòstic de PCA es va establir per ecografia-doppler en aquells nounats amb clínica suggestiva o que persistien intubats i amb elevada demanda d'oxigen més enllà de les 72 hores de vida.

Ttent. PCA, es va considerar el tractament de la PCA sempre de comú acord amb l'equip de cardiologia de l'hospital en aquells pacients amb signes clínics o ecocardiogràfics que indicaven una repercussió clínica d'aquest. El tractament es va realitzar en primera elecció mitjançant l'administració de tres dosi d'indometacina intravenosa, que podia repetir-se en

cas de fracàs de la primera tanda. En aquells pacients que van presentar contraindicacions per a l'administració d'indometacina o en els que va fracassar el tractament mèdic es va efectuar el tancament quirúrgic del conducte.

En els pacients no tractats, s'efectuava un seguiment periòdic d'aquest fins a observar la seva total resolució o indicar tractament.

Hemorràgia intraventricular, diagnosticada per ecografia cerebral (veure leucomalàcia). En cas de presentar hemorràgia aquesta es va classificar en alguna de les categories següents:

grau I: hemorràgia subependimària

grau II: hemorràgia intraventricular sense dilatació

grau III: hemorràgia intraventricular amb dilatació d'un o més ventricles.

grau IV: hemorràgia amb extensió a parènquima (infart hemorràgic).

Retinopatia, el despistatge de la retinopatia de la prematuritat es va realitzar rutinàriament a tots els nounats de pes inferior a 1500 g a partir dels 21 dies de vida. Es van establir tres categories, sent l'última (3) la corresponent a retinopaties grau III plus o superior que van necessitar tractament amb crioteràpia o fotocoagulació amb làser.

4.3.2.4.- Variables A L'ALTA:

Supervivència, en el moment de l'alta.

Estada, referida al total de dies d'ingrés hospitalari.

Edat gestacional en el moment de l'alta. Es refereix a l'edat postmenstrual, al total de dies transcorreguts des del primer dia de l'última menstruació fins al moment de l'alta del nounat.

Dies postembaraç, es refereix als dies d'ingrés que van més enllà del moment en què la es van complir les 40 setmanes d'edat postmenstrual. Únicament es recullen aquells casos en què el valor és positiu (més de 40 setmanes).

4.3.2.5.- Presència d'algun cultiu POSITIU:

Cultiu, és la variable que ens indica la colonització respiratòria del nou-nat. Se li atorga valor quan en qualsevol dels cultius practicats es detecta la presència de *U urealyticum*, independentment de si es tracta d'un frotis faringi o aspirat traqueal.

4.3.2.6.- DBP:

DBP, ens confirma la presència de DBP. És la variable dependent de l'estudi. Es va definir per la necessitat de continuar necessitant tractament amb oxigenoteràpia més enllà dels 28 dies de vida i 36 setmanes d'edat postmenstrual.

Entre els afectes de DBP es van establir dues categories:

DBP TÍPICA: quan existia l'antecedent de MMH durant els primers dies de vida del nounat i la radiografia de tòrax era típica de DBP.

DBP ATÍPICA: quan la DBP es desenvolupava sense l'antecedent previ de MMH. En aquests casos no es va requerir l'existència d'una radiografia de tòrax típica de DBP.

Per a la recollida de dades es va utilitzar un quadernet de recollida de dades per a cada pacient inclòs en l'estudi, actualitzant-se a mesura que es realitzaven els cultius i en el moment de l'alta. La informació sobre el resultat dels cultius era recollida de forma periòdica (aproximadament cada 3 mesos) i introduïda immediatament en la base de dades de l'estudi. Les dades van ser arxivades en una base de dades Acces (Microsoft®) i introduïdes progressivament a mesura que eren obtingudes per a la seva posterior anàlisi.

4.3.3.- Anàlisi estadística

La descriptiva inicial de les variables contínues incloses en l'anàlisi es va resumir mitjançant estadístics descriptius: mitjana, desviació, mediana, percentil 25 i percentil 75; i les categòriques mitjançant estadístics de freqüències: nombre de casos i percentatge.

Per examinar visualment la normalitat de les variables contínues es va utilitzar la tècnica EDA (Exploratory Data Analysis), que inclou: histograma, boxplot, density plot i pp-plot.

Per a l'anàlisi de la DBP (No/Sí) es va utilitzar la prova de la t de Student o la prova de la U de Mann Whitney per a les variables contínues, utilitzant cadascuna de les proves depenent dels resultats obtinguts mitjançant la tècnica EDA; i la prova exacta de Fisher per a les categòriques. En canvi, per a l'anàlisi segons la codificació (No/Atípica/Típica) les proves van ser ANOVA, H de Kruskal-Wallis i prova exacta de Fisher respectivament.

Es van realitzar models de regressió logística binària per a l'estimació de l'OR i el seu interval de confiança del 95% per a cadascuna de les especificacions de la DBP (No/Típica) i (No/Atípica), interpretant-se com a major risc de DBP les OR majors a 1 i significatives les que l'interval de confiança del 95% no va incloure la unitat. No es va realitzar anàlisi de variables múltiples al no disposar d'un nombre de casos adequat: típica n=11, atípica n=8.

Es va establir un nivell de significació de $p=0,05$ en totes la proves realitzades.

5. RESULTATS

5.1.- Població general

Del total de 115 nounats inclosos inicialment en l'estudi, 14 van morir abans de complir les 36 setmanes d'edat postmenstrual i per tant no va poder valorar-se l'evolució o no a DBP i van ser exclosos de l'anàlisi. L'anàlisi completa de les característiques d'aquests 115 nounats es troba en l'annex 2.

Els nounats morts van estar més malalts des del moment del naixement (12/14 van requerir intubació en sala de parts en el context de la reanimació inicial), van presentar una major incidència de MMH respecte als supervivents (78,6% enfront de 48,5%) i una major taxa de complicacions intracranials greus (hemorràgies grau III/IV i/o leucomalàcia). La resta de característiques, exposades en l'annex 3, van ser semblants a les de la població de supervivents, amb una discreta tendència al predomini del sexe masculí, menor edat gestacional i menor pes en néixer en el grup de nounats morts.

5.2.-Població estudiada

La població definitiva per a estudi va quedar formada per 101 nounats que van sobreviure com a mínim fins a les 36 setmanes d'edat postmenstrual.

L'edat gestacional mitjana va ser de $29^{1/7}$ i l'edat mitjana a l'alta va ser de $40^{2/7}$ setmanes. Dos dels 101 nounats van morir durant el seu ingrés després d'haver complert les 36 setmanes d'edat postmenstrual. Un d'ells a causa d'una infecció nosocomial, l'altre a causa de la gravetat de la seva DBP.

A continuació s'exposa l'anàlisi descriptiva de les característiques de la dita població (taules 2 a 7):

Taula 2: Descripció de les variables PRENATALS

	N	%
Causa		
Desconeguda	20	19,8
Patiment fetal	36	35,6
Mal. hipertensiva materna	11	10,9
Altres	34	33,7
Sexe		
Home	43	42,6
Dona	58	57,4
Edat gestacional (dies) *		
Mitjana (IC95%)	204	(201 - 208)
Tipus part		
Vaginal	34	33,7
Cesària	67	66,3
Gestació		
Simple	75	74,3
Múltiple	26	25,7
Ordre gestació		
Primer	14	53,8
Segon	12	46,2
Betametasona		
Completa (> 24 hores)	54	53,5
Incompleta (< 24 hores)	23	22,8
No	24	23,8
Antibiòtics		
No	69	68,3
Sí	32	31,7
Corioamnionitis		
No	74	73,3
Sí	27	26,7
Amniorrexis		
Intrapart	60	59,4
No intrapart	41	40,6
Amniorrexis (hores) \$		
Mediana P25-P75	36	10 - 158

* Mitjana (IC95%)

\$ Mediana P25 - P75

Taula 3: Descripció de les variables EN NÉIXER

	N	%
Apgar 1 minut *	5,7	(5.3 - 6.1)
Apgar 5 minuts *	7,6	(7.3 - 8.0)
Reanimació		
Oxigen	39	38,6
Mascareta	33	32,7
Intubació	29	28,7
PES		
Pes en néixer *	1063	(1016 - 1110)
Baix pes		
No	77	76,2
Sí	24	23,8
Pes 10 dies *	1033	(987 - 1079)
Augment >= 10% pes		
No	96	96,0
Sí	4	4,0

* Mitjana (IC95%)

En la població estudiada, la major part de nounats no presentaven un increment de pes superior en un 10% al pes en néixer. Aquesta dada es va utilitzar com a marcadora de possible sobrecàrrega hídrica, la qual cosa no es va prouir en aquesta població. Probablement molts dels nens amb major sobrecàrrega de líquids no varen sobreviure a les primeres 48 hores de vida i per tant no foren definitivament inclosos dins l'estudi.

Taula 4: Variables INTERMÈDIES

	N	%	
Membrana			
No	52	51,5	
Sí	49	48,5	
Surfactant (dosis)			
No	58	57,4	
1	32	31,7	
2	8	7,9	
3	3	3,0	
Intubació (dies) §			
	8	2 - 17	
Oxigenoteràpia (dies) §			
	16	5 - 60	
Displàsia RX			
No	76	75,2	
Dubtosa	9	8,9	
Sí	16	15,8	
Leucomalàcia			
No	96	95,0	
Sí	5	5,0	
Enterocolitis			
No	87	86,1	
Sí	14	13,9	
Corticoides inhalats			
No	73	72,3	
Sí	28	27,7	
Corticoides intravenosos			
No	85	84,2	
Sí	16	15,8	
Pers. conducte arterial			
No	58	57,4	
Sí	43	42,6	
Ttent Pca			
No tractament	67	66,3	
Indometacina	27	26,7	
Cirurgia	7	6,9	
Hemorràgia			
intraventricular	No	78	77,2
	1	10	9,9
	2	8	7,9
	3	4	4,0
	4	1	1,0
Retinopatia			
No	70	69,3	
1	3	3,0	
2	23	22,8	
3	5	5,0	

§ Mitjana P25 - P75

Taula 5: Descripció de les variables A L'ALTA

	N	%
Supervivència		
Sí	99	98,0
No	2	2,0
Estada [§]	72	59 - 94
Edat gestacional *	282	(276 - 289)
Díes postembarç [§]	21	5 - 38

* Mitjana (IC95%)

§ Mediana P25 - P75

Taula 6: Presència d'algún cultiu POSITIU

	N	%
Cultiu		
No	70	69,3
Sí	31	30,7

En els 101 nounats estudiats, el 14,8% dels frotis faringis i el 8% dels aspirats traqueals van resultar positius a *U urealyticum*. En 31 (30,7%) dels 101 nounats va poder demostrar-se la colonització per *U urealyticum* en algun dels cultius practicats al llarg del seu ingrés.

Es van observar únicament 19 casos de DBP, la qual cosa suposa una incidència de 18,8%. Va predominar la forma típica de DBP, encara que la taxa de DBP atípica va ser considerable (42,1% del total de DBP).

Taula 7: DBP

	N	%	%
DBP			
No	82	81,2	
DBP Atípica	8	7,9	42,1
DBP Típica	11	10,9	57,9


5.3.-Comparació entre el grup amb DBP i el grup sense DBP

En el pas següent es realitza una anàlisi comparativa de les variables entre el grup de nounats que no va desenvolupar DBP i el grup que la va desenvolupar.

Taula 8: Descripció de les variables PRENATALS

	DBP Displàsia broncopulmonar			
	No (n=82)		Sí (n=19)	
	N	%	N	%
Sexe				
Home	32	39	11	57,9
Dona	50	61	8	42,1
Edat gestacional (dies) *				
Mitjana (IC95%)	207 (204 - 211)		192 (184 - 199)	
Típus part				
Vaginal	26	31,7	8	42,1
Cesària	56	68,3	11	57,9
Ordre gestació				
Primer	9	47,4	5	71,4
Segon	10	52,6	2	28,6
Betametasona				
Completa/Incompleta	60	73,2	17	89,5
No	22	26,8	2	10,5
Corioamnionitis				
No	62	75,6	12	63,2
Sí	20	24,4	7	36,8


* Mitjana (IC95%)
 \$ Mediana P25 - P75

 p significativa

Taula 9: Descripció de les variables EN NÉIXER

	DBP Displàsia broncopulmonar			
	No (n=82)		Sí (n=19)	
	N	%	N	%
PES				
Pes en néixer *	1108 (1058 - 1157)		872 (779 - 966)	
Baix pes				
No	61	74,4	16	84,2
Sí	21	25,6	3	15,8
Augment >= 10% pes				
No	77	95,1	19	100,0
Sí	4	4,9	-	-



* Mitjana (IC95%)

 p significativa

Taula 10: Variables INTERMÈDIES

	DBP Displàsia broncopulmonar			
	No (n=82)		Sí (n=19)	
	N	%	N	%
Membrana				
No	44	53,7	8	42,1
Sí	38	46,3	11	57,9
Surfactant (dosis)				
No	49	59,8	9	47,4
1	26	31,7	6	31,6
2	5	6,1	3	15,8
3	2	2,4	1	5,3
Intubació (dies)[§]				
	6	2 - 15	17	10 - 64
Oxigenoteràpia (dies)[§]				
	10	4 - 32	80	74 - 111
Displàsia RX				
No	75	91,5	1	5,3
Sí/Dubtós	7	8,5	18	94,7
Leucomalàcia				
No	80	97,6	16	84,2
Sí	2	2,4	3	15,8
Enterocolitis				
No	74	90,2	13	68,4
Sí	8	9,8	6	31,6
Corticoides inhalats				
No	70	85,4	3	15,8
Sí	12	14,6	16	84,2
Corticoides intravenosos				
No	75	91,5	10	52,6
Sí	7	8,5	9	47,4
Persistència PCA				
No	51	62,2	7	36,8
Sí	31	37,8	12	63,2
Ttent PCA				
No	60	73,2	7	36,8
Sí	22	26,8	12	63,2
Hemorr intraventricular				
No	67	81,7	11	57,9
1	6	7,3	4	21,1
2	6	7,3	2	10,5
3	3	3,7	1	5,3
4	-	-	1	5,3
Retinopatia				
No	62	75,6	8	42,1
1	2	2,4	1	5,3
2	15	18,3	8	42,1
3	3	3,7	2	10,5

§ Mitjana P25 - P75

 p significativa
 "quasi" significativa

Taula 11: Descripció de les variables A L'ALTA

	DBP Displàsia broncopulmonar			
	No (n=82)		Sí (n=19)	
	N	%	N	%
Supervivència				
Sí	82	100,0	17	89,5
No	-	-	2	10,5
Estada \$	64	53 - 79	120	87 - 166

* Mitjana (IC95%)

\$ Mediana P25 - P75

 p significativa

Taula 12: Presència d'algún Cultiu POSITIU

	DBP Displàsia broncopulmonar			
	No (n=82)		Sí (n=19)	
	N	%	N	%
Cultiu				
No	60	73,2	10	52,6
Sí	22	26,8	9	47,4

Els nounats afectats de DBP van presentar:

- Menor edat gestacional i menor pes al naixement.
- Major incidència de PCA que va necessitar tractament.
- Major incidència de leucomalàcia, hemorràgia intraventricular, enterocolitis necrosant i retinopatia de la prematuritat.
- Més dies d'intubació i d'oxigenoteràpia, més diagnòstics radiològics de DBP, major utilització de corticoides, tant inhalats com intravenosos, i major temps d'hospitalització.

Encara que algunes variables no arriben a ser significatives, sí que s'observen certes tendències interessants, de forma que els nounats afectats de DBP tenen tendència a ser predominantment de sexe masculí, haver nascut per part vaginal i primer bessó en cas de parts múltiples, major incidència de corioamnionitis, de MMH i d'utilització de surfactant i una taxa de colonització per *U urealyticum* superior als nounats no afectats de DBP.


5.4.-Comparació entre forma típica i atípica de DBP

En el pas següent es van analitzar les diferències entre els nounats afectats de la forma típica de DBP (amb l'antecedent de MMH), els nounats afectats de la forma atípica de DBP (sense l'antecedent de MMH) i els nounats sense DBP.

Taula 13: Descripció de les variables PRENATALS

	DBP Displàsia broncopulmonar					
	No (n=82)		Sí (n=19)			
			Atípica (n=8)		Típica (n=11)	
	N	%	N	%	N	%
Sexe						
Home	32	39,0	4	50,0	7	63,6
Dona	50	61,0	4	50,0	4	36,4
Edat gestacional (dies) *						
Mitjana (IC95%)	207	(204 - 211)	187	(181 - 193)	195	(181 - 208)
Tipus part						
Vaginal	26	31,7	6	75,0	2	18,2
Cesària	56	68,3	2	25,0	9	81,8
Corioamniotitis						
No	62	75,6	3	37,5	9	81,8
Sí	20	24,4	5	62,5	2	18,2
Amniorrèxis						
Intrapart	48	58,5	3	37,5	9	81,8
No intrapart	34	41,5	5	62,5	2	18,2


* Mitjana (IC95%)
 \$ Mediana P25 - P75

 p significativa

Taula 14: Descripció de les variables EN NÉIXER

	DBP Displàsia broncopulmonar					
	No (n=82)		Sí (n=19)			
			Atípica (n=8)		Típica (n=11)	
	N	%	N	%	N	%
Apgar 1 minut *	5,7	(5,2 - 6,2)	5,4	(3,8 - 6,92)	6,1	(5,4 - 6,8)
Apgar 5 minuts *	7,6	(7,2 - 8,0)	7,8	(6,7 - 8,82)	7,8	(7,2 - 8,5)
Reanimació						
Oxigen	32	39,0	4	50,0	3	27,3
Mascareta	27	32,9	3	37,5	3	27,3
Intubació	23	28,0	1	12,5	5	45,5
PES						
Pes en néixer *	1108	(1058 - 1157)	906	(776 - 1037)	848	(699 - 997)



* Mitjana (IC95%)

 p significativa

Taula 15: Variables INTERMÈDIES

	DBP Displàsia broncopulmonar						
	No (n=82)		Sí (n=19)				
			Atípica (n=8)		Típica (n=11)		
	N	%	N	%	N	%	
Membrana							
No	44	53,7	8	100,0	-	-	
Sí	38	46,3	-	-	11	100,0	
Surfactant (dosis)							
No	49	59,8	8	100,0	1	9,1	
1	26	31,7	-	-	6	54,5	
2	5	6,1	-	-	3	27,3	
3	2	2,4	-	-	1	9,1	
Intubació (dies)[§]	6	2 - 15	21	8 - 75	17	10 - 86	
Oxigenoteràpia (dies)[§]	10	4 - 32	89	77 - 127	79	73 - 111	
Displàsia RX							
No	75	91,5	1	12,5	-	-	
Sí/Dubtós	7	8,5	7	87,5	11	100,0	
Persistència PCA							
No	51	62,2	2	25,0	5	45,5	
Sí	31	37,8	6	75,0	6	54,5	
Ttent Pca							
No	60	73,2	2	25,0	5	45,5	
Sí	22	26,8	6	75,0	6	54,5	

§ Mitjana P25 - P75


 p significativa
 "quasi" significativa

Taula 16: Descripció de les variables A L'ALTA

	DBP Displàsia broncopulmonar						
	No (n=82)		Sí (n=19)				
			Atípica (n=8)		Típica (n=11)		
	N	%	N	%	N	%	
Supervivència							
Sí	82	100,0	8	100,0	9	81,8	
No	-	-	-	-	2	18,2	
Estada[§]	64	53 - 79	125	86 - 146	113	88 - 229	


* Mitjana (IC95%)

§ Mediana P25 - P75

 p significativa

Taula 17: Presència d'algun cultiu POSITIU

	DBP Displàsia broncopulmonar						
	No (n=82)		Sí (n=19)				
			Atípica (n=8)		Típica (n=11)		
	N	%	N	%	N	%	
Cultiu							
No	60	73,2	1	12,5	9	81,8	
Sí	22	26,8	7	87,5	2	18,2	

 p significativa

Els nounats afectats de DBP atípica es van diferenciar dels nounats amb DBP típica en la major taxa de part vaginal i de cultiu positiu a *U urealyticum* i es va observar una tendència a una major incidència de corioamnionitis i ruptura prolongada de membranes. Els nounats afectats de la forma típica de DBP van presentar una taxa molt major d'intubació en el moment del naixement.

Altres marcadors de morbiditat neonatal van ser semblants, amb una discreta tendència a ser més lleus en els nounats afectats de la forma atípica de DBP.

5.5.- Comparació entre forma típica i atípica de DBP. Regressió logística.

L'última anàlisi es va orientar a confirmar si els nounats afectats d'una manera o d'una altra de DBP constitueixen realment dues poblacions distintes. El nombre total de casos de DBP va impedir efectuar una anàlisi comparativa entre ambdues poblacions. Per això, es va optar per comparar cadascuna de les poblacions amb el grup de 82 nounats no afectats.

5.5.1. DBP típica. Anàlisi de regressió logística entre els 11 nounats afectats de la forma típica de DBP i els 82 no afectats:

Taula 18. Regressió logística univariable DBP TÍPICA

	OR	I. C. (95%)	
		Inferior	Superior
Causa			
Patiment fetal	0,303	0,046	2,007
Mal. hipertensiva materna	2,857	0,499	16,363
Altres	0,370	0,056	2,470
Sexe			
Dona	0,366	0,099	1,350
Edat gestacional			
	0,198	0,050	0,788
Tipus de part			
Cesària	2,089	0,421	10,358
Batametasona			
Completa / Incompleta	0,273	0,033	2,256
Corioamnionitis			
No	0,689	0,137	3,457
Hores aminorrexis			
No intrapart	0,314	0,064	1,545
Pes			
Pes en néixer			
	0,995	0,991	0,998
Baix Pes			
Sí	1,089	0,264	4,491
Ttent PCA			
Indometacina o Cirurgia	2,666	0,647	10,991
Cultiu positiu			
Sí	0,606	0,121	3,027

Les variables associades al desenvolupament de DBP típica van ser:

EDAT GESTACIONAL: a menor edat gestacional major risc de DBP típica.

PES EN NÉIXER: a menor pes al naixement major risc de DBP típica.

5.5.2. DBP atípica. Anàlisi de regressió logística entre els 8 nounats afectats de la forma atípica de DBP i els 82 no afectats:

Taula 19. Regressió Logística univariable DBP ATÍPICA

	OR	I. C. (95%)	
		Inferior	Superior
Causa			
Patiment fetal	0,227	0,019	2,705
Mal. hipertensiva materna	0,001	0,000	8.68E+28
Altres	1,389	0,240	8,049
Sexe			
Dona	0,640	0,149	2,743
Edat gestacional			
	0,021	0,002	0,246
Tipus de part			
Cesària	0,155	0,029	0,819
Batametasona			
Completa / Incompleta	0,039	0,045	3,350
Corioamnionitis			
Si	5,167	1,133	23,564
Aminorrexia			
No intrapart	2,352	0,526	10,507
Pes			
Pes en néixer	0,995	0,992	0,999
Baix Pes			
No	0,000	0,000	9.20E+26
Ttent PCA			
Indometacina o cirurgia	8,181	1,535	43,599
Cultiu positiu			
Sí	19,090	2,220	164,134

Les variables associades al desenvolupament de DBP atípica van ser:

EDAT GESTACIONAL: a menor edat gestacional major risc de DBP atípica.

PES EN NÈIXER: a menor pes al naixement major risc de DBP atípica.

TIPUS DE PART: menor risc quan el part és per cesària.

CORIOAMNIONITIS: major risc quan es recull dit antecedent.

PERSISTÈNCIA DE CONDUCTE ARTERIAL: major risc quan requereix tractament mitjançant indometacina i/o cirurgia.

CULTIU POSITIU: major risc quan hi ha colonització respiratòria per *U urealyticum*. És una de les variables que s'associa amb major potència al desenvolupament de la forma atípica de DBP (OR=19).

Es va realitzar una última anàlisi de variables múltiples per observar si l'efecte de la colonització per *U urealyticum* era independent del conducte arterial:

Taula 20. Regressió logística de variables múltiples

	OR	I.C.(95%)	
		Inferior	Superior
Ttent PCA			
Sí	17,822	2,476	128,265
Cultiu positiu			
Sí	37,782	3,533	403,994

Segons aquests resultats, la colonització respiratòria per *U urealyticum* es va associar al desenvolupament de la forma atípica de DBP de forma independent a l'existència o no de PCA.

6. DISCUSSIÓ

6.1.- Característiques de la població

L'Hospital Materno-infantil Vall Hebron és un centre de referència perinatal que atén població procedent de tot Catalunya i que concentra un gran nombre de naixements de NNMBP. La proporció entre el nombre d'aquests nounats i el nombre total de parts és molt superior a l'esperada en la població normal, la qual cosa és lògica en tractar-se d'un centre de referència. L'elevat nombre de naixements de NNMBP facilita i obliga a la realització de treballs d'investigació sobre la dita població.

Triar per a l'estudi la població d'un sol hospital pot comportar biaixos deguts a les característiques d'aquesta població concreta; no obstant això, l'elecció d'un sol centre permet donar major homogeneïtat a l'estudi. D'altra banda, en el moment en què es va plantejar l'estudi era molt difícil desenvolupar un treball multicèntric. És possible que la població de l'Hospital Vall Hebron estigui esbiaixada respecte a la població global de NNMBP. Pugués haver-hi una major proporció de nounats molt immadurs o un nombre més gran d'embarassos complicats amb corioamnionitis o amb retard de creixement intrauterí greu o fins i tot un nombre més gran de nounats d'embarassos múltiples. No podem conèixer amb exactitud aquest biaix. Aquest podria influir en algunes característiques evolutives dels pacients, de tal forma que en tractar-se de pacients més immadurs o procedents d'embarassos més complicats, pugués observar-se una major morbimortalitat. No obstant això, és poc probable que aquestes variacions de la població influeixin sobre l'objectiu final de l'estudi, determinar el possible paper de la colonització per *U urealyticum* en el desenvolupament de la DBP.

Els pacients definitivament inclosos en l'estudi, després de descartar els nounats morts durant les primeres 48 hores de vida, suposen al voltant d'un 50% de la població potencialment elegible. Aquesta diferència és deguda a les limitacions imposades pel disseny de l'estudi referides anteriorment. Encara que la població estudiada no s'ha triat a l'atzar, sempre s'ha aplicat el mateix criteri d'elegibilitat. El criteri d'elecció no ha tingut en compte les característiques de l'embaràs o del nounat, circumstàncies que més probablement poguessin provocar biaixos importants en l'estudi. En la població de NNMBP és poc probable que es produeixi una variació en la taxa de colonització per *U urealyticum* i fins i tot en la morbimortalitat en funció del dia de la setmana en què es produeix el naixement. Encara situant-nos en aquesta última hipòtesi com una hipòtesi possible (alguns estudis recents refereixen una major mortalitat en els nadons nascuts de matinada, que si són inclosos en el nostre estudi, però no en festius ni períodes vacacionals¹⁷⁶), és poc

probable que això afectés l'objectiu final de l'estudi. Encara així, quan es va analitzar la mostra del primer període, es va efectuar una comparació entre els nounats inclosos en l'estudi i els no inclosos i no es van trobar diferències entre ambdues poblacions.

La utilització de mostres de població obtingudes en dos períodes distints pogués suposar un altre biaix. Per detectar o excloure el dit biaix es va efectuar l'estudi comparatiu entre ambdues poblacions (annex 1). Els nounats d'ambdós períodes difereixen únicament en la taxa d'utilització de corticoides en el període prenatal i en la taxa d'intubació en néixer. Ambdues diferències són esperables i probablement tampoc afectin la valoració dels objectius de l'estudi. Hi ha nombrosos treballs que demostren que la utilització de corticoides prenatals redueix la incidència de MMH però no afecta la incidència de DBP.

A l'últim, cal preguntar-se si les característiques de la nostra població són semblants o difereixen gaire d'altres poblacions de NNMBP. Dit d'una altra forma: els factors que poden influir en el desenvolupament de DBP i la pròpia incidència de DBP són comparables a la població general de NNMBP, o bé ens trobem davant una població que per les seves característiques especials fa impossible extrapolar resultats?. És molt difícil respondre exactament a aquesta pregunta. En primer lloc, les diferències entre els resultats (referits a morbiditat) entre distintes unitats poden ser molt àmplies. Això pot ser a causa de múltiples factors, començant pel tipus de població atesa, les característiques de la unitat, els tractaments realitzats, etc. Concretament, en referència al desenvolupament de DBP, el tipus d'assistència respiratòria empleada per manejar la SDR pot explicar gran part de la variabilitat observada entre distintes centres¹⁷⁷. En segon lloc, a diferència del que succeeix en l'actualitat, en els anys corresponents a l'estudi la nostra unitat no estava inclosa en cap base de dades nacionals o internacionals que ens permetés comparar les nostres dades amb els d'un grup gaire més ampli. No obstant això, en publicacions referides a poblacions de NNMBP d'una època semblant a la del present estudi s'observen taxes de morbiditat comparables a les obtingudes en la nostra població, encara que cal reconèixer que els rangs observats són molt amplis¹⁷⁸.

Per tot l'anterior, considerem que la mostra utilitzada és representativa de la població de NNMBP atesos en el servei de neonatologia de l'Hospital Materno-infantil Vall Hebron i que la població atesa en el nostre servei és semblant a la que s'atén en la majoria d'unitats de vigilància intensiva neonatal de països desenvolupats.

Per tant, considerem que les conclusions que s'obtinguin de l'anàlisi de les dades seran extrapolables al conjunt de NNMBP.

6.2.- La displàsia broncopulmonar típica i atípica

En els últims anys s'ha posat de manifest un gran interès per les noves formes de DBP que es desenvolupen en nounats més immadurs i sotmesos a menor agressió ventilatòria i oxidativa que en les descripcions inicials d'aquesta malaltia.

Malgrat que hi ha nombroses comunicacions sobre el tema, no és fàcil trobar una definició clara. D'un costat, les noves formes de DBP ("new CLD") poden diferenciar-se de la forma clàssica en les característiques histològiques del pulmó. La imatge típica de fibrosi, enfisema i lesió de la via aèria típica de la DBP clàssica es troba amb menor freqüència. En canvi, s'observa un tipus de lesió basat en la detenció del desenvolupament pulmonar (tant de l'alveolització com del desenvolupament de la microcirculació). Aquest tipus de lesió predomina en els nounats més immadurs, que neixen amb uns pulmons el desenvolupament dels quals es troba encara en fases molt precoces. En l'actualitat es desconeixen els mecanismes íntims a través dels quals la inflamació acaba provocant una detenció del desenvolupament pulmonar¹⁷⁹, encara que una hipòtesi molt recent suggereix, donant una bolcada de 180 graus a la teoria basada en l'inflamació, que la causa d'aquest tipus de DBP és la pèrdua dels mecanismes normals de control que regulen la funció dels diferents grups cel·lulars pulmonars¹⁸⁰, interrompent d'aquesta manera el desenvolupament pulmonar normal.

D'altra banda, les noves formes de DBP poden diferir quant a l'evolució clínica. Contràriament a la DBP típica, en la que la malaltia crònica es desenvolupa després de una MMH greu que progressivament es cronifica sense solució de continuïtat entre la fase aguda i crònica, apareixen noves formes de DBP després de una MMH totalment recuperada o fins i tot sense l'antecedent de MMH, la qual cosa suggereix una etiologia distinta. Són les anomenades formes atípiques.

Per tant, ens trobem davant un panorama un tant desconcertant: DBP clàssica enfront de nova DBP; formes típiques enfront d'atípiques.

Probablement no ens trobem davant entitats absolutament diferenciades. En un mateix pacient poden coexistir lesions de fibrosi i de detenció del desenvolupament pulmonar, de la mateixa forma que en els antecedents pot reconèixer-se una inflamació iniciada prenatalment (corioamnionitis) i una agressió postnatal deguda al trauma mecànic o a l'oxigenoteràpia. El fet que el pacient sigui més o menys immadur en el moment del naixement i el tipus i la intensitat de l'agressió inicial condicionaran l'evolució del pacient,

predominant un tipus o un altre d'evolució i de lesió. D'aquesta manera, en els nounats més immadurs predomina la lesió secundària a la detenció del desenvolupament pulmonar, i per a la seva aparició no sempre fa falta un desencadenant mecànic ni oxigenoteràpia. En canvi, en els nounats de major edat gestacional s'observen amb major freqüència les formes més clàssiques i típiques de DBP.

Per a l'estudi actual s'ha optat per diferenciar entre DBP típica i atípica segons si la DBP apareix a continuació o no de una MMH (ententent com a tal la insuficiència respiratòria aguda que requereix tractament amb ventilació mecànica i administració de surfactant). S'ha optat per aquesta distinció ententent que els nounats afectes de MMH són els que presenten majors possibilitats de patir lesió per sobredistensió i lesió oxidativa, mentre que els nounats que no pateixen MMH i desenvolupen DBP és més probable que tinguin una altra causa distinta de la lesió mecànica i/o oxidativa, malgrat que en algun moment de la seva evolució hagin requerit assistència respiratòria amb ventilació mecànica. La distinció d'un grup amb DBP atípica sense l'antecedent de MMH persegueix una millor detecció de factors de risc de DBP, distints dels associats a la insuficiència respiratòria aguda inicial, que poden quedar ocults si no es distingeix entre ambdues formes de DBP.

La proporció entre ambdós tipus de DBP que es va observar en la present sèrie és semblant a la que se cita en la literatura, encara que les múltiples definicions utilitzades dificulten molt la comparació. Des que es van començar a reconèixer les primeres formes de DBP que no seguien el comportament típic, la seva freqüència ha anat augmentant progressivament. Així, en les primeres publicacions aquests casos apareixien com a casos anecdòtics. En canvi, per a autors com Bancalari i cols⁴¹, les formes atípiques de DBP poden arribar a constituir el 60% dels casos diagnosticats en l'actualitat.

El la present sèrie, el desenvolupament de DBP, sigui quina sigui la seva forma, es troba clarament relacionat amb la immaduresa. Aquesta és una constant que apareix en tota la literatura. Una altra característica habitual, que a més a més recolza la validesa de l'estudi, és l'associació de DBP amb una alta morbiditat neonatal (leucomalàcia, hemorràgia intraventricular, enterocolitis, retinopatia). L'associació a la PCA és freqüent, encara que la seva interpretació no és senzilla, la PCA és una de les causes o be és una conseqüència de la cronificació de la MMH?. La majoria d'autors consideren que la PCA contribueix a la gènesi de DBP a través de l'hiperflux pulmonar i l'excés d'aigua intersticial, provocant un empitjorament de la distensibilitat pulmonar

La resta de variables estudiades no són significatives quan diferenciem entre els nounats amb o sense DBP. Les variables que demostren una certa tendència a ser distintes entre ambdues poblacions són aquelles variables que en la literatura es troben associades o no al desenvolupament de DBP de forma irregular, alguns treballs les relacionen amb DBP i altres no. Aquestes variables són: MMH, sexe masculí, part vaginal, corioamnionitis i colonització per *U urealyticum*. És possible que l'associació irregular d'aquestes variables amb DBP sigui deguda a que es tracta d'una relació casual i no causal, o bé que les sèries estudiades no siguin prou grans com per detectar el seu vertader valor, o bé que sota l'epígraf DBP s'estiguin valorant processos que, encara compartint un desenvolupament final semblant, obeeixin a etiologies parcialment distintes.

Per comprovar aquesta última hipòtesi es va realitzar una nova anàlisi distingint entre la forma típica i atípica. L'objectiu d'aquesta anàlisi va ser detectar si es pot diferenciar la població que desenvolupa la forma típica de la població que desenvolupa la forma atípica. Efectivament, la forma típica de DBP s'associa a immaduresa i MMH, mentre que la forma atípica, a més d'estar lligada amb la immaduresa, s'associa també a part vaginal, corioamnionitis, PCA i cultiu positiu a *U urealyticum*.

Aquestes dades permeten especular sobre alguns resultats obtinguts en treballs anteriors. Quan en una població hi ha un equilibri entre ambdues formes de DBP és difícil que les variables associades a la forma atípica es detectin significativament, especialment en sèries petites o en poblacions amb molt baixa incidència de DBP. Això pot explicar part de la variabilitat i la confusió observada en la literatura. Permeten especular també sobre l'origen de la lesió inicial. És possible que en la DBP típica la lesió per sobredistensió i la lesió oxidativa siguin els desencadenants principals. En la forma atípica, diversos factors poden coexistir com a inductors del procés que finalitzarà en DBP. La major incidència de corioamnionitis i la major colonització per *U urealyticum* afavoreixen la hipòtesi de la inflamació d'origen prenatal que es recull en molts articles. La pròpia detecció de *U urealyticum* i la major freqüència de DBP en parts vaginals recolzen la possibilitat que la colonització postnatal (i no sols la d'origen prenatal) juguin també el seu paper en alguns casos. A l'últim, la persistència del conducte arterial, que també s'ha relacionat amb la infecció per *U urealyticum* pot ser un factor aïllat o associat el valor del qual és difícil de diferenciar en un estudi d'aquestes característiques.

En conclusió, considerem que el procés que condueix a DBP té un origen multifactorial i que en ell coexisteixen diversos factors, tots ells capaços d'iniciar el camí que conduirà a la situació clínica (heterogènia) que coneixem com DBP. En tots els casos el factor més

important és la immaduresa del nounat. Quant al reconeixement dels altres factors, i pel fet que el pes de cadascun d'ells pot ser distint, la divisió de DBP en diversos grups, com s'ha realitzat en l'estudi actual, permet detectar millor aquest origen multifactorial.

6.3.- *U urealyticum* i displasia broncopulmonar atípica

Des de fa molts anys s'ha especulat sobre l'origen infecció de la DBP. Entre tots els gèrmens que s'han implicat el *U urealyticum* és el que s'ha relacionat amb major freqüència amb ella. No obstant això, i tal com es reflecteix en la introducció, sempre ha existit una gran variabilitat quant als resultats dels estudis que intentaven relacionar el *U urealyticum* amb la DBP.

Un altre factor freqüent i clarament implicat en l'origen de DBP és la corioamnionitis. En l'actualitat s'accepta que la inflamació provocada a partir de la corioamnionitis és un dels desencadenants de DBP. El fet que *U urealyticum* sigui el microorganisme que amb major freqüència causa corioamnionitis constitueix un altre indicatiu de la relació causal entre infecció per *U urealyticum* i DBP. A més a més, la corioamnionitis per *U urealyticum* és sovint, a diferència d'altres corioamnionitis bacterianes, una infecció crònica que pot desenvolupar-se de forma larvada al llarg de diverses setmanes produint poca o nul·la simptomatologia materna però donant temps a què el fetus s'afecti través de la resposta inflamatòria, inicialment materna i posteriorment fetal i/o neonatal.

A l'últim, hi ha una gran quantitat de treballs experimentals que recolzen la hipòtesi que el *U urealyticum* pugui estar implicat en la gènesi de la DBP.

Fins al moment cap treball havia relacionat la colonització neonatal per *U urealyticum* amb el desenvolupament de la forma atípica de DBP. En una de les publicacions més recents¹⁴⁵ s'apuntava la necessitat d'investigar l'associació entre *U urealyticum* i DBP en distintes situacions de maneig respiratori. Els autors afirmen que als centres en què el maneig respiratori del nou-nat es basa en una menor taxa d'intubació i administració de surfactant i una major utilització de CPAP (tot això a fi d'evitar el trauma mecànic pulmonar), el paper del *U urealyticum* es detecta amb major claredat.

Considerem que aquest és el primer treball que relaciona la colonització per *U urealyticum* amb el desenvolupament de la forma atípica de DBP i, a més a més, aquesta relació apareix ben diferenciada dels altres factors que també poden influir.

Hi ha moltíssims interrogants sobre com s'estableix la relació entre *U urealyticum* i la forma atípica de DBP:

Quin és el mecanisme a través de què actua la infecció? N'hi ha prou literatura que demostra "in vitro" e "in vivo" el potencial de *U urealyticum* per generar una resposta inflamatòria al pulmó immadur. No obstant això, no es coneix totalment el mecanisme a través del qual aquesta resposta inflamatòria condueix als canvis histològics típics de la DBP, especialment en el cas de la DBP que afecta nounats més immadurs i la histologia del qual demostra fonamentalment una detenció en el desenvolupament normal del pulmó. Els estudis més recents suggereixen que aquesta lesió està mitjançada no tant per l'agressió inflamatòria directa com per la interrupció dels mecanismes de control que regulen les funcions cel·lulars pulmonars¹⁸⁰ i les relacions entre l'epiteli respiratori i el mesènquima pulmonar. L'alteració de la dita funció s'ha demostrat ja experimentalment en relació a la sobredistensió de les cèl·lules epitelials, no obstant això es desconeix si la inflamació provocada per la infecció desencadena també un procés semblant.

En quin moment del desenvolupament pulmonar intervé la infecció per *U urealyticum*? ¿En el període prenatal, postnatal, o en ambdós?. És probable que aquesta última sigui la hipòtesi més encertada. Hi ha dades que suggereixen l'origen postnatal, com són la major associació a part vaginal (la qual cosa comportaria una major colonització del nounat dependent del moment del part) i el desenvolupament d'alguns casos de DBP consecutivament a episodis de pneumonitis. En contra està el fet que els estudis en què s'ha intentat evitar el desenvolupament de DBP a través del tractament amb eritromicina, no ho han aconseguit. A favor de l'inici prenatal, a més del fracàs del tractament postnatal, es troba l'associació entre *U urealyticum*, corioamnionitis, increment de mitjancers de la inflamació en líquid amniòtic i aspirat pulmonar i una major incidència de DBP.

Malgrat aquests interrogants, el present treball, a partir de la diferenciació de dues formes distintes de DBP, aporta dades que relacionen el desenvolupament de DBP amb la colonització per *U urealyticum*. Això obre una nova via d'investigació de l'etiologia de DBP, i potser en el futur la seva prevenció.

7. CONCLUSIONS

1. La taxa de colonització per *U urealyticum* en la població estudiada de nounats de pes en néixer inferior a 1500 g va ser del 30,7%.
2. En aquesta població, la incidència global de DBP va ser del 18,8% i les variables associades al seu desenvolupament van ser: menor edat gestacional, menor pes en néixer i PCA. La colonització per *U urealyticum* no es va associar al desenvolupament de DBP quan es va analitzar en conjunt tota la població afectada.
3. Les característiques dels nounats que van desenvolupar la forma atípica de DBP són distintes de les de què van desenvolupar la forma típica, la qual cosa permet afirmar que es tracta de dues poblacions distintes.
4. La colonització per *U urealyticum* va ser un factor associat, de forma independent, al desenvolupament de les formes atípiques de DBP.
5. Altres factors associats al desenvolupament de les formes atípiques de DBP van ser: menor edat gestacional, menor pes en néixer, part vaginal, corioamnionitis i PCA.

8.ANNEXOS

8.1.- ANNEX 1

ANÀLISI COMPARATIVA ENTRE LES POBLACIONS DELS DOS PERÍODES D'ESTUDI

Causa malaltia

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * R1CAUSA Causa enfermedad

				R1CAUSA Causa enfermedad				Total
				0 Desconocida	1 Patment fetal	2 Enfermedad hipertensiva mate ma	3 Otras	
PERIODO Periodo recogida datos	1 1994-1996	Recuento	17	23	6	15	61	
		% de PERIODO	27.9%	37.7%	9.8%	24.6%	100.0%	
		% de R1CAUSA	85.0%	63.9%	54.5%	44.1%	60.4%	
	2 1999-2000	Recuento	3	13	5	19	40	
		% de PERIODO	7.5%	32.5%	12.5%	47.5%	100.0%	
		% de R1CAUSA	15.0%	36.1%	45.5%	55.9%	39.6%	
Total		Recuento	20	36	11	34	101	
		% de PERIODO	19.8%	35.6%	10.9%	33.7%	100.0%	
		% de R1CAUSA	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	g	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9.169 ^a	3	.027	.026		
Razón de verosimilitud	9.797	3	.020	.024		
Estadístico exacto de Fisher	9.325			.024		
Asociación lineal por lineal	8.641 ^b	1	.003	.003	.002	.001
N de casos válidos	101					

a. 1 casillas (12.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.36.

b. El estadístico tipificado es 2.940.

Sexe

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * SEXO Sexo

				SEXO Sexo		Total
				1 Hombre	2 Mujer	
PERIODO Periodo recogida datos	1 1994-1996	Recuento	31	31	61	
		% de PERIODO	49.2%	50.8%	100.0%	
		% de SEXO	69.8%	53.4%	60.4%	
	2 1999-2000	Recuento	13	27	40	
		% de PERIODO	32.5%	67.5%	100.0%	
		% de SEXO	30.2%	46.6%	39.6%	
Total		Recuento	43	58	101	
		% de PERIODO	42.6%	57.4%	100.0%	
		% de SEXO	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	g	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.749 ^a	1	.097	.106	.073
Corrección por continuidad ^a	2.109	1	.146		
Razón de verosimilitud	2.786	1	.095	.106	.073
Estadístico exacto de Fisher				.106	.073
Asociación lineal por lineal	2.722	1	.099	. ^c	. ^c
N de casos válidos	101				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17.03.

c. No se puede efectuar el cálculo porque no hay suficiente memoria.

Edat gestacional

Descriptivos

EDADGES Edad gestacional (días)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1 1994-1996	61	206.18	16.69	2.14	201.91	210.45	175	249
2 1999-2000	40	201.40	15.44	2.44	196.46	206.34	175	234
Total	101	204.29	16.29	1.62	201.07	207.50	175	249

Prueba de homogeneidad de varianzas

EDADGES Edad gestacional (días)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
.b / b	1	99	.413

ANOVA

EDADGES Edad gestacional (días)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	552.057	1	552.057	2.102	.150
Intra-grupos	25998.616	99	262.612		
Total	26550.673	100			

Tipus de part

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * TIPPARTO Tipo de parto

PERIODO Período recogida datos	N	TIPPARTO Tipo de parto		Total
		0 Vaginal	1 Cesaia	
1 1994-1996	61	22	39	61
	% de PERIODO	36.1%	63.9%	100.0%
	% de TIPPARTO	64.7%	58.2%	60.4%
2 1999-2000	40	12	28	40
	% de PERIODO	30.0%	70.0%	100.0%
	% de TIPPARTO	35.3%	41.8%	39.6%
Total	101	34	67	101
	% de PERIODO	33.7%	66.3%	100.0%
	% de TIPPARTO	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.398 ^a	1	.528	.667	.341	
Corrección por continuidad ^b	.173	1	.678			
Razón de verosimilitud	4.01	1	.527	.667	.341	
Estadístico exacto de Fisher				.667	.341	
Asociación lineal por lineal	.398 ^c	1	.530	.667	.341	.141
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13.47.

c. El estadístico tipificado es .628.

Betametasona

Tabla de contingencia

				BETAMET3 Recodificación: Betametasona		Total
				0 Completa o Incompleta	1 No	
PERIODO Período recogida datos	1 1994-1996	N		40	21	61
		% de PERIODO		65.6%	34.4%	100.0%
	% de BETAMET3		51.9%	87.5%	60.4%	
	2 1999-2000	N		37	3	40
		% de PERIODO		92.5%	7.5%	100.0%
		% de BETAMET3		48.1%	12.5%	39.6%
Total		N		77	24	101
		% de PERIODO		76.2%	23.8%	100.0%
		% de BETAMET3		100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9.669 ^a	1	.002	.002	.001	
Corrección por continuidad ^b	8.239	1	.004			
Razón de verosimilitud	10.905	1	.001	.002	.001	
Estadístico exacto de Fisher				.002	.001	
Asociación lineal por lineal	9.573 ^c	1	.002	.002	.001	.001
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9.50.

c. El estadístico tipificado es -3.094.

Antibióticos

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * ANTIBIO Antibióticos

				ANTIBIO Antibióticos		Total
				0 No	1 Sí	
PERIODO Período recogida datos	1 1994-1996	N		46	15	61
		% de PERIODO		75.4%	24.6%	100.0%
	% de ANTIBIO		66.7%	46.9%	60.4%	
	2 1999-2000	N		23	17	40
		% de PERIODO		57.5%	42.5%	100.0%
		% de ANTIBIO		33.3%	53.1%	39.6%
Total		N		69	32	101
		% de PERIODO		68.3%	31.7%	100.0%
		% de ANTIBIO		100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3.580 ^a	1	.058	.080	.048	
Corrección por continuidad ^b	2.800	1	.094			
Razón de verosimilitud	3.542	1	.060	.080	.048	
Estadístico exacto de Fisher				.080	.048	
Asociación lineal por lineal	3.542 ^c	1	.060	.080	.048	.030
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12.67.

c. El estadístico tipificado es 1.883.

Corioamnionitis

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * CORIOAMN Corioamnionitis

				CORIOAMN Corioamnionitis		Total
				0 No	1 Si	
PERIODO Periodo recogida datos	1	1994-1996	N	41	14	55
			% de PERIODO	77.0%	23.0%	100.0%
			% de CORIOAMN	63.5%	51.9%	60.4%
	2	1999-2000	N	27	13	40
			% de PERIODO	67.5%	32.5%	100.0%
			% de CORIOAMN	36.5%	48.1%	39.6%
Total			N	74	27	101
			% de PERIODO	73.3%	26.7%	100.0%
			% de CORIOAMN	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1.120 ^a	1	.289	.359	.203	
Corrección por continuidad ^b	.690	1	.406			
Razón de verosimilitud	1.112	1	.292	.359	.203	
Estadístico exacto de Fisher				.359	.203	
Asociación lineal por lineal	1.114 ^c	1	.291	.359	.203	.104
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10.69.

c. El estadístico tipificado es 1.055.

Hores amniorrexis

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * RHORASRP Horas amniorrexis. Recodificación

				RHORASRP Horas amniorrexis. Recodificación		Total
				0 Intraparto	1 No intraparto	
PERIODO Periodo recogida datos	1	1994-1996	N	33	28	61
			% de PERIODO	54.1%	45.9%	100.0%
			% de RHORASRP	55.0%	68.3%	60.4%
	2	1999-2000	N	27	13	40
			% de PERIODO	67.5%	32.5%	100.0%
			% de RHORASRP	45.0%	31.7%	39.6%
Total			N	60	41	101
			% de PERIODO	59.4%	40.6%	100.0%
			% de RHORASRP	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1.799 ^a	1	.180	.217	.128	
Corrección por continuidad ^b	1.286	1	.257			
Razón de verosimilitud	1.820	1	.177	.217	.128	
Estadístico exacto de Fisher				.217	.128	
Asociación lineal por lineal	1.781 ^c	1	.182	.217	.128	.068
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16.24.

c. El estadístico tipificado es -1.335.

Apgar 1

Descriptivos

APGAR1 APGAR al minuto de nacer

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1 1994-1996	61	5.62	2.05	.26	5.10	6.15	1	9
2 1999-2000	40	5.88	2.00	.32	5.23	6.52	1	9
Total	101	5.72	2.03	.20	5.32	6.12	1	9

Prueba de homogeneidad de varianzas

APGAR1 APGAR al minuto de nacer

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
.152	1	99	.697

ANOVA

APGAR1 APGAR al minuto de nacer

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1.535	1	1.535	.372	.543
Intra-grupos	408.703	99	4.128		
Total	410.238	100			

Reanimació

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * REANIMAC Reanimación

PERIODO Período recogida datos		REANIMAC Reanimación			Total
		1 Oxígeno	2 Mascarilla	3 Intubación	
1 1994-1996	Recuento	10	23	22	55
	% de PERIODO	26.2%	37.7%	36.1%	100.0%
	% de REANIMAC	41.0%	69.7%	75.9%	60.4%
2 1999-2000	Recuento	23	10	7	40
	% de PERIODO	57.5%	25.0%	17.5%	100.0%
	% de REANIMAC	59.0%	30.3%	24.1%	39.6%
Total	Recuento	33	33	29	95
	% de PERIODO	38.6%	32.7%	28.7%	100.0%
	% de REANIMAC	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	10.211 ^a	2	.006	.006		
Razón de verosimilitud	10.276	2	.006	.007		
Estadístico exacto de Fisher	9.948			.007		
Asociación lineal por lineal	8.954 ^b	1	.003	.003	.002	.001
N de casos válidos	101					

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11.49.

b. El estadístico tipificado es -2.992.

Pes en néixer

Descriptivos

PESO_NAC Peso al nacer (gramos)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95 %		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1 1994-1996	61	1091.15	242.83	31.09	1028.96	1153.34	570	1500
2 1999-2000	40	1020.75	223.55	35.35	949.25	1092.25	550	1470
Total	101	1063.27	236.79	23.56	1016.52	1110.01	550	1500

Prueba de homogeneidad de varianzas

PESO_NAC Peso al nacer (gramos)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
1.116	1	99	.293

ANOVA

PESO_NAC Peso al nacer (gramos)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	119724.610	1	119724.610	2.160	.145
Intra-grupos	5487047.2	99	55424.719		
Total	5606771.8	100			

Baix pes

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * BAJOPESO Bajo peso al nacer

PERIODO Período recogida datos	N	BAJOPESO Bajo peso al nacer		Total
		0 No	1 Sí	
1 1994-1996	61	50	11	61
% de PERIODO		82.0 %	18.0 %	100.0 %
% de BAJOPESO		64.9 %	45.8 %	60.4 %
2 1999-2000	40	27	13	40
% de PERIODO		67.5 %	32.5 %	100.0 %
% de BAJOPESO		35.1 %	54.2 %	39.6 %
Total	101	77	24	101
% de PERIODO		76.2 %	23.8 %	100.0 %
% de BAJOPESO		100.0 %	100.0 %	100.0 %

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2.791 ^a	1	.095	.101	.077	
Corrección por continuidad ^b	2.050	1	.152			
Razón de verosimilitud	2.745	1	.098	.151	.077	
Estadístico exacto de Fisher				.102	.077	
Asociación lineal por lineal	2.763 ^c	1	.096	.151	.077	.048
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9.50.

c. El estadístico tipificado es 1.662.

Membrana

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * MEMBRANA Membrana

				MEMBRANA		Total
				0 No	1 Sí	
PERIODO	Periodo recogida datos	1 1994-1996	N	31	30	61
			% de PERIODO	50.8%	49.2%	100.0%
			% de MEMBRANA	59.6%	61.2%	60.4%
2 1999-2000		N	21	19	40	
		% de PERIODO	52.5%	47.5%	100.0%	
		% de MEMBRANA	40.4%	38.8%	39.6%	
Total		N	52	49	101	
		% de PERIODO	51.5%	48.5%	100.0%	
		% de MEMBRANA	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.027 ^a	1	.869	1.000	.515	
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000			
Razón de verosimilitud	.027	1	.869	1.000	.515	
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.515	
Asociación lineal por lineal	.027 ^c	1	.869	1.000	.515	.159
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19.41.

c. El estadístico tipificado es -.164.

Tratamiento PCA

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * T_PCA Tratamiento Pca

				T_PCA Tratamiento Pca			Total
				0 No tratamiento	1 Indometacina	2 Cirugía	
PERIODO	Periodo recogida datos	1 1994-1996	N	31	19	50	
			% de PERIODO	60.7%	31.1%	8.2%	100.0%
			% de T_PCA	55.2%	70.4%	71.4%	60.4%
2 1999-2000		N	30	8	2	40	
		% de PERIODO	75.0%	20.0%	5.0%	100.0%	
		% de T_PCA	44.8%	29.6%	28.6%	39.6%	
Total		N	67	27	7	101	
		% de PERIODO	66.3%	26.7%	6.9%	100.0%	
		% de T_PCA	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2.229 ^a	2	.328	.355		
Razón de verosimilitud	2.277	2	.320	.401		
Estadístico exacto de Fisher	2.132			.375		
Asociación lineal por lineal	1.938 ^b	1	.164	.191	.109	.051
N de casos válidos	101					

a. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.77.

b. El estadístico tipificado es -1.392.

Surfactant

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * SURFACT Administración de Surfactante

				SURFACT Administración de Surfactante		Total
				0 No	1 Sí	
PERIODO Período recogida datos	1 1994-1996	N	37	24	61	
		% de PERIODO	60.7%	39.3%	100.0%	
		% de SURFACT	63.8%	55.8%	60.4%	
	2 1999-2000	N	21	19	40	
		% de PERIODO	52.5%	47.5%	100.0%	
		% de SURFACT	36.2%	44.2%	39.6%	
Total	N	58	43	101		
	% de PERIODO	57.4%	42.6%	100.0%		
	% de SURFACT	100.0%	100.0%	100.0%		

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.651 ^a	1	.418	.537	.272	
Corrección por continuidad ^b	.366	1	.545			
Razón de verosimilitud	.656	1	.418	.537	.272	
Estadístico exacto de Fisher				.537	.272	
Asociación lineal por lineal	.651 ^c	1	.420	.537	.272	.118
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17.03.

c. El estadístico tipificado es .807.

Dies d'intubació

Resumen del procesamiento de los casos

	PERIODO	Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
DINTUBA Número de días con intubación	1 1994-1996	43	70.5%	18	29.5%	61	100.0%
	2 1999-2000	22	55.0%	18	45.0%	40	100.0%

Prova de Mann-Whitney

Percentiles

	PERIODO	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
DINTUBA Número de días con intubación	1 1994-1996	1.00	2.00	3.00	6.00	17.00	41.00	74.40
	2 1999-2000	1.00	1.00	1.00	6.50	14.25	23.40	30.80

Estadísticos de contraste

	DINTUBA Número de días con intubación
U de Mann-Whitney	384.500
W de Wilcoxon	637.500
Z	-1.230
Sig. asintót. (bilateral)	.219
Sig. exacta (bilateral)	.222
Sig. exacta (unilateral)	.111
Probabilidad en el punto	.001

a. Variable de agrupación: PERIODO
Período recogida datos

ANOVA d'un factor

Descriptivos

DINTUBA Número de días con intubación

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1 1994-1996	43	15.65	20.57	3.14	9.32	21.98	1	95
2 1999-2000	22	9.32	9.06	1.93	5.30	13.33	1	32
Total	65	13.51	17.71	2.20	9.12	17.90	1	95

Prueba de homogeneidad de varianzas

DINTUBA Número de días con intubación

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
3.665	1	63	.060

ANOVA

DINTUBA Número de días con intubación

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	583.706	1	583.706	1.886	.175
Intra-grupos	19498.540	63	309.501		
Total	20082.246	64			

Dies d'oxigen

Resumen del procesamiento de los casos

PERIODO	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
DOXIGENO Días con Oxigenoterapia						
1 1994-1996	55	90.2%	6	9.8%	61	100.0%
2 1999-2000	33	82.5%	7	17.5%	40	100.0%

Prova de Mann-Whitney

Percentiles

PERIODO	Percentiles						
	5	10	25	50	75	90	95
DOXIGENO Días con Oxigenoterapia							
1 1994-1996	1.00	2.00	5.00	12.00	31.00	62.00	100.00
2 1999-2000	1.00	1.00	5.50	36.00	65.00	82.00	134.70

Estadísticos de contraste

	DOXIGENO Días con Oxigenoterapia
U de Mann-Whitney	118.000
W de Wilcoxon	2318.000
Z	-1.117
Sig. asintót. (bilateral)	.264
Sig. exacta (bilateral)	.266
Sig. exacta (unilateral)	.133
Probabilidad en el punto	.001

a. Variable de agrupación: PERIODO
Periodo recogida datos

ANOVA d'un factor

Descriptivos

DOXIGENO Días con Oxigenoterapia

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1 1994-1996	55	30.62	40.49	5.46	19.67	41.56	1	224
2 1999-2000	33	41.03	42.69	7.43	25.89	56.17	1	211
Total	88	34.52	41.40	4.41	25.75	43.29	1	224

Prueba de homogeneidad de varianzas

DOXIGENO Días con Oxigenoterapia

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
.018	1	86	.893

ANOVA

DOXIGENO Días con Oxigenoterapia

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2236.003	1	2236.003	1.309	.256
Intra-grupos	146857.952	86	1707.651		
Total	149093.955	87			

Radiología de DBP

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * DISPLRX1 Recodificación: Displasia RX

				DISPLRX1 Recodificación: Displasia RX		Total
				0 No	1 Sí ó Dudoso	
PERIODO Período recogida datos	1 1994-1996	N	40	13	101	
		% de PERIODO	78.7%	21.3%	100.0%	
		% de DISPLRX1	63.2%	52.0%	60.4%	
	2 1999-2000	N	28	12	40	
		% de PERIODO	70.0%	30.0%	100.0%	
		% de DISPLRX1	36.8%	48.0%	39.6%	
Total	N	76	25	101		
	% de PERIODO	75.2%	24.8%	100.0%		
	% de DISPLRX1	100.0%	100.0%	100.0%		

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.979 ^a	1	.322	.353	.225	
Corrección por continuidad ^b	.568	1	.451			
Razón de verosimilitud	.967	1	.325	.353	.225	
Estadístico exacto de Fisher				.353	.225	
Asociación lineal por lineal	.969 ^c	1	.325	.353	.225	.114
N de casos válidos	101					

- Calculado sólo para una tabla de 2x2.
- 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9.90.
- El estadístico tipificado es .985.

Leucomalacia

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * LEUCOMAL Leucomalacia

				LEUCOMAL Leucomalacia		Total
				0 No	1 Sí	
PERIODO Período recogida datos	1 1994-1996	N	50	5	101	
		% de PERIODO	91.8%	8.2%	100.0%	
		% de LEUCOMAL	58.3%	100.0%	60.4%	
	2 1999-2000	N	40		40	
		% de PERIODO	100.0%		100.0%	
		% de LEUCOMAL	41.7%		39.6%	
Total	N	96	5	101		
	% de PERIODO	95.0%	5.0%	100.0%		
	% de LEUCOMAL	100.0%	100.0%	100.0%		

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	3.449 ^a	1	.063	.154	.075	
Corrección por continuidad ^b	1.927	1	.165			
Razón de verosimilitud	5.212	1	.022	.083	.075	
Estadístico exacto de Fisher				.154	.075	
Asociación lineal por lineal	3.415 ^c	1	.065	.154	.075	.075
N de casos válidos	101					

- Calculado sólo para una tabla de 2x2.
- 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.98.
- El estadístico tipificado es -1.848.

Enterocolitis

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * ECN Enterocolitis

				ECN Enterocolitis		Total
				0 No	1 Sí	
PERIODO Periodo recogida datos	1 1994-1996	N	N	52	9	61
			% de PERIODO	85.2%	14.8%	100.0%
			% de ECN	59.8%	64.3%	60.4%
	2 1999-2000	N	N	35	5	40
% de PERIODO			87.5%	12.5%	100.0%	
% de ECN			40.2%	35.7%	39.6%	
Total		N	87	14	101	
		% de PERIODO	86.1%	13.9%	100.0%	
		% de ECN	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.103 ^a	1	.748	.780	.496	
Corrección por continuidad ^b	.001	1	.979			
Razón de verosimilitud	.104	1	.747	.780	.496	
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.496	
Asociación lineal por lineal	.102 ^c	1	.750	.780	.496	.222
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.54.

c. El estadístico tipificado es -.319.

Corticoides inhalats

Tabla de contingencia

				CORTISIN Corticoides inhalados		Total
				0 No	1 Sí	
PERIODO Periodo recogida datos	1 1994-1996	N	N	46	15	61
			% de PERIODO	75.4%	24.6%	100.0%
			% de CORTISIN	63.0%	53.6%	60.4%
	2 1999-2000	N	N	27	13	40
% de PERIODO			67.5%	32.5%	100.0%	
% de CORTISIN			37.0%	46.4%	39.6%	
Total		N	73	28	101	
		% de PERIODO	72.3%	27.7%	100.0%	
		% de CORTISIN	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.754 ^a	1	.385	.496	.260	
Corrección por continuidad ^b	.411	1	.521			
Razón de verosimilitud	.747	1	.387	.496	.260	
Estadístico exacto de Fisher				.496	.260	
Asociación lineal por lineal	.747 ^c	1	.387	.496	.260	.123
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11.09.

c. El estadístico tipificado es .864.

Corticoides intravenosos

Tabla de contingencia

				CORTISIV Corticoides intravenosos		Total
				0 No	1 Sí	
PERIODO	Periodo recogida datos	1 1994-1996	N	49	12	61
			% de PERIODO	80.3%	19.7%	100.0%
			% de CORTISIV	57.6%	75.0%	60.4%
	2 1999-2000	N	36	4	40	
		% de PERIODO	90.0%	10.0%	100.0%	
		% de CORTISIV	42.4%	25.0%	39.6%	
Total			N	85	16	101
			% de PERIODO	84.2%	15.8%	100.0%
			% de CORTISIV	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1.695 ^a	1	.193	.268	.153	
Corrección por continuidad ^b	1.047	1	.306			
Razón de verosimilitud	1.784	1	.182	.268	.153	
Estadístico exacto de Fisher				.268	.153	
Asociación lineal por lineal	1.678 ^c	1	.195	.268	.153	.100
N de casos válidos	101					

a. Cálculo sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.34.

c. El estadístico tipificado es -1.296.

Supervivencia

Tabla de contingencia PERIODO Periodo recogida datos * VIVO Vivo al alta hospitalaria

				VIVO Vivo al alta hospitalaria		Total
				1 Sí	2 No	
PERIODO	Periodo recogida datos	1 1994-1996	N	99	2	101
			% de PERIODO	96.7%	3.3%	100.0%
			% de VIVO	59.6%	100.0%	60.4%
	2 1999-2000	N	40		40	
		% de PERIODO	100.0%		100.0%	
		% de VIVO	40.4%		39.6%	
Total			N	99	2	101
			% de PERIODO	98.0%	2.0%	100.0%
			% de VIVO	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1.338 ^a	1	.241	.517	.362	
Corrección por continuidad ^b	.182	1	.670			
Razón de verosimilitud	2.043	1	.153	.517	.362	
Estadístico exacto de Fisher				.517	.362	
Asociación lineal por lineal	1.325 ^c	1	.250	.517	.362	.362
N de casos válidos	101					

a. Cálculo sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .79.

c. El estadístico tipificado es -1.151.

Estada

Resumen del procesamiento de los casos

PERIODO	Casos							
	Válidos		Perdidos		Total			
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje		
ESTANCIA Estancia hospitalaria (días)	1	1994-1996	61	100.0%	0	.0%	61	100.0%
	2	1999-2000	40	100.0%	0	.0%	40	100.0%

Prova de Mann-Whitney

Percentiles

PERIODO	Percentiles							
	5	10	25	50	75	90	95	
ESTANCIA Estancia hospitalaria (días)	1	1994-1996	43.00	46.00	56.50	66.00	96.50	127.20
	2	1999-2000	35.25	43.30	54.50	74.00	88.00	108.40

Estadísticos de contraste

	ESTANCIA Estancia hospitalaria (días)
U de Mann-Whitney	1197.500
W de Wilcoxon	2017.500
Z	-.156
Sig. asintót. (bilateral)	.876
Sig. exacta (bilateral)	.878
Sig. exacta (unilateral)	.439
Probabilidad en el punto	.001

a. Variable de agrupación: PERIODO
Período recogida datos

ANOVA d'un factor

Descriptivos

ESTANCIA Estancia hospitalaria (días)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1 1994-1996	61	81.49	41.77	6.35	70.79	92.19	39	262
2 1999-2000	40	73.97	25.62	4.05	65.78	82.17	32	151
Total	101	78.51	36.28	3.61	71.35	85.68	32	262

Prueba de homogeneidad de varianzas

ESTANCIA Estancia hospitalaria (días)

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
2.700	1	99	.103

ANOVA

ESTANCIA Estancia hospitalaria (días)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1365.007	1	1365.007	1.037	.311
Intra-grupos	130294.221	99	1316.103		
Total	131659.228	100			

Cultiu

Tabla de contingencia PERIODO Período recogida datos * POSITIVO Positivo en algunos de Frotis Fagíngeos o Aspirados Traqueales

			POSITIVO Positivo en algunos de Frotis Fagíngeos o Aspirados Traqueales		Total
			0 No	1 Sí	
PERIODO Período recogida datos	1 1994-1996	N	40	21	61
		% de PERIODO	65.6%	34.4%	100.0%
		% de POSITIVO	57.1%	67.7%	60.4%
	2 1999-2000	N	30	10	40
		% de PERIODO	75.0%	25.0%	100.0%
		% de POSITIVO	42.9%	32.3%	39.6%
Total	N	70	31	101	
	% de PERIODO	69.3%	30.7%	100.0%	
	% de POSITIVO	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1.000 ^a	1	.315	.381	.217	
Corrección por continuidad ^b	.615	1	.433			
Razón de verosimilitud	1.025	1	.311	.381	.217	
Estadístico exacto de Fisher				.381	.217	
Asociación lineal por lineal	.999 ^c	1	.318	.381	.217	.108
N de casos válidos	101					

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12.28.

c. El estadístico tipificado es -1.000.

DBP

Tabla de contingencia

			EPC EPC			Total
			0 Ausencia	1 EPC Atípica	2 EPC	
PERIODO Período recogida datos	1 1994-1996	N	50	5	5	61
		% de PERIODO	82.0%	8.2%	9.8%	100.0%
		% de EPC	61.0%	62.5%	54.5%	60.4%
	2 1999-2000	N	32	3	5	40
		% de PERIODO	80.0%	7.5%	12.5%	100.0%
		% de EPC	39.0%	37.5%	45.5%	39.6%
Total	N	82	8	11	101	
	% de PERIODO	81.2%	7.9%	10.9%	100.0%	
	% de EPC	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	.184 ^a	2	.912	.927		
Razón de verosimilitud	.182	2	.913	.927		
Estadístico exacto de Fisher	.307			.927		
Asociación lineal por lineal	.120 ^b	1	.729	.759	.419	.114
N de casos válidos	101					

a. 3 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.17.

b. El estadístico tipificado es .347.

8.2.-ANNEX 2

ANÀLISI DESCRIPTIVA COMPLETA DE TOTA LA POBLACIÓ DE 115 NOUNATS
ELEGIBLES INICIALMENT PER A L'ESTUDI

Taula 1: Descripció de les variables PRENATALS

	N	%
Causa		
Desconeguda	22	19,1
Patiment fetal	41	35,7
Mal. hipertensiva materna	12	10,4
Altres	40	34,8
Sexe		
Home	51	44,3
Dona	64	55,7
Edat gestacional (dies) *		
Mitjana (IC95%)	202	(199 - 205)
Edatgestacional (mesos) *		
Mitjana (IC95%)	6,7	(6.6 - 6.8)
Tipus part		
Vaginal	40	34,8
Cesària	75	65,2
Gestació		
Simple	86	74,8
Múltiple	29	25,2
Ordre gestació		
Primer	15	51,7
Segon	14	48,3
Betametasona		
Completa (> 24 hores)	60	52,2
Incompleta (< 24 hores)	28	24,3
No	27	23,5
Antibiòtics		
No	77	67,0
Sí	38	33,0
Corioamnionitis		
No	84	73,0
Sí	31	27,0
Amniorrexis		
Intrapart	69	60,0
No intrapart	46	40,0
Amniorrexis (hores) \$		
Mediana P25-P75	42	7 - 166

* Mitjana (IC95%)

\$ Mediana P25 - P75

Taula 2: Descripció de les variables EN NÉIXER

	N	%
Apgar 1 minut*	5	(5 - 6)
Apgar 5 minuts*	7	(7 - 8)
Reanimació		
Oxigen	40	34,8
Mascareta	34	29,6
Intubació	41	35,7
<i>PES</i>		
Pes en néixer*	1028	(981 - 1075)
Baix pes		
No	87	75,7
Sí	28	24,3
Pes 10 dies*	1028	(983 - 1074)
Augment >= 10% pes		
No	100	95,2
Sí	5	4,8

* Mitjana (IC95%)

Taula 3: Variables INTERMÈDIES

	N	%	
Membrana			
No	55	47,8	
Sí	60	52,2	
Surfactant (dosis)			
No	62	53,9	
1	37	32,2	
2	11	9,6	
3	5	4,3	
Intubació (dies) [§]	8	3 - 17	
Oxigenoteràpia (dies) [§]	14	5 -52	
Displàsia RX			
No	90	78,3	
Dubtosa	9	7,8	
Sí	16	13,9	
Leucomalàcia			
No	107	93,0	
Sí	8	7,0	
Enterocolitis			
No	100	87,0	
Sí	15	13,0	
Corticoides inhalats			
No	86	74,8	
Sí	29	25,2	
Corticoides intravenosos			
No	98	85,2	
Sí	17	14,8	
Pers. conducte arterial			
No	64	55,7	
Sí	51	44,3	
Ttent Pca			
No tractament	74	64,3	
Indometacina	33	28,7	
Cirurgia	8	7,0	
Hemorragia			
intraventricular	No	84	73,0
	1	10	8,7
	2	8	7,0
	3	8	7,0
	4	5	4,3
Retinopatia			
No	84	73,0	
1	3	2,6	
2	23	20,0	
3	5	4,3	

[§] Mitjana P25 - P75

Taula 4: Descripció de les variables A L'ALTA

Supervivència	N	%
Sí	99	86,1
No	16	13,9
Estada ^{\$}	66	47 - 90
Edat gestacional *	272	(264 - 280)
Dies postembarç ^{\$}	21	5 - 38

* Mitjana (IC95%)

\$ Mediana P25 - P75

Taula 5: Presència d'algun cultiu POSITIU

Cultiu	N	%
No	81	70,4
Sí	34	29,6

Taula 6: DBP

DBP	N	%	%
No	96	83,48	
DBP Atípica	8	6,96	42,11
DBP Típica	11	9,57	57,89

8.3.-ANNEX 3


COMPARACIÓ ENTRE ELS NOUNATS INCLOSOS DEFINITIVAMENT EN L'ESTUDI I ELS NOUNATS MORTS ABANS DE COMPLIR LA 36 SETMANA D'EDAT POSTMENSTRUAL

Taula 1: Descripció de les variables PRENATALS

	MORTALITAT a l'Alta			
	No (n=99)		Sí (n=16)	
	N	%	N	%
Causa				
Desconeguda	19	19,2	3	18,8
Patiment fetal	36	36,4	5	31,3
Mal.hipertensiva materna	11	11,1	1	6,3
Altres	33	33,3	7	43,8
Sexe				
Home	42	42,2	9	56,3
Dona	57	57,6	7	43,8
Edat gestacional (dies) *				
Mitjana(IC95%)	204,4 (201,2 - 207,6)		187,1 (178,7 - 195,5)	
Edat gestacional (mesos) *				
Mitjana(IC95%)	6,8 (6,7 - 6,9)		6,2 (6,0 - 6,5)	
Tipus part				
Vaginal	33	33,3	7	43,8
Cesària	66	66,7	9	56,3
Gestació				
Simple	75	75,8	11	68,8
Múltiple	24	24,2	5	31,3
Ordre gestació				
Primer	12	50,0	3	60,0
Segon	12	50,0	2	40,0
Betametasona				
Completa (> 24 hores)	53	53,5	7	43,8
Incompleta (< 24 hores)	23	23,2	5	31,3
No	23	23,2	4	25,0
Completa	53	53,5	7	43,8
Incompleta/No	46	46,5	9	56,3
Completa/Incompleta	76	76,8	12	75,0
No	23	23,2	4	25,0
Antibiòtics				
No	67	67,7	10	62,5
Sí	32	32,3	6	37,5
Corioamnionitis				
No	72	72,7	12	75,0
Sí	27	27,3	4	25,0
Amniorrèxis				
Intrapart	60	60,6	9	56,3
No intrapart	39	39,4	7	43,8
Amniorrèxis (hores) §				
Mediana P25-P75	24	11 - 36	96	2 - 504

* Mitjana (IC95%)


§ Mediana P25 - P75

 p significativa

Taula 2: Descripció de les variables EN NÉIXER

	MORTALITAT a l'Alta			
	No (n=99)		Sí (n=16)	
	N	%	N	%
Apgar 1 minut *	5,7	(5,3 - 6,1)	4,1	(3,08 - 5,2)
Apgar 5 minuts *	7,6	(7,3 - 8,0)	6,3	(5,25 - 7,4)
Reanimació				
Oxigen	39	39,4	1	6,3
Mascareta	32	32,3	2	12,5
Intubació	28	28,3	13	81,3
PES				
Pes en néixer *	1065	(1018 - 113)	798	(669 - 928)
Baix pes				
No	75	75,8	12	75,0
Sí	24	24,2	4	25,0
Pes 10 dies *	1035	(989 - 1082)	927	(700 - 1154)
Diferència pes *	-35,0	(-52,2 - -17,7)	0,0	(-70,3 - 70,3)
Augment de pes				
No	66	67,3	3	42,9
Sí	32	32,7	4	57,1
% diferencia pes *	-3,1	(-4,6 - -1,6)	1,4	(-7,7 - 10,5)
Augment >= 10% pes				
No	94	95,9	6	85,7
Sí	4	4,1	1	14,3


* Mitjana (IC95%)

 p significativa

Taula 3: Variables INTERMÈDIES

		MORTALITAT a l'Alta				
		No (n=99)		Sí (n=16)		
		N	%	N	%	
Membrana						
	No	52	52,5	3	18,8	
	Sí	47	47,5	13	81,3	
Surfactant (dosis)						
	No	58	58,6	4	25,0	
	1	31	31,3	6	37,5	
	2	7	7,1	4	25,0	
	3	3	3,0	2	12,5	
Surfactant						
	No	58	58,6	4	25,0	
	Sí	41	41,4	12	75,0	
Intubació (dies) §		8	2 - 15	8	4 - 19	
Oxigenoteràpia (dies) §		16	5 - 53	8	4 - 21	
Displàsia RX						
	No	76	76,8	14	87,5	
	Dubtosa	9	9,1	0	0,0	
	Sí	14	14,1	2	12,5	
	No	76	76,8	14	87,5	
	Sí/Dubtosa	23	23,2	2	12,5	
Leucomalàcia						
	No	95	96,0	12	75,0	
	Sí	4	4,0	4	25,0	
Enterocolitis						
	No	87	87,9	13	81,3	
	Sí	12	12,1	3	18,8	
Corticoides inhalats						
	No	72	72,7	14	87,5	
	Sí	27	27,3	2	12,5	
Corticoides intravenosos						
	No	83	83,8	15	93,8	
	Sí	16	16,2	1	6,3	
Pers. conducte arterial						
	No	58	58,6	6	37,5	
	Sí	41	41,4	10	62,5	
Ttent Pca						
	No tractament	67	67,7	7	43,8	
	Indometacina	26	26,3	7	43,8	
	Cirurgia	6	6,1	2	12,5	
Recodificació Ttent Pca						
	No	67	67,7	7	43,8	
	Sí	32	32,3	9	56,3	
Hemorràgia						
	intraventricular	No	77	77,8	7	43,8
		1	10	10,1	0	0,0
		2	8	8,1	0	0,0
		3	4	4,0	4	25,0
		4	0	0,0	5	31,3
Retinopàtia						
	No	69	69,7	15	93,8	
	1	3	3,0	0	0,0	
	2	22	22,2	1	6,3	
	3	5	5,1	0	0,0	

§ Mediana P25 - P75

 p significativa

Taula 4: Descripció de les variables A L'ALTA

	MORTALITAT a l'Alta			
	No (n=99)		Sí (n=16)	
	N	%	N	%
Estada [§]	70	57 - 93	8	4 - 21
Edat gestacional *	281	(276 - 286)	217	(177 - 256)

* Mitjana (IC95%)

§ Mediana P25 - P75

p significativa

Taula 5: Presència d'algun cultiu POSITIU

	MORTALITAT a l'Alta				
	No (n=99)		Sí (n=16)		
	N	%	N	%	
Cultiu	No	69	69,7	12	75,0
	Sí	30	30,3	4	25,0

9.BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hialine-membrane disease. N Engl J Med 1967;276:357-368.
- 2.-Wilson MG, Mikity VG. A new form of respiratory disease in premature infants. Am J Dis Child 1960;99:489-499.
- 3.-Zupan V, Dehan M. Que reste-t-il de la dysplasie bronchopulmonaire? Presse Med 1996;25:658-660.
- 4.-Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. Am J Perinatol 2001;18:1-9.
- 5.-Perapoch J., Cabañero MA., Delgado M., Clapés M., Diez R., Linde A., Castillo F., Lucaya X., Salcedo S. Epidemiología de la enfermedad pulmonar crónica en menores de 1500 gr. al nacer. Comunicación al Congreso de la Sociedad Española de Neonatología. Madrid 1999.
- 6.-Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. Pediatrics 1991;88:527-532.
- 7.-Labbé A, Loriette, Héraud MC. Décompensations aiguës des dysplasies bronchopulmonaires: prise en charge et prevention. Arch Pédiatr 1997;4(Suppl 2):65-68.
- 8.-Moriette G, Gaudebout C, Clement A, Boule M, Bion B, Relier J, Gaultier C. Pulmonary function at 1 year of age in survivors of neonatal respiratory distress. Pediatr Pulmonol 1987;3:342-350.
- 9.-Northway WH, Moss RB, Carlise KB et al. Late pulmonar sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1990;323:1793-1799.
- 10.-Northway WH Bronchopulmonary dysplasia: then and now. Arch Dis Child 1990;65:1076-1081.
- 11.-Yeh T, McClenan D, Ajayi O, Pildes R. Metabolic rate and energy balance in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;114:448-451.

-
- 12.-Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100:987-993.
- 13.-Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C, Baley J, Singer LT. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003;112:e359-e366.
- 14.-Ogawa Y, Takasaki J, Itakura T, Siminzu H. Epidemiology and Classification of chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1997;16(Suppl):25-26.
- 15.-Rojas AM, Gonzales A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;95:845-847.
- 16.-Jobe AH, Ikegami M Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53:81-94.
- 17.-Van Lierde S, Cornelis A, Devlieger H, Moerman P, Lauwerynus J, Eggermont E. Different patterns of pulmonary sequelae after hyaline membrane disease: heterogeneity of bronchopulmonary dysplasia? A clinicopathologic study. *Biol Neonate* 1991;60:152-162.
- 18.-Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995;22:429-456.
- 19.-Groneck P, Speer C. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1995;73:F1-F3.
- 20.-Pierce MR, Bancalari E. The Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:371-378.
- 21.-Hussain NA, Siddiqui NH, Stocker JR. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:70-717.
- 22.-Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.

23.-Halliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. *Biol Neonate* 1999;76(suppl 1):29-40.

24.-PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-99.

25.-IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-537.

26.-Ogawa Y, Shimizu H, Takasaki J, Nakamura T. Strategy for the prevention and treatment of chronic lung disease of the premature infant. *Pediatr Pulmonol* 1999;(Suppl 18):212-215.

27.-González A, Sosenko IRS, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128:470-478.

28.-Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, Rudd PT, Canupp KC, Stagno S, Cutter GR. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet* 1988;30:240-245.

29.-Sanchez PJ, Regan JA. *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease in low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:542-546.

30.-Wang EEL, Frahya H, Watts J, Hammerberg G, Chernesky MA, Mahouy JB, Cassell GH. Role of *Ureaplasma urealyticum* and other pathogens in the development of chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:547-551

31.-Izraeli S, Samra Z, Sirota L, Merlob P, Davidson S. Genital mycoplasmas in preterm infants: prevalence and clinical significance. *Eur J Pediatr* 1991;150:804-807.

32.-Smyth AR, Shaw NJ, Pratt BC, Weindling AM. *Ureaplasma urealyticum* and chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:931-932.

-
- 33.-Saxen H, Hakkarainen K, Pohjavouri M, Miettinen A. Chronic lung disease of preterm infants in Finland is not associated with *Ureaplasma urealyticum* colonization. *Acta Paediatr* 1993;82:198-201.
- 34.-Wang EEL, Cassell GH, Sanchez PJ, Regan JA, Payne NR, Lin PP. *Ureaplasma urealyticum* and CLD of prematurity: critical appraisal of the literature on causation. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 1):S112-S116.
- 35.-Crouse DT, Cassell GH, Waites KB, Davis JK, Duffy LB. Hyperoxia potentiates *Ureaplasma urealyticum* pneumonia in newborns mice. *Infect Immun* 1990;58:3487-3493.
- 36.-Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-823.
- 37.-Palta M, Sadek M, Barnet JH, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G, Peters ME, Gabbert D, Fryback D, Farrell P. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. *J Pediatr* 1998;132:57-63.
- 38.-Lucaya J. High-resolution CT of the lung in children. En: Lucaya J, Strife JL (eds): *Pediatric chest imaging*. Editorial: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002, pg. 55-92.
- 39.-Sheennan AT, Dunn MG, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirements in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-532.
- 40.-Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 41.-Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
- 42.-American thoracic society documents. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 356-396.
- 43.-Wung J, Koom A, Driscoll J, James L. Changing incidence of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979;95:845-847.

-
- 44.-Le Guennec J, Rufai M, Papageorgiou A. Spectrum of oxygen dependency in surviving infants weighing 600 to 1000 grams: decreased incidence of severe chronic lung disease. *Am J Perinatol* 1993;10:292-296.
- 45.-Corcoran JD, Patterson CC, Thomas PS, Halliday HL. Reduction in the risk of bronchopulmonary dysplasia from 1980-1990: results of a multivariate logistic regression analysis. *Eur J Pediatr* 1993;152:677-681.
- 46.-Hoekstra RE, Ferrara TB, Payne NR. Effects of surfactant therapy on outcome of extremely premature infants. *Eur J Pediatr* 1994;153(suppl 2):S12-S16.
- 47.-Charafeddine L, d'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-765.
- 48.-Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46: 641-643.
- 49.-Jobe AH, Ikegami M Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53:81-94.
- 50.-Wung JT, Konns AH, Discoll JM, James LS. Changing incidence of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979;95:845-848
- 51.-Frank L, Sosentko IRS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987;110:9-14.
- 52.-Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 1985;19:185-189.
- 53.-Clément A. Dysplasie Bronchopulmonaire. *Rev Mal Resp* 1996;13:243-49.
- 54.-Alnahhas MH, Karathanasis P, Krin VM, Pauly TH, Bruce MC. Elevated laminin concentration in lung secretions of preterm infants supported by mechanical ventilation are correlated with radiographic abnormalities. *J Pediatr* 1997;131:555-560.

55.-Cilley RE, Wang JY, Coran AG. Lung injury produced by moderate lung overinflation in rats. *J Pediatr Surg* 1993;28:488-495.

56.-Hernández LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989;66:2364-2368.

57.-Jobe AH What is a safe pCO₂ level? Ed: J Riley. En: *Hot Topics'96 in Neonatology*: 174-180.

58.-Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:617-622.

59.-Millet V., Lacroze V, Bartoli JM, Samperiz, Lecraire M, Unal D. Pression positive continue précoce en salle de travail. *Arch Pédiatr* 1998;4:15-20.

60.-Poets CF, Sens B. Changes in intubation rates and outcome of very low birth weight infants: a population based-study. *Pediatrics* 1996;98:24-27

61.-Lundstrom KE. Initial treatment of preterm infants-continuous positive airway pressure or ventilation?. *Eur J Pediatr* 1996;155:S25-S29

62.-Davis JM, Dickerson B, Metlay L, et al. Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal pig. *Pediatric Pulmonol* 1991;10:157-163

63.-Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of broncho pulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995;22:429-456.

64.-Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003;8:39-49.

65.-Rozcyccki HJ, Comber PG, Huff TF. Cytokines and oxygen radicals after hyperoxia in preterm and term alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L1222-1228.

-
- 66.-Fardy CH, Silverman M. Antioxidants in neonatal lung disease. Arch Dis Child 1995;73:F12-F16.
- 67.-Russell GAB. Antioxidants and neonatal lung disease. Eur J Pediatr 1994;153(Suppl 2):S36-S41.
- 68.-González A, Sosenko IRS, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996;128:470-478.
- 69.-Gómez R, Romero R, Muñoz R. Fisiopatología y significado clínico de la infección intraamniótica en el parto prematuro. Medicina Perinatal y Neonatal 1998;1:5-24.
- 70.-Jonsson B, Rylander M, Faxelina G *Ureaplasma urealyticum*, erythromycin and respiratory morbidity in high-risk preterm neonates Acta Paediatr 1998;87:1079-1084.
- 71.-Curley AE, Sweet DG, Thornton CM, O'hara MD, Chesshyre E, Pizzotti J, Wilbourn MS, Halliday HL, Warner JA. Chorioamnionitis and increased neonatal lung lavage fluid matrix metalloproteinase-9 levels: implications for antenatal origins of chronic lung disease. Am J Obstet Gynecol 2003;188:871-875.
- 72.-Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C, Developmental Epidemiology Network Investigators. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. J Pediatr 2002;140:171-176.
- 73.-Fujimura, Takeuchi T, Kitajima H, Nakayama M. Chorioamnionitis and serum IgM in Wilson-Mikity syndrome. Arch Dis Child 1989;64:1379-1383.
- 74.-Wattenberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996;97:210-215.
- 75.-Bagchi A, Viscardi RM, Taciak V, Ensor JE, McCrea KA, Haiday JD. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 1994;36:244-252.

76.-Groneck P, Goetze-Speer B, Speer CP. Inflammatory bronchopulmonary response of preterm infants with microbial colonization of the airways at birth. *Arch Dis Child* 1996;74:F51-F55.

77.-Hallman M. Cytokines, pulmonary surfactant and consequences of intrauterine infection. *Biol Neonate* 1997;76(Suppl 1):2-9.

78.-Wang H, Oei J, Lui K, Henry R. Interleukin-16 in tracheal aspirate fluids of newborn infants. *Early Hum Dev* 2002;67:79-86.

79.-Oei J, Lui, Wang H, Henry R. Decreased interleukin-10 in tracheal aspirates from preterm infants developing chronic lung disease. *Acta Paediatr* 2002;91:1194-1199.

80.-Rozycki HJ, Comber PG, Huff TF. Cytokines and oxygen radicals after hyperoxia in preterm and term alveolar macrophages. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2002;282:L1222-1228.

81.-Kojima T, Hattori K, Hirata Y, et al. Endothelin-1 has a priming effect on production of superoxide anion by alveolar macrophages: its possible correlation with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1996;39:112-116.

82.-Trouw WE, Pallotto E, Clark P, Banks B, Kaftan HA, Ekekezie II, Norgberg M, Ballard RA. Interaction of endogenous endothelin-1 and inhaled nitric oxide in term and preterm infants. *Clin Sci* 2002;103(Suppl 48):S294-S297.

83.-Andersson S, Merrith TA, Ospina A, Viinikka L, Ylikorkala O. High endothelin-1 in the airways of preterm infants is associated with less severe respiratory distress during the early postnatal period. *Pediatrics* 1997;99:545-547.

84.-Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999;54:245-258.

85.-Hascoët JM, Hamon I, Didier F, Manrer P, Vert P. Patent foramen ovale with left to right in bronchopulmonary dysplasia: coincidental or associated complication? *Acta Paediatr* 1994;83:258-261.

86.-Nickerson BG, Taussing LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1980;65:1140-1144.

87.-Bertrand JM, Riley SP, Popkin J, Coates AL. Long term pulmonary sequelae of prematurity: Role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:742-745

88.-Chan KN; Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Aber VR, Silverman M. Airway responsiveness in low birthweight children and their mothers. *Arch Dis Child* 1988;63:905-910.

89.-Giffin F, Greenough A, Yuksel B. Does a family history of atopy influence lung function at follow-up of infants born prematurely?. *Acta Paediatr* 1995;84:17-21.

90.-Hagan R, Minutillo C, French N, Reese A, Landau L, LeSouëf P. Neonatal chronic lung disease, oxygen dependency, and a family history of asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:277-283.

91.-Frank L. Antioxidants, nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;541-561.

92.-Zachman RD, Samuels DP, Brand JM, Winston JF, Tsung PJ. Use of the intramuscular relative-dose reponse test to predict bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1996;63:123-129.

93.-Merritt TA, Cochrane CG, Halcomb K et al. Elastase and α -1 proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Anest* 1993;72:656-666

94.-Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CD. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994;93:712-718.

95.-Bagchi A, Viscardi RM, Taciak V, Emor JE, McCrea KA, Harday JD. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α in lung lavage of premature infants is

associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1994;36:244-252.

96.-McColin J, McIntosh N. Interleukin-8 in bronchoalveolar secretion as a predictor of chronic lung disease in premature infants. *Lancet* 1994;343:729.

97.-Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in interleukin (IL)-1 β and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res* 1996;40:250-256.

98.-Wang H, Oei J, Lui K, Henry R. Interleukin-16 in tracheal aspirate fluids of newborn infants. *Early Hum Dev* 2002;67:79-86.

99.-Smets K, Schlfhont V, DePotter CR, Vanhaesebrouck P. Early prediction of chronic lung disease by tracheal aspirate cytology in ventilated newborns. *Eur J Pediatr* 1999;158:234-237.

100.-Meredeth KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, Kuehl TJ, Winter DC, Clark RH, Null DM. Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989;66:2150-2158.

101.-Fujimura M, Kitajima H, Nakayama M, Asai H. Lung injury in utero and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatr Pulmonol* 1997;16:27-28.

102.-Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1995;73:F1-F3.

103.-Pierce MA, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonol* 1995;19:371-378.

104.-Groneck P, Speer CP. Pulmonary inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997;16:29-30.

105.-Schock BC, Sweet DG, Halliday HL, Young IS, Ennis M. Oxidative stress in lavage fluid of preterm infants at risk of chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Physiol* 2001;281:L1386-1391.

106.-Özdemir A, Brown MA, Morgan WJ. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:292-306.

107.-Sweet DG,McMahon KJ,Curley AE,O'Connor CM,Halliday HL. Type I collagenases in bronchoalveolar lavage fluid from preterm babies at risk of developing chronic lung disease. *Arch Dis Child* 2001;84:F168-F171.

108.-Gorenflo M, Vogel M, Herbst L, Bassir C, Kattner E, Obladen M. Influence of clinical and ventilatory parameters on morphology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:214-220.

109.-Cherukupalli K, Larson J, Rotschild A, Thurlbeck WM. Biochemical, clinical and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:215-229.

110.-Toti P, Buonocore G, Tanganelli P, Castella AM, Palmeri MLD, Vatti R, Soeayer TA. Bronchopulmonary dysplasia of the premature baby: an immunohistochemical study. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:22-28.

111.-Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996;128:464-469.

112.-Watts CL. The role of cytokines in the development of pulmonary fibrosis in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 1997;16:31-32.

113.-Lassus P, Ristimäki A, Ylikorkala O, Viinikka L, Andersson S. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1429-1433.

114.-Currie AE, Vyas JR, MacDonald J, Field D, Kotecha S. Epidermal growth factor in the lungs of infants developing chronic lung disease. *Eur Respir J* 2001;18:796-800.

115.-Kinney JS, Robertson CM, Johnson KM, Gaddis M, Wheelles R, Jackson MA, Daily DK. Seasonal respiratory viral infections. Impact on infants with chronic lung disease following discharge from the neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:81-85.

-
- 116.-Blayney M, Kerem E, Whyte H, O'Brodovich H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr* 1991;118:201-206.
- 117.-Vogel AM, Lennon DR, Broadbent R, Byrnes CA, Greenwood K, Mildenhall L, Richardson V, Rowley A. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Paediatr Child Health* 2002;38:550-554.
- 118.-Furman L, Baley J, Borawski-Clark E, Ancott S, Hack M. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1996;128:447-452.
- 119.-Bebear C. Les Mycoplasmes. En: Eyquem E, Alouf J, Montagnier L (eds): *Traité de microbiologie clinique*. Editorial: Padova, Piccin Nuova Libreria, 1998, pg. 728-736.
- 120.-Cassell Gh, Waites KB, Gibbs RS, Davis JK. Role of *Ureaplasma urealyticum* in amnionitis. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:247-252.
- 121.-Keski-Nisula L; Kirkinen P, Katila M; Ollikainen M, Snonio S, Saarikoski S. Amniotic fluid *U.urealyticum* colonization: significance for maternal peripartal infections at term. *Am J Perinatol* 1997;14:151-156.
- 122.-Waites KB, Crouse DT, Philips JBIII, Canupp KC, Cassell GH. Ureaplasma pneumonia and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1989;83:84-89.
- 123.-Brus F, vanWaarde WM, Schoots C, Bambang Oetomo S. Fatal ureaplasma pneumonia and sepsis in a newborn infant. *Eur J Pediatr* 1991;150:782-783.
- 124.-Brus F, vanWaarde WM, Schoots C, Bambang Oetomo S. Fatal ureaplasma pneumonia and sepsis in a newborn infant. *Eur J Pediatr* 1991;150:782-783.
- 125.-Panero A, Pacifico L, Rossi N, Roggini M, Chiesa C. *Ureaplasma urealyticum* as a cause of pneumonia in preterm infants: analysis of the white cell response. *Arch Dis Child* 1995;73:F37-F40.

126.-Prajs-Philippe N, Tiprez-Chocoloff C, Lucidarme-Rossi S, Massard A, Wassouf N, Th  ret B. Infections respiratoires    *Ureaplasma urealyticum* chez le nouveau-n  . Arch Pédiatr 2000;7:168-172.

127.-Waites KB, Rudd PT, Crouse KT, Canupp KC, Nelson KG, Ramsey C, Cassell GH. Chronic *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection of central nervous system in preterm infants. Lancet 1998;1:17-21.

128.-Lequier L, Robinson J, Vandry W. Seternotomy infection with *Mycoplasma hominis* in neonate. Pediatr Infect Dis J 1995;14:1010-1011.

129.-Horowitz S, Landau D, Shinwell ES, Zmora E, Dagan R. Respiratory tract colonization with *Ureaplasma urealyticum* and bronchopulmonary dysplasia in neonates in southern Israel. Pediatr Infect Dis J 1992;11:847-851.

130.-Payne NR, Steinberg SS, Ackerman P, Chrenka BA, Sane SM, Anderson KT, Faugman JJ. New prospective studies of the association of *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl1):S17-S21.

131.-Valencia GB, Banzon F, Cummings M, McCormack WM, Glass L, Hammerschlag MR. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in neonates with suspected infection. Pediatr Infect Dis J 1993;12:571-573.

132.-Jonsson B, Karell A-C, Ringertz S, Rylander M, Faxelius G. Neonatal *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease. Acta Paediatr 1994;83:927-930.

133.- Dyke MP, Graaug A, Kohan R, Ott K, Andrews R. *Ureaplasma urealyticum* in a neonatal intensive care population. J Paediatr Child Health 1993;29:295-297.

134.-Heggie AD, Jacobs MR, Butler V, Baley JE, Boxerbaum B. Frequency and significance of isolation of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* from cerebrospinal fluid and tracheal specimens from low birth weight infants. J Pediatr 1994;124:956-961.

135.-Wang EEL, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. J Pediatr 1995;127:640-644.

136.-Alfa MJ, Embree JE, Degagne P, Olson N, Lertzman J, MacDonald KS, MacDonald NT, Hall PF. Transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to full and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:341-345.

137.-Iles R, Lyon A, Ross P, McIntosh N. Infection with *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* and the development of chronic lung disease in preterm infants. *Acta Paediatr* 1996;85:482-489.

138.-Pacifico L, Panero A, Roggini M, Rossi N, Bucci G, Chiesa C. *Ureaplasma urealyticum* and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:579-586.

139.-Abele-Horn M, Genzel-Boroviczeney O, Uhlig T, Zimmermann A, Peters J, Scholtz M. *Ureaplasma urealyticum* colonization and bronchopulmonary dysplasia: a comparative prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1998;157:1004-1011.

140.-Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Byth K, Gilbert G. Role of *Ureaplasma urealyticum* in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F162-F166.

141.-Galletto Lacour A, Zamora S, Bertrand R, Brighi Perret L, Auckenthaler R, Berner M, Suter S. Colonization by *Ureaplasma urealyticum* and chronic lung disease in premature newborn infants under 32 weeks of gestation. *Arch Pediatr* 2001;8:39-46.

142.-Ruf B, Klauwer D, Reiss I, Schiefer HG, Gortner L. Colonisation of the airways with *Ureaplasma urealyticum* as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in VLWB infants? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002;206:187-192.

143.-Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B, Fanaroff AA, O'Riordan MA, Robertson JA. Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:854-859

144.- Ollikainen J, Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Heinonen K. Chronic lung disease of the newborn is not associated with *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr pulmonol* 2001;32:303-7.

-
- 145.-Castro-Alcaraz S, Greenberg EM, Bateman DA, Regan JA. Patterns of colonization with *Ureaplasma urealyticum* during neonatal intensive care unit hospitalizations of very low birth weight infants and the development of chronic lung disease. *Pediatrics* 2002;110(4):e45.
- 146.-DeSilva NS, Quinn PA. Characterization of phospholipase A1,A2,C activity in *Ureaplasma urealyticum* membranes. *Mol Cell Biochem* 1999;201:159-167.
- 147.-Schrama AJ, De Beaufort AJ, Jansen SM, Sukul YM, Poorthuis BJ, Berger HM. Phospholipase A2 is present in meconium and inhibits the activity of pulmonary surfactant: an in vitro study (abstract) *Pediatr Res* 2000;47:375A.
- 148.-Crouse DT, Odregin GT, Cutter GR, Reese JM, Hamrick WB, Waites KB, Cassell GH. Radiographic changes associated with tracheal isolation of *Ureaplasma urealyticum* from neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl1):S122-S130.
- 149.-Closa RM, Domingo M, Gómez-Papi A. Pneumonitis per *Ureaplasma urealyticum* i malaltia pulmonar crònica d'inici tardà. *Pediatrics Catalana* 1998;58:175-177.
- 150.-Ohlsson A, Wang E, Vearncombe M. Leukocyte counts and colonization with *Ureaplasma urealyticum* in preterm neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl1):S144-S147.
- 151.-Ollikainen J, Heiskassen-Kosma T, Korppi M, Katila ML, Heinonen K. Clinical relevance of *Ureaplasma urealyticum* colonization in preterm infants. *Acta Paediatr* 1998;87:1075-1078.
- 152.-Wlask WF, Butler J, Coalson J, Hensley D, Cassell GH, de Lemos. A primate model of *Ureaplasma urealyticum* infection in the premature infant with hyaline membrane disease. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl1):S158-S162.
- 153.-Crouse DT, Cassell GH, Waites KB, Davis JK, Duffy LB. Hyperoxia potentiates *Ureaplasma urealyticum* pneumonia in newborn mice. *Infect Immun* 1990;58:3487-3493.
- 154.-Stancombe BB, Walsh WF, Desda KS, Dixon P, Hensley D. Induction of human neonatal pulmonary fibroblast cytokines by hiperoxia and *Ureaplasma urealyticum*. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl1):S154-S157.

155.-Crouse DT, English K, Livingston L, Meals EA. Genital Mycoplasmas stimulate tumor necrosis factor- α and inducible oxide synthase production from a murine macrophage cells line. *Pediatr Res* 1998;44:785-790.

156.-Viscardi RM, Kaplan J, Lovchik JC, He JR, Hester L, Rao S, Hasday JD. Characterization of a murine model of *Ureaplasma urealyticum* pneumonia. *Infect Immun* 2002;70:5721-5729.

157.-Viscardi RM, Manimtim WM, Sun CC, Duffy L, Cassell GH. Lung pathology in premature infants with *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:141-150.

158.-Li YH, Yna ZQ, Jensen JS, Tullus K, Brauner A. Activation of nuclear factor kappaB and induction of inducible nitric oxide synthase by *Ureaplasma urealyticum* in macrophages. *Infect Immun* 2000;68:7087-7093.

159.-Li YH, Brauner A, Jonsson B, Van der Ploeg I, Soder O, Holst M, Jensen JS, Langercrantz H, Tullus K. Inhibition of macrophage proinflammatory cytokine expression by steroids and recombinant IL-10. *Biol Neonate* 2001;80:124-132.

160.-Li YH, Tullus K. Microbial infection and inflammation in the development of chronic lung disease of prematurity. *Microbes Infect* 2002;4:723-732.

161.-Li YH, Brauner A, Skov Jensen J, Tullus K. Induction of human macrophage vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 by *Ureaplasma urealyticum* and downregulation by steroids. *Biol Neonate* 2002;82:22-28.

162.-Li YH, Chen M, Brauner A, Zheng C, Skov Jensen J, Tullus K. *Ureaplasma urealyticum* induces apoptosis in human lung epithelial cells and macrophages. *Biol Neonate* 2002;82:166-173.

163.-Li YH. *Ureaplasma urealyticum* induced pulmonary inflammation in the development of chronic lung disease of prematurity. 2001 Doctoral Thesis. Kongl Carolinska Medico Chirurgiska Institutet. Stockholm.

164.-Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Antibiotic susceptibilities and therapeutic options for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:23-29.

165.-Waites KB, Sims PJ, Crouse DT, Geerts MH, Shoup RE, Hamrick WB, Duffi LB, Cassell GH. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:287-293.

166.-Lyon AJ, McColus J, Middlemist L, Fergusson S, McIntosh N, Ross PW. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1998;78:F10-F14.

167.-Buhner C, Hoehn T, Hentschel J Role of erythromycin for treatment of incipient chronic lung disease in preterm infants colonized with *Ureaplasma urealyticum*. *Drugs* 2001;61:1893-1899.

168.-Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Failure of erythromycin to eliminate airway colonization with *ureaplasma urealyticum* in very low birth weight infants. *BMC Pediatrics* 2003;3:1-5. www.biomedcentral.com/1471-2431/3/10.

169.-Salcedo S, Perapoch J, Cabero L. *Ureaplasma urealyticum* y displasia broncopulmonar en neonatos. En: Cabero L (ed) Infecciones de transmisión vertical durante el embarazo. Barcelona, Ed. Mayo,1999, pags.181-196.

170.-Miralles RE, Hodge R, Kotecha S. Antenatal inflammation and infection in chronic lung disease of prematurity. *Child Care Health Dev* 2002;28(Suppl1):S11-S15.

171.-Bartolomé R., Perapoch J., Andreu A., Campins M., Salcedo S. Comunicación: Colonización neonatal por *Ureaplasma urealyticum* y displasia broncopulmonar. VI reunión nacional de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Sitges, octubre 1995.

172.-Perapoch J., Vives MA., Fina A., Castillo F., Salcedo S., Gallart A., Bartolomé R., Lucaya J.Comunicación: Colonización neonatal por *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* y displasia broncopulmonar. XV congreso nacional de medicina perinatal. Salamanca, Octubre 1995

173.-Perapoch J., Salcedo S., Campins M., Peguero G., Fina A., Lucaya J., Bartolomé R. *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease in VVLWB infants. 15th European Congress of Perinatal Medicine. Glasgow, Septiembre 1996.

174.-Bartolomé R., Perapoch J., Andreu A., Salcedo S., Gallart-Català A., Bartolomé R., Perapoch J., Andreu A., Salcedo S., Gallart-Català A. Bronchopulmonary dysplasia and neonatal colonization with *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. 17th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases – ESPID'99. Creete, Mayo 1999.

175.-Bell MJ, Ternberg JC, Figing B. Necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.

176.-Stephansson O, Dickman PW, Johansson ALV, Kieler H, Cnattingius S. Time of birth and risk of intrapartum and early neonatal death. *Epidemiology* 2003;14:218-222.

177.-Van Marter L, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A, and the Neonatology Committee for the Developmental Epidemiology Network. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000;105:1194-1201.

178.-Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF for the members of the Vermont Oxford Network. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991 to 1999. *Pediatrics* 2002;110:143-151.

179.-Jobe AH, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. *Respir Res* 2001;2:27-32.

180.-Torday JS, Torres E, Rehan VK. The role of fibroblast transdifferentiation in lung epithelial cell proliferation, differentiation, an repair in vitro. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003;22:189-207.