



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Jaioberrien konbultsioen etiologia eta pronostikoa

Ikerketa obserbazionala eta erretrospektiboa

Egilea / Autor:

Celia Fernández González

Zuzendaria / Director/a:

Itxaso Martí Carrera

© 2022, Celia Fernández González

Leioa, 2022ko apirilaren 28a

LABURPENA

Konbultsioak jaioberrien manifestazio neurologiko ohikoenak dira. Nerbio sistema zentraleko lesio edo asaldura sistemiko bati erantzunez sintomatikoak izango dira gehienetan. Pronostikoa etiologiaren eta konbultsioen izaeraren araberakoa izango da. Beraz, berehalako detekzioa eta tratamendua lehentasunezkoak izan beharko dute jaioberri kritikoen zainketan, etiologia bilatzeko prozesua hastearekin batera.

Helburuak: Gipuzkoan 2010-2020 urteen artean jaiotako haurren etiologia eta epe laburreko zein luzeko pronostikoa zehaztea da, egoera honetan murgildurik aurkitu daitezkeen gurasoei ahalik informazio zehatzena eta fidagarriena emateko asmoz.

Materiala eta metodoak: Ikerketa obserbazional eta erretrospektibo hau burutzeko Donostia Unibertsitate Ospitaleko 2010-2020 urteen artean jaiotako eta jaioberri garaian konbultsioak izan zituzten pazienteen datu basea erabili da.

Emaitzak: Gipuzkoako jaioberrien intzidentzia metatua 1,11/1.000 jaioberrikoa da. %76 garaiko jaioberriak dira eta goiztiarren proportzioa populazio orokorrean baino hiru aldiz handiagoa da. Konbultsioak sintomatikoak dira nagusiki, entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa kausarik ohikoena izanik (%46). Gehienetan bizitzako lehen 24 orduen barruan azaldu dira, klinikaren bidez diagnostikatu dira eta iraupena 24 orduetik beherakoa izan da. %92an farmako bat edo gehiago behar izan dira krisiak kontrolatzeko. Pronostikoa ona da kasuen erdian baino gehiago; %27ak pronostiko neurologiko txarra izan dute epe luzera, garun-paralisiarekin, epilepsiarekin eta/edo ezgaitasun kognitiboa. Hilkortasuna %17koa izan da. Goiztiartasunak, neuroirudi patologikoa eta EEGan brote-supresio patroia edo patroia inaktiboak izateak bilakaera txarra edukitzeko arriskua handitzen dute; 5,5 (IC %95 3,03- 21.933), 4,6 (IC %95 2,3-4.243) eta 3,6 (IC %95 1,6-972) OR-arekin hurrenez hurren. Etiologia, erabili den farmako kopurua, krisien agerpen kliniko modua, agerpen momentua eta krisi kopuruak ez dute balio estatistikoki esanguratsua lortu.

Ondorioak: Emaitzak literaturaren emaitzekin kontsistenteak direla ondorioztatu daiteke orokorrean, nahiz eta pronostikoarekin lotu daitezkeen aldagai batzuk erlazio estatistikoki esanguratsurik ez dutenik azaldu, bakoitzaren pisua zehazteko bibliografian aipatzen diren zailtasunak agerian utziz.

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA	1
1.2. FISIOPATOLOGIA.....	2
1.3. SEMIOLOGIA ETA DETEKZIOA	2
1.4. ETIOLOGIA	3
1.5. TRATAMENDU ANTIKONBULTSIBANTEA	6
1.6. PRONOSTIKOA	7
2. HIPOTESIA	9
3. HELBURUAK	9
4. MATERIALAK ETA METODOAK	9
4.1. ALDAGAIK.....	9
5. EMAITZAK	12
5.1. KONBULTSIOEN INTZIDENTZIA	13
5.2. KONBULTSIOAK IZAN DITUZTEN UMEEN EZAUGARRIAK.....	13
5.3. KONBULTSIOEN EZAUGARRIAK.....	15
5.4. KONBULTSIOEN ETIOLOGIA ETA IRUDI FROGAK.....	18
5.5. EPE MOTZERAKO ETA LUZERAKO PRONOSTIKOA.....	19
6. EZTABAIDA	24
6.1. LANAREN MUGAK	28
7. ETORKIZUNEKO AUZIAK	28
8. ONDORIOAK	29
9. BIBLIOGRAFIA	31
10. ERANSKINAK	33

1. SARRERA

Konbultsioak jaioberrien manifestazio neurologiko ohikoenak dira (1)(2). Gertaera elektrokliniko paroxistiko bezala definitzen dira, garuneko gehiegizko aktibitate neuronal anormal eta sinkronikoaren ondorioz azaltzen diren zeinu eta sintoma iragankorrak. Jaioberri garaiko konbultsioak bizitzako lehen 28 egunetan ematen dira (edo jaioberri goiztiarretan 44 asteetako adin gestazionala baino lehen) (1)(3).

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Jaioberri garaiko konbultsioen intzidentzia zehaztea lan arrotza da, klasikoki obserbazio klinikoa erabili delako konbultsioen diagnostikoa egiteko elektroentzefalograma erabili beharrean (diagnostiko ziurra, *gold standard*) (2)(4).

Bestalde, konbultsioen intzidentzia aldakorra da munduan zehar. Herrialde garatuetan (EEBB) 1-3/1000 da bizirik jaiotako jaioberrien artean (2)(3)(5), baina jaioberri goiztiarretan (<37 aste) altuagoa da, 10-130/1.000 (3). Garapen bidean dauden herrialdeetan (Iran) aldiz 5/1.000 da bizirik jaiotako jaioberrien artean. Herrialde azpi garatuetan (Kenya), datu bilketa urria izan arren, 39,5/1.000-ko intzidentzia adierazi da (6).

Korrelazioaren ebidentzia sendoa dago adin gestazional baxua, jaiotza pixu baxua eta konbultsioen intzidentzien artean (3)(6). Intzidentziak gora egiten du adin gestazionalak eta jaiotza pisuak behera egiten duten heinean, hau da, alderantziz proportzionalak dira (1)(7). Pisu baxuko jaioberrien artean (<2.500 g) 5-18/1.000 da eta oso pisu baxuko jaioberrien artean (<1.500 g) 19-58/1.000 populazioan oinarritutako ikerketa batzuen arabera (7)(8).

Konbultsioen agerpen momentua etiologiaren arabera izango da. Kasu gehienetan bizitzako lehenengo astean zehar ikusten dira, eta kasuen heren batean bizitzako lehen 24 ordutan (2). Agerpena normalean berantiarra da jaioberri goiztiarretan garaiko jaioberrietan baino (6), bi talde hauen artean dauden etiologiaren arteko desberdintasuna dela eta (3).

1.2. FISIOPATOLOGIA

Garun helduan neurotransmisore inhibitzaile (GABA bidez erregulatua) eta kitzikatzailen (az. glutamiko bidez erregulatua) arteko oreka bat mantentzen da. Garunaren garapena ematen den momentuetan, kitzikatzailen kopurua handiagoa da eta, hortaz, ohikoagoa izango da krisiak ematea.

Garun heldugabeen, GABA bere errezeptorearekin lotzean kloroa atera eta mintza despolarizatzea eragiten du, neuronari sentikortasun handiagoa eta akzio potentziala sortzeko erraztasuna ematen diona. Hau, NKCC1 kogarratzailearen espresioa KCC2-arekin alderatuta handiagoa delako gertatzen da (garun helduan aldiz kogarraiatzaileen proportzioa alderantzizkoa da) (3). Bestalde, despolarizazio honek zelula barneko kaltzio korranteak sortzen ditu eta NMDA hartzaileetan boltai-menpekota den blokeoa kentzen du, garun kitzikortasuna eta konbultsio arriskua handituz (8).

Jaioberri garaiean gertatzen diren dendriten eta sinapsien kopuru handitze dinamiko hauek (sinaptogenesia) garunaren garapen egokirako beharrezkoak dira, baina garuna konbultsioei sentikorrago izatea eragiten du ere (3).

1.3. SEMIOLOGIA ETA DETEKZIOA

Jaioberri batean normalitatekin kanpo dagoen edozein jarrera balizko konbultsioztat hartu daiteke, baina diagnostiko zurrak elektroentzefalografiak (EEG) ematen du. Hala ere, ikerketa gehienetan konbultsioen diagnostikoa obserbazionala da EEG bidezkoa izan beharrean (2)(4).

Zeinu motor tipikoen gain (mugimendu toniko, kloniko eta mioklonikoak) konbultsioen beste manifestazio ez-motor arinago batzuk deskribatu dira ere (nistagmo horizontala, begien kliska, begiradaren fijazioa, murtxikatzea, zurrupatzea, apneak, tentsio arterialaren aldaetak...). Konbultsio subklinikoak ere ohikoak dira, elektroentzefalografikoki soilik adierazten direnak (3).

Horrela, Epilepsiaren Kontrako Liga Internazionalak sailkapen bat egin zuen nagusitzen den konbultsio motaren arabera: klinikoak direnak bakarrik (motorrak edo ez-motorrak), elektroklinikoak direnak eta elektrografikoak direnak soilik (3).

Jaioberrietan, gainjartzen den sintoma klinikoak konbultsioen etiologiaren inguruko informazioa ematen du konbultsioaren jatorriaren ingurukoa baino (3). Konbultsio sintomatiko gehienak mugimendu kloniko fokalekin adieraziko dira, adibidez (8).

Aipatzekoa da ere garun heldugabeen mielina falta dagoela. Ondorioz, jaioberrietan konbultsioak fokalak izango dira, ez dira orokortuko, mielina beharrezkoa baita kinada garun osora transmititu eta sinkronizatzeko.

1.4. ETIOLOGIA

Gehienetan nerbio sistema zentraleko lesio bati edo asaldura sistemiko bati erantzunez sintomatikoak izango dira, baina arrazoi genetikoa izan dezakete ere.

Etiologia ohikoena adin gestazionalaren arabera desberdina izango da. Garaiko jaioberrietan eta jaioberri goiztiar berantiarretan (>33 aste), arrazoi ohikoenak entzefalopatia hipoxiko iskemikoa, iktus iskemikoa, odoljario intrakraneala, behin behineko alterazio metaboliko eta elektrolitikoak, infekzioak, malformazio kongenitoak eta sindrome epileptiko genetikoak izango dira (2)(4). Oso goiztiarretan eta izugarri goiztiarretan aldiz (<33 aste eta <28 aste, hurrenez hurren), odoljario intrabentrikularra da kausarik ohikoena (3).

Entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa konbultsio kausa guztien artean ohikoena da (%46) (3). Jaioberri hauetan konbultsioak prebenitzeko asmoz hipotermia terapeutikoa da oinarrizko profilaxi metodoa, baina ez da guztiz eraginkorra, konbultsioak agertzen jarraitzen direla ikusi baita hainbat ikerketetan (3)(8).

Istripu arterial iskemikoa konbultsioen %13en kausa da (3). Erdiko garun arteriaren eremuan gertatu ohi dira, plazenta, zilbor-heste edo bihotz jatorria duen enbolo baten inpaktazioaren ondorioz (8). Arrisku faktore ugari identifikatu dira, bai jaioberriarenak (bihotzeko arazo kongenitoak, koagulazioaren asaldurak eta infekzioak) edo amarenak (korioamnionitisa, mintzen haustura goiztiarra, oligohidramniosa, diabetesa). Konbultsioak sinuen tronbosiaren ondorioz gertatu daitezke ere. Garaiko jaioberrietan sinu sagitalean edo zeharkako sinuan ikusiko dira. Jaioberri goiztiarretan aldiz, zain medularrean. Aurretik aipatutako arrisku faktoreak sepsi edo deshidratazioarekin batera agertzen direnean handitzen da gertakari honen arriskua (5).

Odoljario intrakraneala konbultsioen %11,4en atzean aurkitzen da eta jaioberri goiztiarren artean beste arrazoen gainetik nagusitzen da (3).

Beste kasu batzuetan, konbultsioak nerbio sistema zentralaren infekzioen edo infekzio sistematikoen ondoriozkoak (%5,9) (3) izan daitezke, bai infekzio biral kongenito (VHS, ZMV) edo bakterianoengatik (Streptococcus B, E. coli). Arrazoi honengatik konbultsioak dituzten jaioberrietan puntzio lunbarra egitea gomendatzen da. Haurraren egoera ezegonkorra bada tratamendu antibiotiko eta antibiral enpirikoarekin berehala hastea indikatuta dago (8).

Behin behineko asaldura elektrolitiko (sodioa, kaltzioa) eta metabolikoen (hipogluzemia) ere konbultsioak sortu ditzakete (%5,7) (3), eta kasu honetan, konbultsioak alterazioa konpontzearekin batera etengo direnez, kasu arin-moderatuek ez dute tratamendu antikonbultsibantearen beharrik izango (5). Asaldura hauek ahalik eta azkarren diagnostikatzea garrantzitsua da beraz, beharrezkoak ez diren tratamendu eta interbentzioak saihesteko helburuarekin (3). Hala ere, azken 3 hamarkadetan asko jeitsi dira kausa hauengatik konbultsioak, jaioberrien zainketan egindako hobekuntzei esker. Hipogluzemia pairatzeko arrisku faktoreak goiztiartasuna, adin gestazionalerako txikia izatea, ama diabetikoa izatea eta garaiko jaioberrietan bestelako komorbilitatea edukitzea izango dira (2).

Genetikoki determinatuak dauden kausen artean, NSZ-ren malformazio kongenitoak (%3,6), metabolismoaren asaldura kongenitoak (%3,4) eta sindrome epileptikoak (%4,8) daude (2)(3). Kasu arraroak dira, baina kalte neurologiko atzeraezina sortu dezaketenez, diagnostikora heltzeko prozedura eta tratamendua ahalik eta azkarren hasi beharko litzateke. Kontseilu genetikoa ematea aukera bat da oinordetzan jasotzen diren gaixotasunetan (3).

Kortex malformazioei dagokienez, gehienek kausa genetikoa dutela uste da gaur egun, hala ere eragina eduki dezaketen ingurugiro faktoreak ere badaude, umetoki barneko infekzioak edo iskemia esaterako (2).

Akats metaboliko kongenitoak elikatze urriarekin, nekearekin, konbultsioekin eta anomalia biokimikoen erlazioetan dira. Gaixotasun ugari sailkatzen dira hauen barruan eta arraroak dira. Piridoxina dependenteak diren konbultsioak adibidez,

tratagaitzak dira, ez diote medikazio antikonbultsibanteari erantzuten eta piridoxina ematean bakarrik eteten dira (2).

Sindrome epileptiko genetikoen barruan, alde batetik, sindrome epileptikoak dauzkagu eta bestetik, entzefalopatia epileptikoak.

Sindrome epileptikoen artean hurrengoak sailkatzen dira, eta pronostikoa orohar ona da:

- Konbultsio idiopatiko onberak (5. Eguneko konbultsioak, %90a 4. eta 6.-aren artean): konbultsio klonikoak dira, partzialak edota apneikoak. Estatus epileptiko egoeran sartu daitezke ere. Erremisioa bi egunen buruan ematen da. EEG interkritikoak zorrotutako *Theta* aktibitatea erakusten du kasuen %60ean (2)(8).
- Konbultsio familiar onberak: herentzia autosomiko gainartzailea dute. KCNQ2 eta KCNQ3 geneen mutazioen ondoriozkoak dira. Bizitzako lehen astean agertu (konbultsio idiopatiko onberak baino lehen normalean) eta 1-6 hilabete artean desagertzen dira. Konbultsio klonikoak izaten dira, apneikoak batzuetan. Historia familiarraren aurrekari sendoa izaten dute eta hau izango da sindrome honen susmoa emango diguna (2)(3)(8).
- Konbultsio ez-familiar (idiopatiko) onberak (2).

Entzefalopatia epileptikoak aldiz, akats metaboliko kongenito edo malformazio estrukturaleri lotuta doaz eta pronostiko txarrekoak izaten dira (2):

- Entzefalopatia miokloniko goiztiarra: gene hauen mutazioarekin erlazionatu da: STXBP1, TBC1D24 eta GABRA1. Lehen hilabetean agertzen da normalean. Hasieran mioklonia partzialak eta ondoren masiboak izaten dituzte eta EEG anormala izaten dute (brote-supresio patroia esna eta lo garaian). Konbultsioak tratamenduari erresistenteak dira (2)(3).
- Haurren entzefalopatia epileptiko goiztiarra edo Ohtahara sindromea: hainbat geneen mutazioarekin erlazionatu da: ARX, CDKL5, SLC25A22, STXBP1, KCNQ2, SPTAN1 eta SCN2A. Lehen hiru hilabeteetan agertzen da, lehenengo bi asteetan askotan. Espasmo tonikoak azaltzen dira eta EEG anormala da ere (brote-supresio patroia). West sindromera progresatu dezake, eta ondoren

Lennox-Gastaut sindromera, haurra hazi ahala. Konbultsioak tratamenduari erresistenteak izaten dira ere (2)(3).

Azkenik, buruan izan behar da kasuen %50ean jaioberriek konbultsioak izateko kausa bat baino gehiago dituztela, eta kasuen %6,2an etiologia ezezaguna dela (3).

1.5. TRATAMENDU ANTIKONBULTSIBANTEA

Jaioberrien konbultsioetarako farmako erabilienak fenobarbitala, fenitoina eta levetiracetama dira. Fenobarbitalaren efikazia %50 ingurukoa da soilik. Gainera, garapen neurologikoa kaltetu eta neuronen apoptosia eragin dezake. Hala ere, lehen lerroko farmakotzat hartzen da. Fenitoina bigarren lerroko farmakoa da, fenobarbitalaren antzeko efikaziarekin. Levetiracetam-a ere bigarren lerroko farmako bezala erabili ohi da. Aurretik aipatutako hiru farmakoekin konbultsioen kontrola lortzen ez bada, edo estatus egoeran egonda, lidokaina edo midazolam infusioak kontsideratu beharko dira (3).

Ameriketako Estatu Batetako kohorte ikerketa prospektibo baten arabera (4), fenobarbitala farmako erabiliena izan zen ingresuan zehar (%94). Hasierako bolo moduan farmako erabiliena izan zen ere. Hurrengo farmako erabilienak levetiracetam eta fosfopenitoina izan ziren, eta ondoren benzodiazepinak, bai infusioan zein aldizkako dosietan. Topiramatoa, carbamazepina edo oxcarbamazepina, lidokaina eta lakosamida jaioberrien <math><5\%</math>ari eman zitzairen.

Orokorrean jaioberrien %64ak hasierako karga dosiari errefraktarioak izan ziren konbultsio elektrografikoak eduki zituzten eta ez zen desberdintasunik egon jaioberri goiztiar eta garaikoen artean. Etiologia guztien konbultsio errefraktarioen tasak konparatuz desberdintasunik ikusi ziren ($p=0.01$) baina hiru etiologia ohikoen artean ez, eta hiruretan konbultsio errefraktarioen tasak altuak izan ziren (entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa 62%, garun-hodietako istripua 66%, odoljario intrakraneala 70%, $p=0,3$). Jaiotzetiko metabolismoaren arazoak zituztenen (%33) eta jaioberrien konbultsio familiar onberak zituztenen (%40) artean konbultsio errefraktario tasa baxuagoa izan zen (4).

Kasuen %97 baino gehiago farmako batekin gutxienez tratatuak izan ziren, eta %52a 2 farmako edo gehiagorekin (2 farmakorekin %24, 3 farmakorekin %16 eta 4 farmako edo gehiagorekin %12) (4).

Toulouseko Haur Ospitalean egindako beste ikerketa erretrospektibo batean, kohortearen heren batek farmako bakarra jaso zuen, beste heren batek bi farmako, eta beste herenak hiru farmako edo gehiago (9).

1.6. PRONOSTIKOA

Desgaitasun eta heriotza kausa nabarmena dira jaioberrien konbultsioak eta hauen etiologia. Konbultsioek pronostikoan duten pisu zehatza ez da ondo ezagutzen eta honek jaioberrien bilakaera neurologiko eta tratamenduan eragina du. Konbultsioek edo oinarrian dauden arazoen bilakaera neurologikoan duten garrantzia desberdintzea jaioberrien krisien ikerketa lanetan erronka bat suposatu du urteetan zehar (10).

Hala eta guztiz ere, geroz eta ebidentzia gehiago dago krisiak, euren etiologiaz aparte, funtsezko markatzaile pronostikoak direla (11). Alde batetik, pronostikoa konbultsioen etiologiaren arabera izango da eta epe labur zein luzeko ondorio kaltegarriekin erlazionatzen da. Beste alde batetik, konbultsioen izaera ere ondorio kaltegarriekin estuki lotuta doa (6), izan ere, hainbat ikerketen arabera, denboran luzatzen diren eta maiztasunez errepikatzen diren konbultsioak neurogarapen urri batekin erlazionatzen dira etiologia dena delakoa izanda (1)(12). Mekanismoak ugari izan daitezke, hala nola, hiperkapnia, hipoxia, odol fluxuaren alterazioa, energia sustratua gutxitzea, laktatoa gehitzea edo amino azido kitzikatzaileen askapena (12).

Konbultsioek hipokanpoan konexio sinaptikoen intentsifikazio patologikoa gertatzea laguntzen dute eta hortaz, garai post-iktalean sinaptogenesi arrunt fisiologikoa oztopatzen da, etorkizunean urritasun kognitiboan bilakatuko dena (3).

Bizitzako lehen 24 ordutan hasten diren konbultsioak pronostiko txar batekin lotu izan dira hainbat lanetan (10). Bestalde, 7 konbultsio baino gutxiago izan dituzten jaioberriek %6-ko hilkortasuna erakutsi dute, 7 baino gehiago izan dituztenek %24eko hilkortasuna erakutsi duten bitartean ($p < 0.0005$). Estatus epileptikoaren kasuan ere (ordu beteko tartean konbultsioen iraupenaren batuketak %50 edo gehiagoko iraupena dutenean bezala definituta (13)), hilkortasuna handiagoa erakutsi dute estatus egoera

jasan dutenek (%26) jasan ez dutenek baino (%15) ($p=0.03$). Farmako antiepileptikoen kargako dosira erresistenteak ziren konbultsioek ere hilkortasun handiagoa erakutsi dute kargako dosira erantzun dutenek baino, %20 eta %9 hurrenez hurren ($p=0.009$) (4).

aEEG-an azaldutako hasierako fondoko patroia interkritikoak ere etiologiari independentea den erlazioa azaltzen du pronostikoarekin. Ondorio neurologiko larri esanguratsuak arraroak dira fondoko aktibitate elektroentzefalografikoa normala denean, eta era berean, fondoko aktibitate anormal jarraiak (brote-supresio patroia, luzatutako brote tarteak > 20 segunduko denbora-tarteekin, boltaia supresio esanguratsua edo isiltasun elektro-zerebrala) ondorio desiragaitzen probabilitatea handitzen du (12).

Gainera, konbultsio subklinikoak izan dituzten jaioberriek pronostiko okerragoa eta hilkortasun-tasa handiagoa (%30) erakutsi dute konbultsio klinikoak (korrelazio elektrografikoarekin edo gabe) izan dituztenekin alderatuta (%14) ($p<0.002$) (4).

Zainketa kritikoko unitateen hobekuntza eta EEG eskuragarritasunari esker pronostikoa hobetu da, izan ere hilkortasun-tasa %40etik %20 ingurura jeitsi da azken hamarkadetan. Epe luzeko ondorio neurologikoak ordea %30ean mantentzen dira (12)(13).

Hainbat ikerketen arabera, egungo hilkortasun-tasa globala %17koa da, handiagoa izanik goiztiarretan garaiko jaioberrietan baino (%32 vs. %15 $p<0.002$ (4) eta %35 vs %15 $p<0.0005$ (7)). Beste hainbat ikerketen arabera herrialde garatu, garapen bidean daudenetan eta azpi-garatuetan heriotza-tasa globala %7-25koa da, eta azpian dagoen arrazoi etiologikoarekin erlazionatzen da gehienetan. Hilkortasun-tasa altuagoa da jaioberri goiztiar eta pisu baxukoaren artean ordea, %30-33 (6).

Etiologiari dagokionez, hilkortasun-tasa altuena entzefalopatia hipoxiko-iskemikoan (%26) ematen da, ondoren odoljario intrakranealean (%13) eta azkenik iktus iskemikoan (%4) ($p<0.005$) (4).

Bizirautea lortzen dutenen artean, ondorio ohikoenak garapenaren atzerapen orokorra (%30-50), epilepsia (%20-35) eta garun paralisia (%15-30) dira (3)(6). Gainera, hauen intzidentzi altuagoa da goiztiarren artean, 14-ko OR-arekin (CI %95 2-86) adin gestazional aste bakoitzeko (13).

2. HIPOTESIA

Gure hipotesia jaioberrietan etiologia jakin baten ondorioz gertatzen diren konbultsioek eta hauen ezaugarriek ume horien etorkizunerako pronostikoan eragina izan dezaketela da.

3. HELBURUAK

Alde batetik, Gipuzkoako jaioberrietan ematen diren konbultsioen intzidentzia, etiologia, pronostikoa edo bilakaera eta testuingurua deskribatzea da. Bestetik, hainbat ikerketek azaldu duten bezala, konbultsioen izaerak (agerpen momentua, iraupena, kopurua, erabili diren farmako kopurua, EEG patroia...) pronostikoa okertu dezaketen aztertzea edo pronostikoak etiologiarekin edo jaioberrien ezaugarriekin soilik harremana duen zehaztea, gurasoei ahalik informazio zehatzena eta fidagarriena emateko asmoz.

4. MATERIALAK ETA METODOAK

Ikerketa obserbazional eta erretrospektibo hau burutzeko Donostia Unibertsitate Ospitaleko 2010-2020 urteen artean jaio eta jaioberri garaian konbultsioak izan zituzten pazienteen datu basea erabili da. Konbultsioen intzidentzia Gipuzkoan urtero bizirik jaiotako haurren kopurua erabiliz kalkulatu da.

Sarrera irizpideak: 2010-2020 urteen artean jaio eta bizitzako lehen 28 egunetan (jaioberri garaian) konbultsioak jasatea. Donostiako Unibertsitate Ospitalean arreta medikoa jaso eta gertakari horien inguruko informazioa edukitzea. Ume horien eboluzioaren jarraipena izatea.

Kanporatze irizpideak: konbultsioak direla baztertzea eta haurren jarraipenaren galera.

4.1. ALDAGAIK

- Pazienteari dagozkion aldagaiak:
 - Sexua: gizonezkoa edo emakumezkoa
 - Adin gestazionala: garaikoa (37-42 aste), goiztiar moderatu berantiarra (32-37 aste), oso goiztiarra (28-32 aste) edo izugarri goiztiarra (<28 aste)

- Pisua: normala ($\geq 2.500\text{g}$), pisu baxua ($< 2.500\text{g}$) edo oso pisu baxua ($< 1.500\text{g}$)
- Erditze bidea: baginala, baginal instrumentala edo zesarea
- Haurdunaldian zehar kontrolak betetzea
- Krisien izaera eta ezaugarrien aldagaiak (**1. Taula**):
 - Lehengo konbultsioaren detekzioa: kliniko, elektrokliniko edo elektrografikoa soilik (subklinikoa) izan den
 - Konbultsioen agerpen momentua: $\leq 24\text{h}$, $24\text{h}-1$ aste edo > 1 aste
 - Krisien iraupena: $\leq 24\text{h}$, $24\text{h}-72\text{h}$, $72\text{h}-1$ aste, > 1 aste
 - Zenbat farmako antikonbultsibo behar izan dituzten krisiak kontrolatzeko: 0, 1, 2, 3, 4 edo 5 (fenobarbital, fenitoina, leveritazetam, midazolam, topiramato).
 - Zenbat krisi izan dituen: 1-5, 5-10, > 10 edo estatus egoera.
 - EEG hasierako patroia: aEEG (garun funtzioaren monitorizazioa) bidez edo lehen EEG konbentzionaletan ikusi dena:
 - Normala
 - Aktibitate epileptiko fokala fondoko patroia normalarekin
 - Aktibitate epileptiko fokala fondoko patroia aldatuarekin
 - Brote-supresioa
 - Inaktiboa

1. Taula. Krisien ezaugarriak		
Agerpen momentua	Farmako kopurua	EEG hasierako patroia
$\leq 24\text{h}$	1	Normala
$24\text{h}-1$ aste	2	Aktibitate fokala - patroia normala
> 1 aste	3	Aktibitate fokala
	4	Brote-supresioa
Iraupena	5	Inaktiboa
$\leq 24\text{h}$	Krisi kopurua	Lehen konbultsioaren detekzioa
$24\text{h}-72\text{h}$	1-5	Klinikoa
$72\text{h}-1$ aste	5-10	Elektrokliniko
> 1 aste	> 10	Elektrografikoa
	Estatus	

- Etiologiaren aldagaiak:
 - Etiologia ezaguna izatea konbultsioak agertu aurretik:
 - Entzefalopatia hipoxiko-iskemikoaren kasuan, jaio ondorengo bihotz-biriketako erreanimazioa behar izatea, Garcia-Alix eskalan entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa iradokitzen duen puntuazioa lortzea, hipotermia aktibo terapeutikoan egotea.
 - Jaioberri goiztiarren kasuan neuroirudia patologikoa izatea.
 - Infekzioaren aurrekaria, sintoma, zeinua edota baieztapen mikrobiologikoa izatea.
 - Asaldura elektrolitikoa analitika bidez antzematea.
 - Traumatismo ezaguna.
 - Etiologia: entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa (EHI), hemorragia intrabentrikularra (HIB), hemorragia intraparenkimatosoa, hemorragia subaraknoidea, hematoma subdural subakutua, garun-hodietako istripu iskemikoa, zain-tronbosia, infekziosoa (meningitisa edo sepsia), asaldura metaboliko akutua (hipogluzemia edo hipokaltzemia), jaiotzetiko asaldura metabolikoa (EIM), sindrome epileptikoak (epilepsia familiar onbera eta konbultsio idiopatiko onberak), malformazio kortikala, traumatismoa edo ezezaguna.
 - Neuroirudia:
 - Neuroirudian alterazioak ikustea (neuroirudi anormala): RMN irudia. Eginda ez badauka, pazientearen larritasuna dela eta edo egiteko indikaziorik ez dagoelako, garun ekografia edo OTA.
 - Neuroirudia normala izatea: RMN, ekografia edo OTA.
 - Ez dago neuroirudirik.
- Bilakaera eta pronostikoaren aldagaiak:
 - Garapenaren bilakaera egokia dutenak azken ebaluazio momentura arte.
 - Haurren garun-paralisia dutenak eta *Gross Motor Function Classification System*-aren arabera mailaren sailkapena.
 - Garapenaren atzerapen orokorra edo ezgaitasun kognitiboa (> 5 urte dituzten umeetan) dutenak.

- Epilepsia (ausentziak edo zehaztu gabeko epilepsia) dutenak.
- Heriotza

Bilakaera eta pronostikoan eragina duten aldagaiak zeintzuk diren estatistikoki aztertu da SPSS programaren bidez (IBM). Horretarako, bilakaera aldagai dikotomikoan bihurtu da. Honela definitu dira:

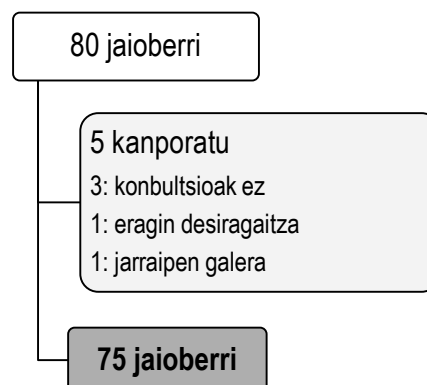
- Bilakaera ona: garapen neurologiko eta psikomotore egokia izan dutenak.
- Bilakaera ez ona: haurren garun paralisia, ezgaitasun kognitiboa edota epilepsia eduki dutenak eta hil egin direnak.

Aldagai bakoitza eboluzioarekin konparatu da: aldagai kualitatiboen kasuan 2x2 taula bat egin eta χ^2 erabiliz proportzioak konparatu dira, aldagai kuantitatiboen kasuan ordea ANOVA erabiliz. Pronostikoaren gainean eragina duten aldagaiak zeintzuk diren ikusteko erregresio logistiko binario bat egin da, eta bertan aztertuko diren aldagaiak aukeratzeko $p < 0,2$ ebakipuntua hartu da. Erregresio logistikoa egiteko aldagai batzuen emaitzak taldekatu behar izan dira, horietan 0 kasu dituzten taldeak egon ez daitezten. Horrela, etiologia aldagaian bi talde egin dira: EHI-HIB-Malfomazioak-EIM eta besteak. EEG patroiarri dagokionez, “brote-supresio” taldea eta “patroi inaktiboa” talde bakarrean bildu dira. Esangura estatistikoaren ebaki puntua $p < 0,05$ hartu da.

5. EMAITZAK

Jaioberri garaian konbultsioak jasan zituzten 80 jaioberrien datuak daude bilduta. Horietatik 5 baztertu egin dira kanporatze irizpideen arabera; bi jaioberrien kasuan, konbultsioak ez zirela ondorioztatu delako; beste bat loaren miokloniak bezala identifikatu direlako; beste baten kasuan farmako baten eragin desiragaitz moduan azaldu direlako; eta azkenik, beste jaioberri baten kasuan, bizilekua aldatu eta jarraipena galdu delako. 75 jaioberriek jarraitu dute ikerketan (**1. Irudia**).

1. Irudia. Fluxu-diagrama



5.1. KONBULTSIOEN INTZIDENTZIA

2010-2020 urteen arteko konbultsioen intzidentzia metatua 1,11/1.000 jaioberrikoa izan da (**2. Taula**).

2. Taula. 2010-2020 artean Gipuzkoan bizirik jaiotako jaioberrien konbultsioen intzidentzia metatua			
Urtea	Konbultsioak izan dituzten jaioberri kopurua	Bizirik jaiotakoak Gipuzkoan (14)	Intzidentzia
2010	10	7.215	1,38/1.000
2011	8	7.064	1,13/1.000
2012	8	6.898	1,15/1.000
2013	3	6.287	0,47/1.000
2014	5	6.361	0,78/1.000
2015	6	6.361	0,94/1.000
2016	5	6.015	0,83/1.000
2017	5	5.593	0,89/1.000
2018	5	5.467	0,91/1.000
2019	10	5.133	1,94/1.000
2020	10	5.042	1,98/1.000

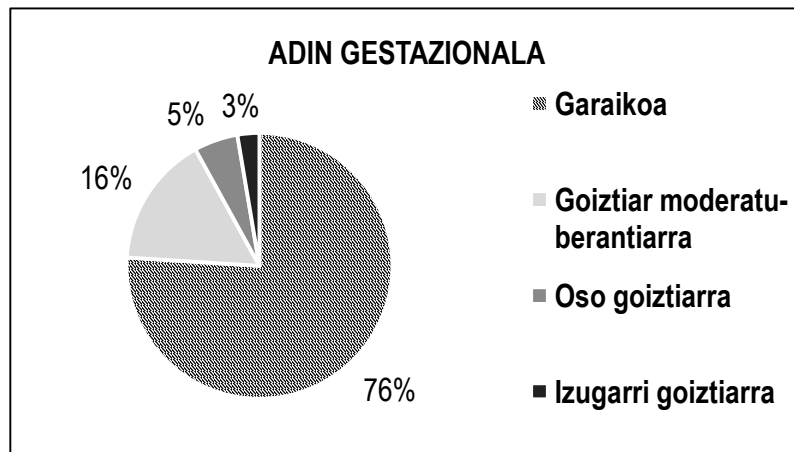
5.2. KONBULTSIOAK IZAN DITUZTEN JAIOPERRIEN EZAUGARRIAK

Sexuari dagokionez, 33 emakumezkoak (%44) eta 42 gizonezkoak (%56) izan dira.

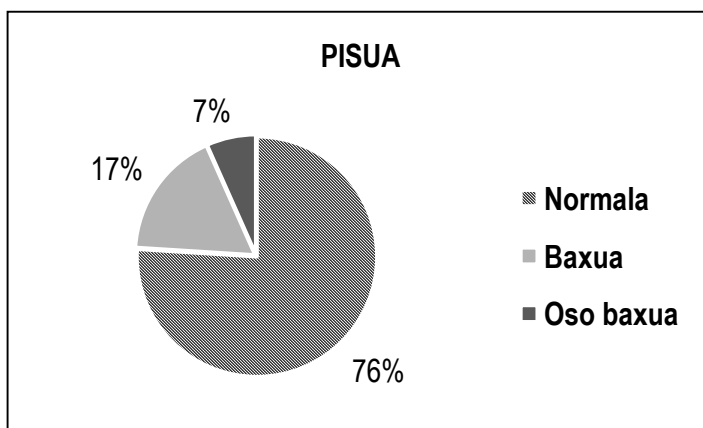
Adin gestazionalari dagokionez, 57 jaioberri (%76) garaikoak izan dira, 12 (%16) goiztiar moderatu-berantiarrak, 4 (%5) oso goiztiarrak eta 2 (%3) izugarri goiztiarrak (**2. Irudia**).

Jaiotza pisuaren kasuan, 57 jaioberriek (%76) pisu normala izan dute, 13k (%17) baxua eta 5ek (%7) oso baxua (**3. Irudia**).

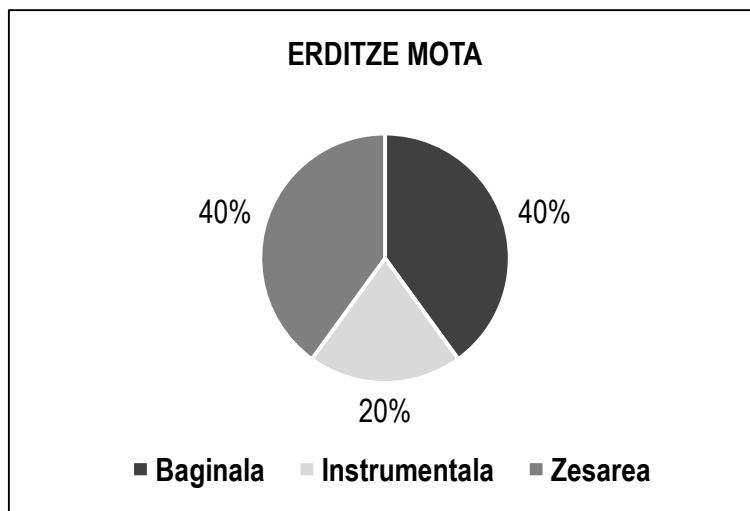
Erditze motari dagokionez, erditze baginal euzozikoa %40ak izan du, zesarea %40ak ere eta erditze baginal instrumentala aldiz %20ak. 72 emakumeek (%96) haurdunaldi kontrolak bete dituzte eta 3 emakumeek (%4) ez (**4. Irudia**).



2. Irudia. Adin gestazionalaren araberako banaketa.



3. Irudia. Jaioberrien pisuaren araberako banaketa.



4. Irudia. Erditze motaren banaketa.

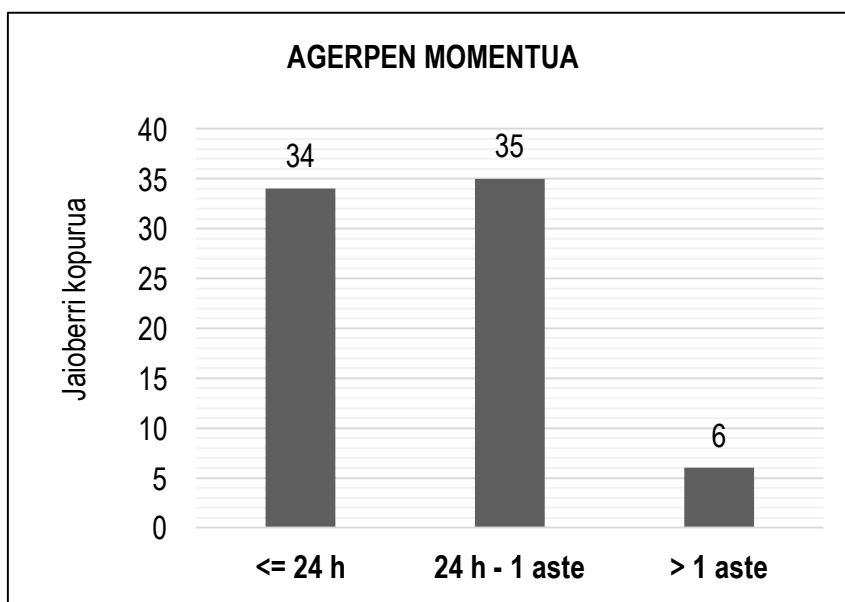
5.3. KONBULTSIOEN EZAUGARRIAK

Konbultsioen agerpen momentuari dagokionez, 34 (%45,33) bizitzako lehenengo 24 orduetan gertatu dira, 35 (%46,66) lehenengo 24 ordu eta lehenengo astearen artean eta 6 (%8) lehenengo astea pasata (**5. Irudia**).

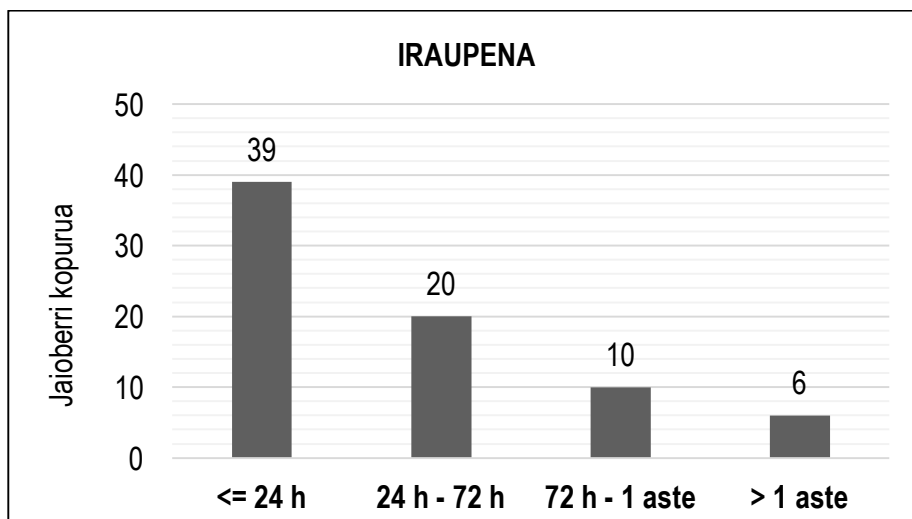
Iraupenari dagokionez, 39k (%52) egun bat baino gutxiago iraun dute, 20ek (%26,66) egun bat eta hiru egunen artean, 10ek (%13,33) hiru egun eta astebete artean eta 6ek (%8) astebete baino gehiago (**6. Irudia**).

Krisien detekzio eta agerpen moduari dagokionez, 53 jaioberriek (%71) agerpen klinikoa izan dute, 10ek (%13) elektroklinikoa eta 12k (%16) elektrikoa (**7. Irudia**).

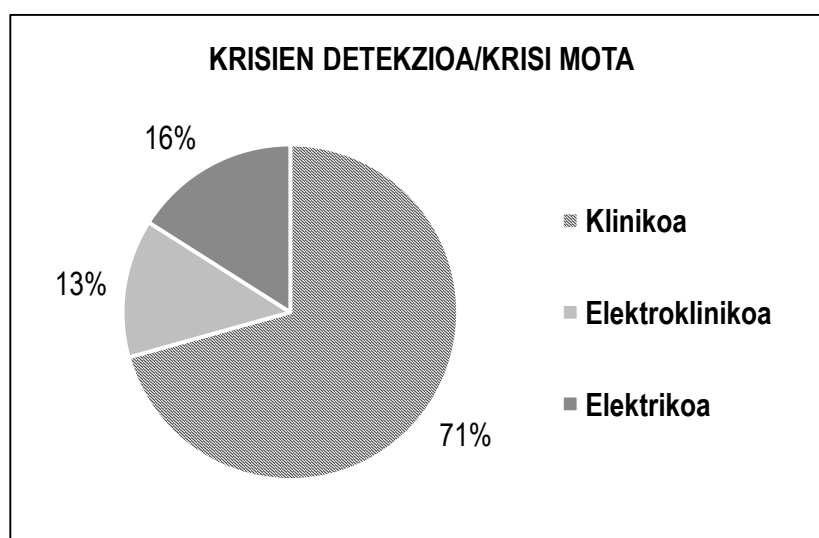
Krisi kopuruari dagokionez, 36 jaioberriek (%48) 1 eta 5 krisi artean izan dituzte, 19k (%25,33) 5 eta 10 krisi artean, 6k (%8) 10 krisi baino gehiago eta 14ek (%18,66) estatus egoera (**8. Irudia**).



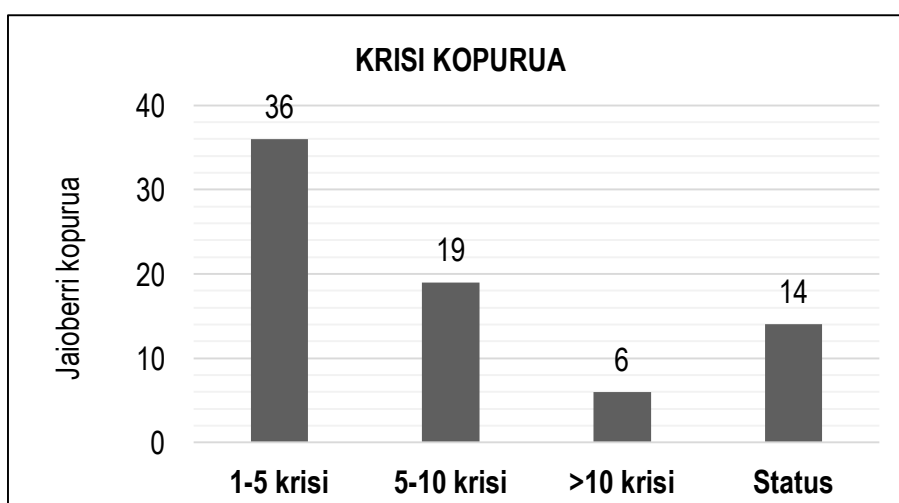
5. Irudia. Konbultsioen agerpen momentuaren banaketa.



6. Irudia. Konbultsioen iraupenaren banaketa.



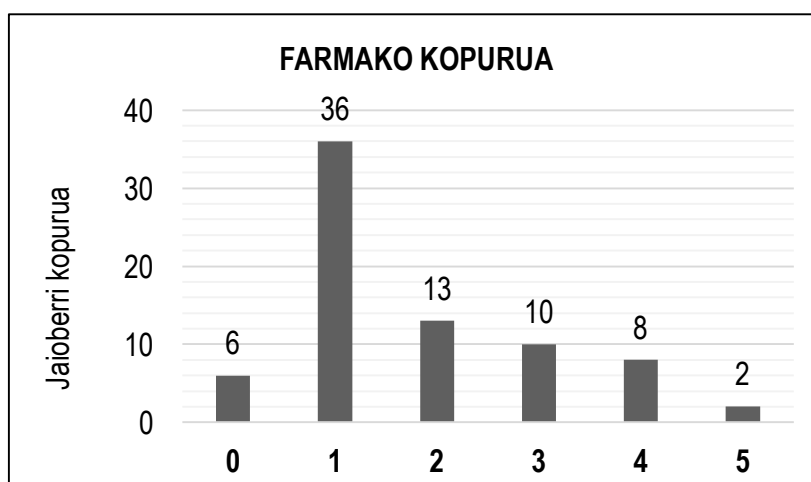
7. Irudia. Konbultsio krisi mota eta detekzioa agerpen momentuan.



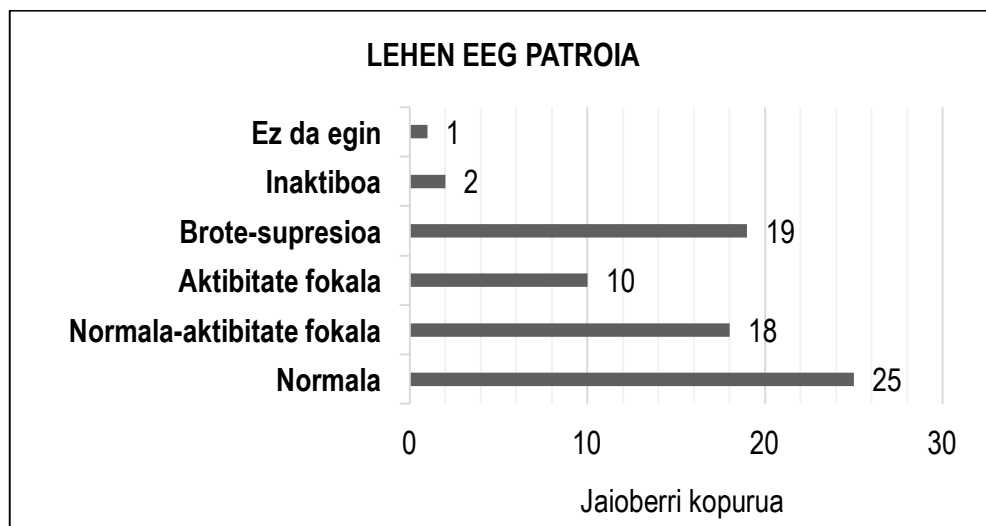
8. Irudia. Konbultsio krisi kopuruaren banaketa.

Konbultsioak kontrolatzeko behar izan diren farmako kopuruari dagokionez, 36 jaioberri (%48) farmako bakar batekin kontrolatu dira, 13 (%17,33) bi farmakorekin, 10 (%13,33) hiru farmakorekin, 8 (%10,66) lau farmakorekin eta 2 (%2,66) bost farmakorekin. 6ek (%8) ez dute farmakorik behar izan krisien kontrolerako (**9. Irudia**). Farmako bat edo gehiago erabili diren kasu guztietan fenobarbitala izan da lehen aukerako farmakoa.

EEG-an ikusi den lehen patroiarri dagokionez, 25 jaioberrietan (%33,33) normala izan da, 18 jaioberrietan (%24) aktibitate epileptiko fokala antzeman da fondoko patroia normalarekin, 10 jaioberrietan (%13,33) aktibitate epileptiko fokala antzeman da fondoko patroiaaren alterazioarekin, 19 jaioberrietan (%25,33) brote-supresio patroia antzeman da, 2 jaioberrietan (%2,66) inaktiboa izan da eta jaioberri batean (%1,33) ez da egin (**10. Irudia**).



9. Irudia. Konbultsio krisien kontrolerako behar izan diren farmako kopurua.

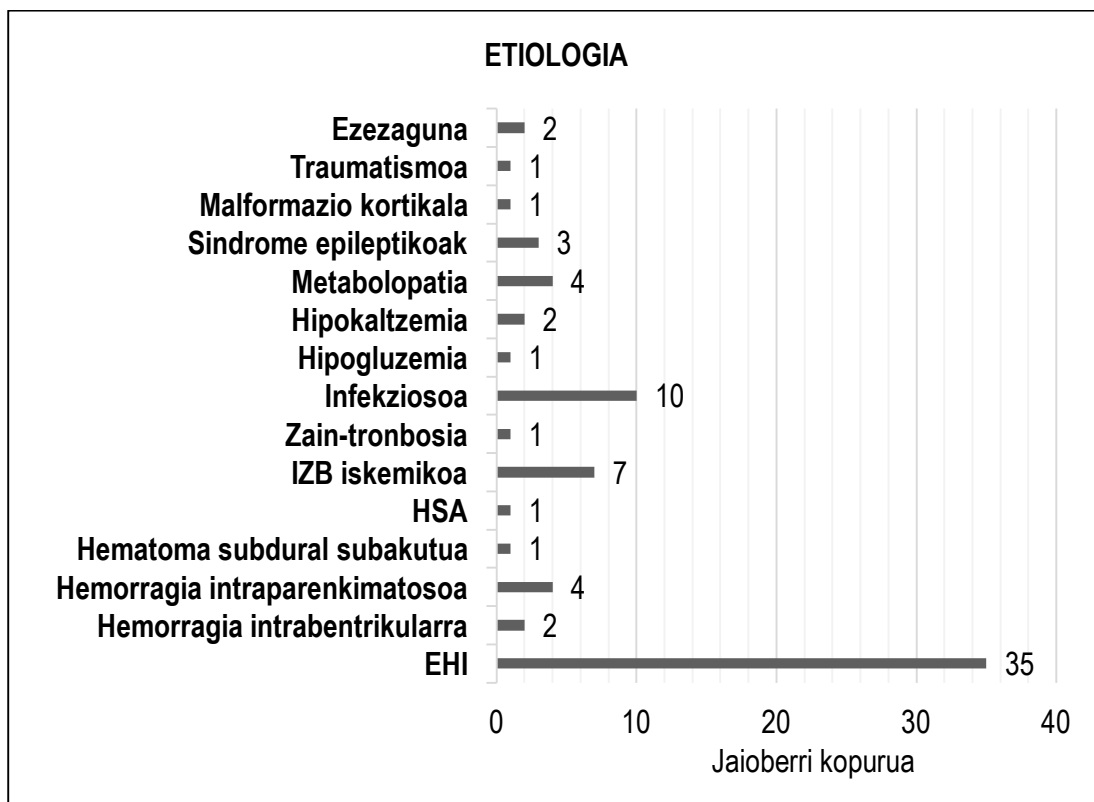


10. Irudia. EEGan erregistratzen den lehen patroia.

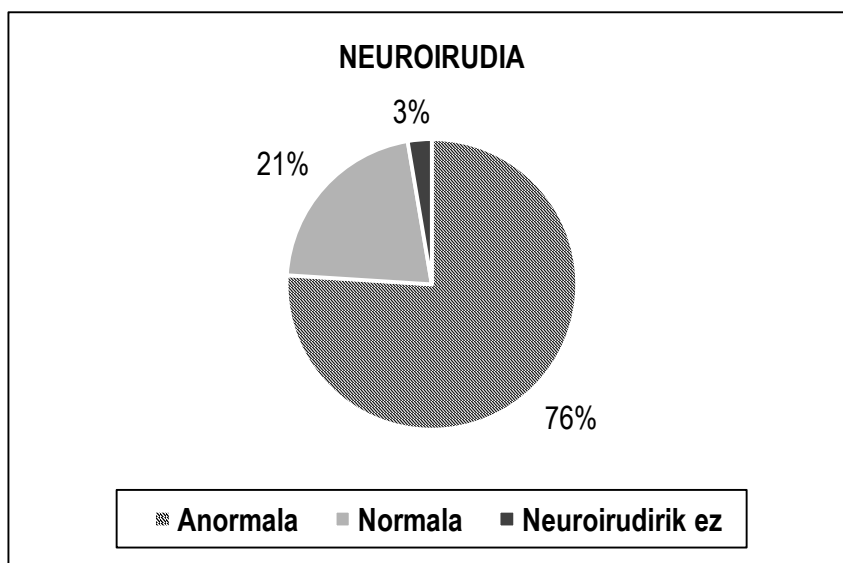
5.4. KONBULTSIOEN ETIOLOGIA ETA IRUDI FROGAK

Etiologiari dagokionez, konbultsioak gertatu aurretik etiologia 37 jaioberrietan (%49,33) ezagutzen da eta 38tan (%50,66) ez da ezagutzen. Entzefalopatia hipoxiko iskemikoa 35 jaioberrietan (%46,66) izan da. Hemorragia 8 jaioberrietan (%10,66) izan da: 4 intraparenkimatoso (%5,33), 2 intrabentrikular (%2,66), 1 subdural subakutua (%1,33) eta 1 subaraknoidea (%1,33). Garun-hodietako istripu iskemikoa 7 jaioberrietan (%9,33) izan da. Zain-tronbosia jaioberri batean (%1,33). Infekziosoa 10 jaioberrietan (%13,33). Asaldura elektrolitikoak 3 jaioberrietan (%4): 2 hipokaltzemia (%2,66) eta 1 hipogluzemia (%1,33). Asaldura metabolikoak 4 jaioberrietan (%5,33). Sindrome epileptikoak 3 jaioberrietan (%4): 2 epilepsia familiar onbera (%2,66) eta 1 konbultsio idiopatikoa onberak (1,33). Kortex malformazioa (displasia) jaioberri batean (%1,33) eta traumatismoa batean ere (%1,33). Azkenik, etiologia ezezaguneko konbultsioak 2 jaioberrietan (%2,66) eman dira (**11. Irudia**).

Neuroirudian aintzat hartu daitezken aldaketei dagokienez, neuroirudi anormala (RMN, ekografia edo OTA) 57 jaioberriek (% 76) izan dute eta normala 16ek (%21,33). 2 jaioberrietan (%2,66) ez da neuroirudirik egin (**12. Irudia**).



11. Irudia. Etiologia desberdinen banaketa.



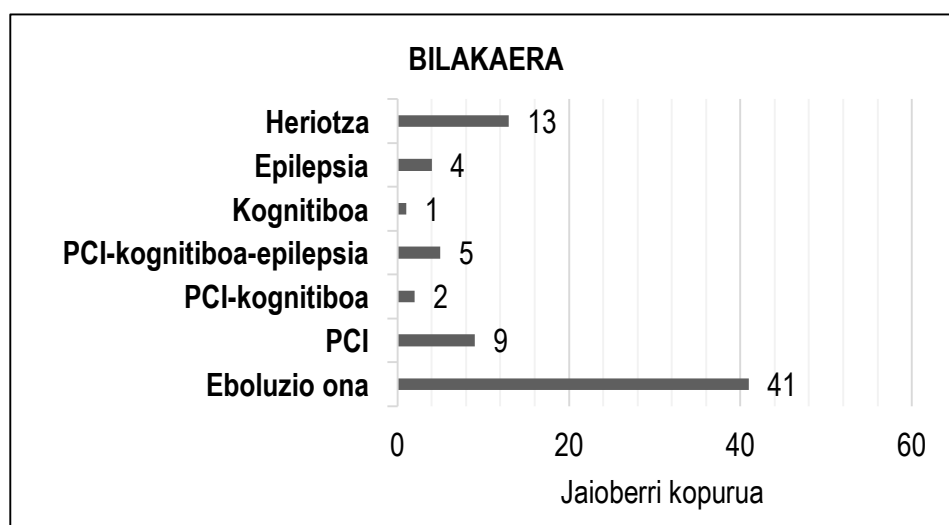
12. Irudia. Neuroirudiaren emaitzak.

5.5. EPE MOTZERAKO ETA LUZERAKO PRONOSTIKOA

Epe motzerako pronostikoari dagokionez, 13 jaioberri (%17,33) hil egin dira. Bestalde, bilakaera eta epe luzearako pronostikoari dagokionez, 41 haurretan (%54,66) jarraipen momentura arte garapenaren eboluzio ona ikusi da. 16 haurrek (%21,33) haurren garun-paralisia pairatzen dutela ikusi da: 9k (%12) haurren garun-paralisi isolatua, 2k

(%2,66) haurren garun-paralisia ezgaitasun kognitiboarekin edo garapenaren atzerapen orokorrarekin batera eta 5ek (%6,66) haurren garun-paralisia ezgaitasun kognitiboarekin eta epilepsiarekin batera. Ezgaitasun kognitiboa edo garapenaren atzerapen orokorra soilik haur batean (%1,33) ikusi da. Epilepsia soilik 4 haurretan (%5,33).

Haurren garun-paralisia izan dutenen artean (16), *Gross Motor Function Classification System* eskalaren arabera: GMFCS I maila 3 hurrek dute (%18,75), GMFCS II maila 3k (%18,75), III maila 3k (%18,75), IV maila 5ek (%31,25) eta V maila haur batek (%6,25). Beste haur batean GMFCS maila ezezaguna da (%6,25) (**13. Irudia**).



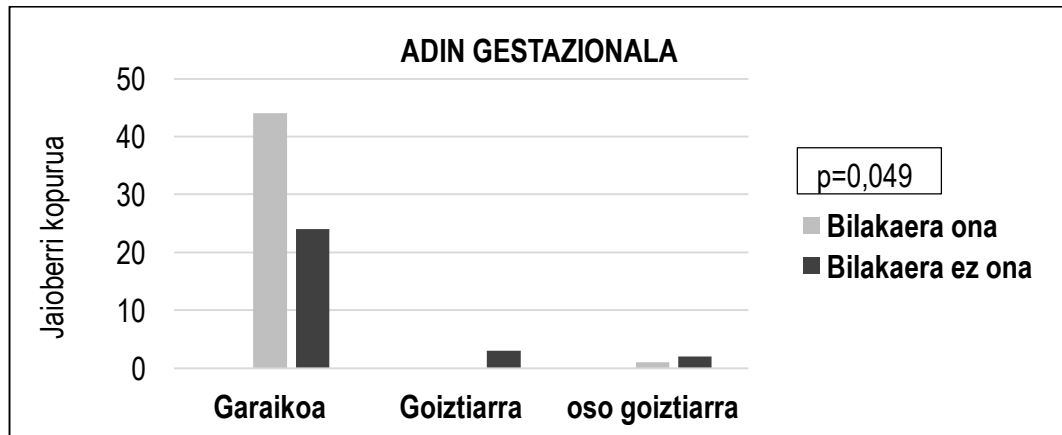
13. Irudia. Jaioberrien epe luzerako bilakaera neurologikoa.

*Kognitiboa: ezgaitasun kognitiboa edo garapenaren atzerapen orokorra

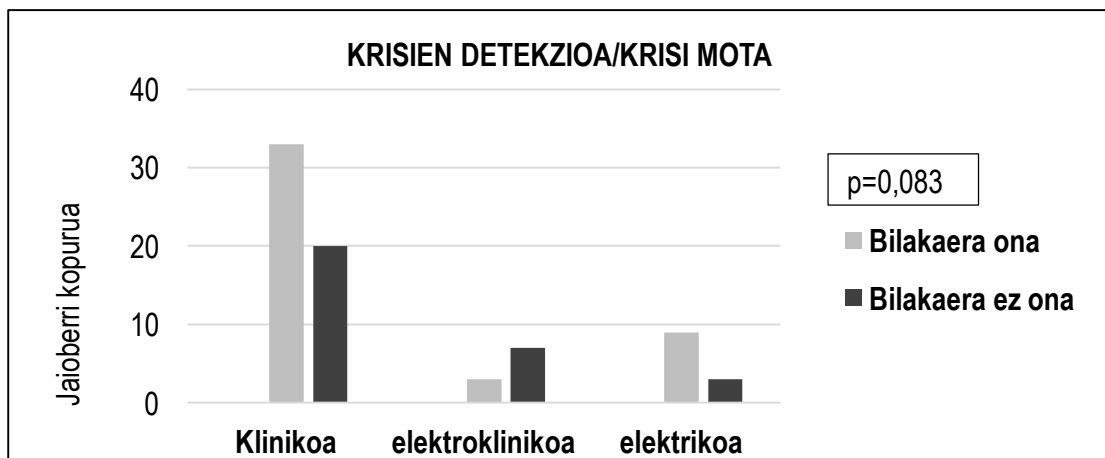
Pronostikoarekin erlazionatzen diren aldagaien artean, adin gestazionala bilakaerarekin erlazionatzen dela ikusi da. Jaioberri goiztiarra izatea bilakaera txarrarekin erlazionatzen da ($p=0,049$) (**14. Irudia**).

Krisien ezaugarrien aldagaiei dagokionez, ez da bilakaerarekin erlazioirik ikusi krisien agerpen momentua edo iraupenaren artean. Krisi motari dagokionez ordea, krisi klinikoek pronostiko hobea dutela agertzen da ($p=0,083$) (**15. Irudia**). Krisi kopurua ere, estatus egoera batez ere, pronostikoa okerragoarekin erlazionatzen da ($p=0,001$) (**16. Irudia**).

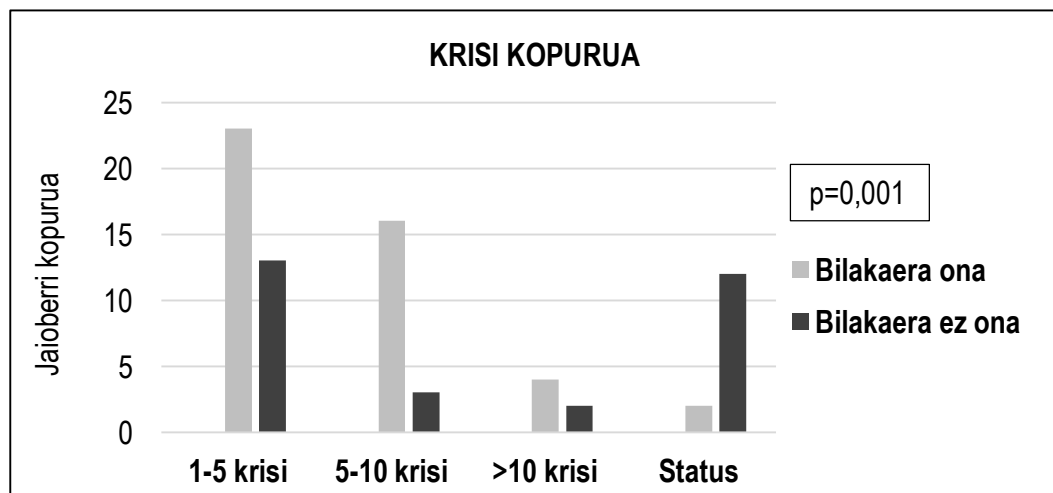
Krisiak kontrolatzeko erabili diren farmako kopurua ere pronostiko okerragoarekin erlazionatuta dago ($p=0,017$) eta EEGari dagokionez, fondoko patroia normala izatea gehienetan pronostiko onarekin lotzen da ($p<0,001$) (**17. Irudia**).



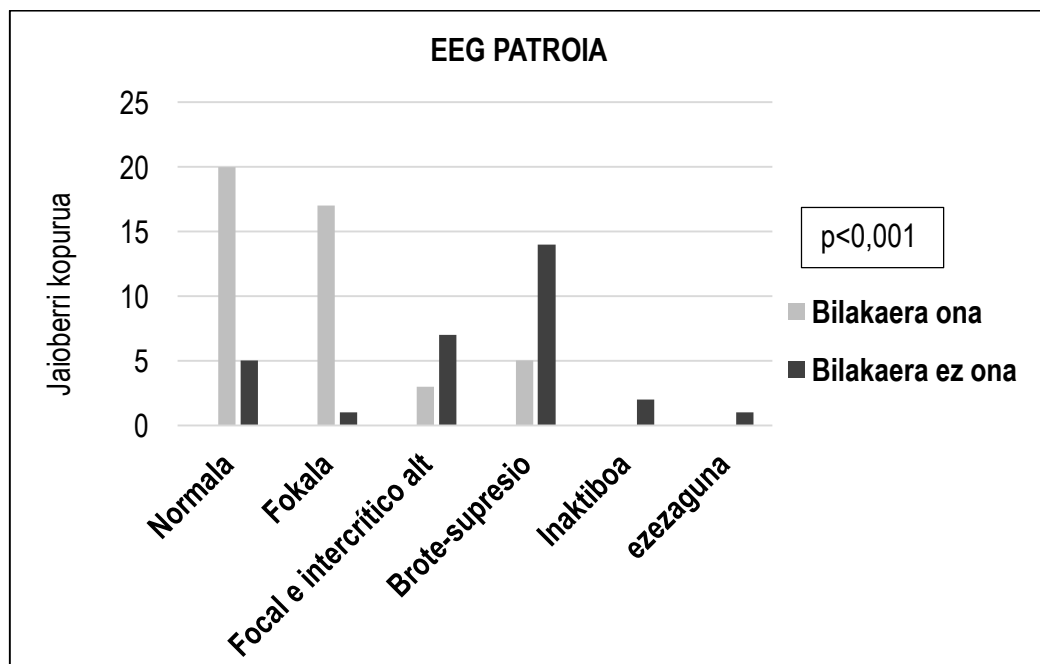
14. Irudia. Bilakaera adin gestazionalaren arabera.



15. Irudia. Bilakaera krisien agerpen moduaren arabera.



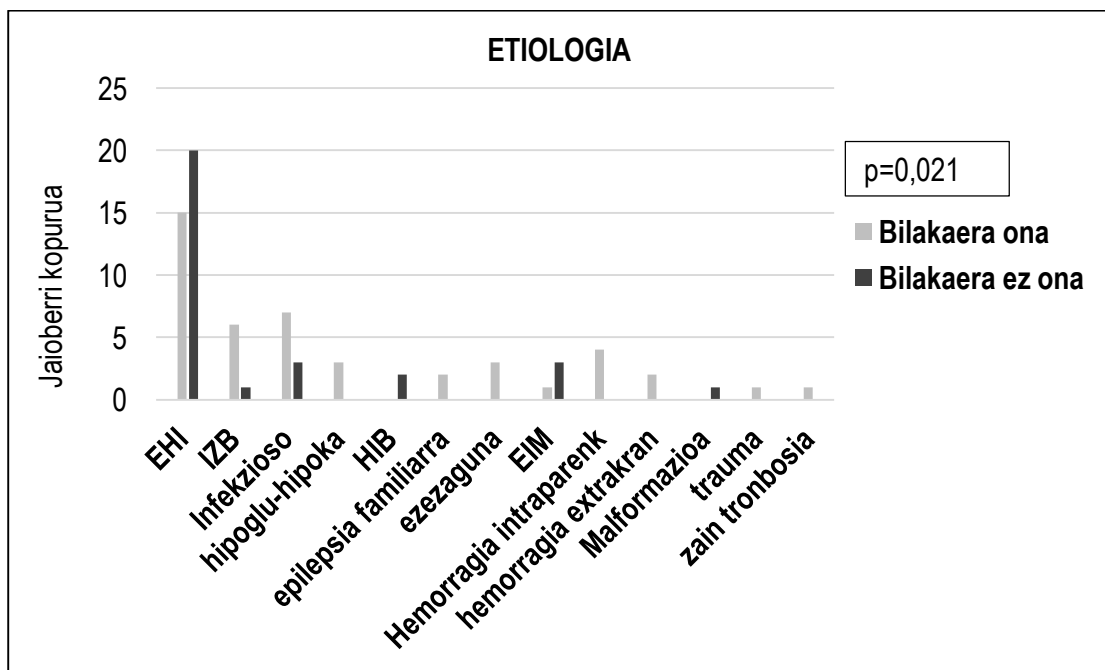
16. Irudia. Bilakaera krisi kopuruaren arabera.



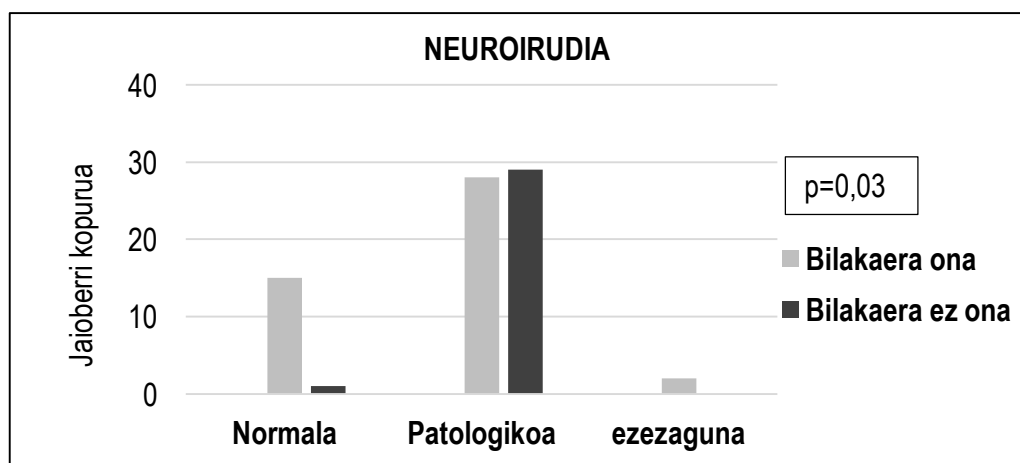
17. Irudia. Bilakaera EEG patroiaeren arabera.

Etiologiari ere bilakaerarekin erlazionatzen da. EHI, hemorragia intrabentrikularra, asaldura metabolikoak (EIM) eta malformazioak bilakaera txarrarekin erlazionatu dira ($p=0,021$). Etiologia ezezaguna, arazo metaboliko akutuak (hipogluzemia eta hipokaltzemia), sindrome epileptiko familiarak, hemorragia extrakraneala eta intraparekimatosoa izan dutenak pronostiko onarekin erlazionatu dira kasu guztietan gure seriean (**18. Irudia**). Konbultsioak gertatu baino lehen etiologia ezezaguna izatea pronostikoarekin erlazionatzen ez dela ikusi da ordea.

Froga osagarrien artean, neuroirudia normala izatea pronostiko onarekin erlazionatzen da orokorrean ($p=0,03$) (**19. Irudia**).



18. Irudia. Bilakaera konbultsioen etiologiaren arabera.



19. Irudia. Bilakaera neuroirudiaren asalduraren arabera.

Erregresio logistikoa binarioa egin da estadistikoki $p < 0,2$ balorea eduki duten aldagaiekin: adin gestazionala, etiologia, neuroirudia, aEEG patroia, erabili diren farmakoen zenbakia, eta krisien agerpen klinikoa sartu dira ekuazioan. Erregresioa egin ondoren, soilik aldagai hauek handitzen dute bilakaera txarra edukitzeko arriskua gure seriean: goiztiartasunak, neuroirudi patologikoa eta EEGan brote-supresio patroia edo patroia inaktiboak izateak; 5,5 (IC %95 3,03- 21.933, $p=0,014$), 4,6 (IC %95 2,3- 4.243, $p=0,016$) eta 3,6 (IC %95 1,6-972, $p=0,025$) OR-arekin hurrenez hurren. Etiologia (EHI, HIV, EIM, malformazioak), erabili diren farmako kopurua, krisien agerpen klinikoa eta krisi kopurua ez dute balio estatistikoki esanguratsua lortu (20. Irudia).

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Goiztiartasuna(1)	5,554	2,266	6,005	1	,014	258,179	3,039	21933,001
	Etiologia(1)	2,931	1,514	3,750	1	,053	18,743	,965	364,039
	Neuroimagen			5,805	2	,055			
	Neuroimagen(1)	4,606	1,912	5,805	1	,016	100,094	2,361	4243,958
	Neuroimagen(2)	-11,757	25352,093	,000	1	1,000	,000	,000	.
	Farmacos utilizados	2,248	1,209	3,457	1	,063	9,469	,886	101,258
	Krisien kopurua			1,676	3	,642			
	Krisien kopurua(1)	-2,058	2,023	1,035	1	,309	,128	,002	6,736
	Krisien kopurua(2)	-2,620	2,859	,840	1	,359	,073	,000	19,761
	Krisien kopurua(3)	-3,762	3,232	1,355	1	,244	,023	,000	13,084
	Krisi mota			4,295	2	,117			
	Krisi mota(1)	,602	1,652	,133	1	,716	1,826	,072	46,537
	Krisi mota(2)	-3,409	1,803	3,576	1	,059	,033	,001	1,132
	aEEGpatroi			7,199	3	,066			
	aEEGpatroi(1)	-2,791	2,529	1,218	1	,270	,061	,000	8,713
	aEEGpatroi(2)	2,383	1,565	2,317	1	,128	10,832	,504	232,823
	aEEGpatroi(3)	3,672	1,637	5,032	1	,025	39,318	1,590	972,289
	Constante	-10,780	3,259	10,941	1	,001	,000		

a. Variables especificadas en el paso 1: Goiztiartasuna, Etiologia, Neuroimagen, Farmacos utilizados, Krisien kopurua, Krisi mota, aEEGpatroi.

20. Irudia. Erregresio logistikoaren emaitzak.

6. EZTABAIDA

Donostiako Unibertsitate Ospitalea Gipuzkoako erreferentziatzko zentroa denez, ikerketa honen puntu indartsuenetariko bat azken hamarkadan Gipuzkoan detektatu diren jaioberrien konbultsio guztiak kontuan hartu dituela da. Honek gure lurraldean jarraitzen den patroia ikuspegi zehatza eskaintzen digu. Gainera, galdu diren kasuak gutxi izan dira, konbultsioak izatea baztertu delako edo jarraipen ezaren ondorioz gehien bat.

Konbultsioen intzidentzia metatua gure inguruan 1,11/1.000 jaioberrikoa da, herrialde garatuetan ematen denaren antzera (1-3/1.000) eta garapen bidean daudenetan baino nabarmenki baxuagoa (5/1.000, 39,5/1.000) hainbat artikuluen emaitzekin konparatuz (2)(3)(5)(6).

Kohorteko paziente gehienak garaiko jaioberriak izan ziren, %76, gainerakoak goiztiarrak. Jaioberri goiztiarren prebalentzia populazio orokorrean %5-7koa da, eta beraz, konbultsioak eduki dituztenak proportzionalki hiru aldiz gehiago dira (%24). Horretaz gain, jaioberri goiztiarra izatea bilakaera txarrarekin esanguratsuki erlazionatzen dela ikusi da erregresio logistikoan (OR 5,5), hainbat artikuluetan ikusi den moduan (4)(7)(10)(13). Jaiotza pisuari dagokionez, gehienek ere pisu normala izan

zuten (> 2.500 g), %76a ere. Bestalde, %60ak erditze distozikoa izan zuen, zesarea edo erditze baginal instrumental bidezkoa. Hala ere, literaturan konbultsioak ez dira erditze mota jakin batekin erlazionatu (10), eta gure lana ez zegoen honen eta pronostikoaren arteko erlazioa aztertzeke diseinatua.

Konbultsioak agertu aurretik etiologia kasuen erdian ezagutzen zen gure kohortean, baina ez da bilakaera hobe batekin erlazionatu. Gainera, literaturak erakusten duen moduan (2), konbultsio gehienak nerbio sistema zentralaren lesio bati edo asaldura organiko bati erantzunez sintomatikoak izan dira. Etiologiaren banaketari dagokionez, entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa gure serieko kausarik ohikoena izan da, literaturaren portzentai berean (%46) (3). Hurrengo kausarik ohikoena infekziosoa izan da ordea (%13,33), literaturan ez bezala, laugarrena dena (%5,9) (3). Hirugarren ohikoena hemorragia intrakraneala izan da (%10,6), literaturaren antzeko proportzioan kasu honetan ere (%11,4) (3). Garun-hodietako istripu iskemikoa gure kohortean laugarren kausarik ohikoena da (%9,3), eta literaturan aldiz bigarrena (%13) (3). Asaldura elektrolitikoak, metabolismoaren jaiotzetiko asaldurak eta sindrome epileptikoak literaturaren antzeko portzentaietan aurkeztu dira gure kohortean. Azkenik, etiologia ezezaguneko konbultsioak %2,6an soilik eman dira, literaturan ordea %6,2an (3). Gure seriean, entzefalopatia hipoxiko iskemikoa pronostiko txarrarekin lotuta dagoela dirudi ere bariante bakarraren analisiaren arabera, baina ez da esangura estatistikora iristen erregresio logistikoa egiterako orduan ($p=0,053$), lagina txikiegia delako beharbada. Honek lan batzuetan azaltzen denaren alde egiten du (10), baino beste hainbatetan azaltzen denaren kontra (1)(4)(12), adostasun batera iristeko dauden zailtasunak agerian utziz.

Bestalde, espero daitekeen moduan, neuroirudian alterazioak izatea bilakaera okerrago batekin erlazionatu da erregresio logistikoa, hainbat eskala pronostikoetan adierazten den bezala (10). Neuroirudia patologikoak bilakaera txarra edukitzearen arriskua 4,6 aldiz handitzen du. Kontuan hartzen badugu neuroirudia kasu gehienetan fase akutuan egin dela, neuroirudien emaitzak konbultsioen etiologiarekin lotuta daude gehiago ondorioekin baino. Beraz, nahiz eta etiologia aldagai gisa ez den epe luzerako pronostiko txar batekin lotuta atera gure azterketan, litekeena da etiologiak, neuroirudian lesioa duen etiologia gisa ulertuta, pronostiko-mailako balioa izatea.

Konbultsioen agerpen momentuari dagokionez, literaturak dio etiologiaren araberakoa izango dela eta gehienetan bizitzako lehenengo astean zehar ikusten direla, eta zehazki kasuen heren batean bizitzako lehen 24 ordutan (2). Hau gure kohortean betetzen da, %92a lehen astean baitan agertu direlako, %45a lehen 24 orduen barruan, baina ez da erlazorik ikusi krisien agerpen momentua edo hauen iraupena eta bilakaera okerrago baten artean, literaturan aipatzen denaren kontra (1)(10)(12).

Konbultsioen detekzio eta agerpen moduari erreparaturik gehienak klinikaren bidez antzeman dira, %71. %13ak agerpen klinikoaz gaiz korrelazio elektrikoa izan du eta %16a konbultsio elektrikoak (subklinikoak) izan dira soilik. Konbultsioak subklinikoak izatea ez da bilakaera okerrago batekin erlazionatzen denik ikusi, literaturan aldiz pronostiko okerragoa eta hilkortasun-tasa handiagoa (%30) erakutsi dute (4). Gure seriean konbultsio subklinikoak antzemateko arrazoia entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa pairatzeko arriskua duten umeetan hipotermia terapeutikoa egiten delako izan da gehienbat, aEEG bidez monitorizatzen diren bitartean.

Konbultsioak kontrolatzeko farmako bat edo gehiago erabili dira jaioberrien %92an, literaturan %97an. Bi edo gehiago %44ean eta literaturan %52an ere. Gure kohortean zehazki bi farmako %17an, hiru %13an eta lau edo gehiago %13an ere, literaturak dioenaren antzera (%24, %16 eta %13, hurrenez hurren) (4). Gure seriean farmako bat baino gehiago erabiltzea bilakaera okerrago batekin erlazionatzen dela dirudi bariante bakarraren analisian, nahiz eta estatistikoki esanguratsua ez den ($p=0,063$) erregresio logistikoa, lagina txikiegia delako beharbada ere. Literaturan aldiz, kargako dosira erresistenteak ziren konbultsioek hilkortasun handiagoa erakutsi dute (4).

EEG bidez erregistratu den lehen patroiarri dagokionez, kasuen erdian baino gehiago lasaigarria izan da: %33an guztiz normala eta %24ean aktibitate fokala baina fondoko patroia normalarekin. Brote-supresio patroia, aktibitate fokala fondoko patroia alteratuarekin eta patroia inaktiboa aldiz, kasuen %25ean, %13an eta %2an agertu dira lehenengo momentu batean, hurrenez hurren. Brote-supresio patroia eta patroia inaktiboa, literaturan bezala (12) bilakaera okerrago batekin erlazionatzen direla ikusi da erregresio logistikoa (OR 3,6). Aurkikuntza hauek deskarga epileptiformeak garuneko lesioen zabalarekin erlazionatzen ez direlaren ideia baieztatzen dute (10).

Pronostikoari begira bilakaera ohikoena garapen neurologiko eta psikomotore egokiak izatea da, kasuen erdian baino gehiago gertatzen dena (%54,66). Gure seriean hiru baldintza hauek bete dituzten kasu guztiek eboluzio ona izan dute gainera: garaikoak izatea, neuroirudi normala izatea, eta EEG lasaigarria izatea (normala edo aktibitate fokala fondoko patroia normalarekin).

Bestalde, epe luzeko pronostikoaren bilakaera kaskar posibleak (haur garun paralisia, atzerapen kognitiboa eta epilepsia) gainjarri egiten dira gure kohortean. Izan ere, hiru emaitza posible nagusiak batera agertzen dira sujetu berean hainbat kasutan. Haur garun paralisia %21ak aurkeztu du, %12ak isolatua eta %9ak atzerapen kognitiboarekin edota epilepsiarekin konbinatuta, esaterako. Hala ere, epe luzearako ondorio neurologikoak izango dituzten guztiak bilduta, kohortearen %27,9 dira, literaturan iradokitzen denaren antzekoa (%30) (13)(12).

Haur garun paralisiaren larritasuna sailkatzeko erabiltzen den GMFCSaren arabera gehienak IV mailan daude (%31), umearen dependentzia eta mugak handiak direla adierazten duena; ibiltzeko gaitasun oso murriztua izaten dute nahiz eta laguntza gailuak erabili edo gurpildun aukiarekin dabilta denbora gehiena.

Gure kohorteko jaioberrien hilkortasuna %17koa izan da, hainbat ikerketetan iradoki den bezala kasu honetan ere (4).

Bukatzeko, goiztiartasuna, neuroirudiaren asaldura, etiologia entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa edo odoljario intrabentrikularra izatea pronostiko okerrago batekin lotzen dira bariante bakarraren analisisan, nahiz eta konbultsiorik ez eduki. Hau horrela, entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa izan duen jaioberri baten kasuan aldiz, adibidez, ez dakigu zein den konbultsioen eragina. Pronostikoa okertzen duten edo ez jakiteko entzefalopatia eduki duten ume guztiak jaso beharko genituzke, eta konbultsioak izan dituztenak eta ez dituztenak izan aztertu. Gainera, gure seriean aztertutakoaren arabera, krisien izaera pronostikorako hain garrantzitsuak ez direla dirudi.

Laburbilduz, ikerketa honen emaitzak literaturaren emaitzekin kontsistenteak direla ondorioztatu daiteke orokorrean, nahiz eta pronostikoarekin lotu daitezkeen aldagai batzuk (etiologia eta konbultsioen izaera) erlazio estatistikoki esanguratsurik ez dutenik azaldu, bakoitzaren pisua zehazteko bibliografian aipatzen diren zailtasunak agerian utziz.

6.1. LANAREN MUGAK

Aipatzekoa da ikerketaren izaera erretrospektiboa izanda hainbat datu jasotzeko falta zirela.

Gainera, lanaren lagina heterogeneoa eta txikia da; paziente gutxi daude aldagai bakoitzeko. Hau, konfiantza tarteen zabaleran islatzen da. Lagina handitzeko 2010-2020 artean EAE osoan jaiotako haur guztiak hartu daitezke kontuan, eta ez Gipuzkoakoak soilik. Aldagaiak banatzerako orduan azpitalde askotan sailkatu ditugu. Honek, analisi deskriptibo hobe bat egiteko aukera eman digu alde batetik, baina lagina hain txikia izanik, analisi estatistikoa zaildu digu bestetik.

Bestalde, goiztiartasun maila desberdineko eta garaiko jaioberriak kontsideratu dira lan honetan. Pronostikoaren iragarpenean ikusitako aldakortasun handia ezaugarri hain desberdineko jaioberriak kontsideratu izanaren ondorio izan daiteke.

Hortaz gain, kohortearen hasierako urteetako konbultsio klinikoak ez dira aEEG bidez konfirmatu, eta ondorioz posible da mugimendu anormal ez-epileptikoak izan dituzten pazienteak ikerketan sartu izana.

Azkenik, urteetan zehar osasun arreta eta protokoloak aldatu direnez praktika klinikoan, prozeduretan eta krisiak tratatzeko moduan aldakortasun handia egon da.

7. ETORKIZUNEN AUZIAK

Alde batetik, bilakaera txarrarekin erlazioa dutela jakina den aldagaietan, konbultsioek berez pronostikoa okertzen duten edo ez jakiteko, helburu zehatz honetara diseinatutako lan bat egin beharko litzateke, aldagai hori edukita konbultsioak izan dituztenak eta ez dituztenak izan aztertuz. Populazio homogeneo bat aukeratzea (goiztiarrak edo garaikoak) ere garrantzitsua litzateke.

Arrazoi infekziosoa (sepsia edo meningitisa) konbultsioen bigarren etiologia ohikoena da gure inguruan, literaturaren arabera ordea herrialde garatuetan laugarrena da. Honen arrazoiak bilatzea eta infekzio perinatalen gaineko zaintza zorrotzago bat egitea beharrezkoa izan daiteke.

Nahiz eta gure lanean, erregresio logistikoan, konbultsio subklinikoek pronostikoa okertzen ez dutela azaldu, bariante bakarraren analisisian eta literaturan kontrakoa

iradokitzen da. Beraz, aEEG bidezko monitorizazioa konbultsioak izateko arrisku faktoreak dituzten jaioberri guztiei ipintzea aukera bat izan daiteke, horretarako baliabideak dauden heinean. Monitorizazioa behintzat bizitzako lehen 24 ordutan egitea aukerakoa izan daiteke ere, gehienak denbora tarte horretan agertzen baitira. Bestalde, etorkizunerako ikerketetan soilik aEEG bidez baieztatutako konbultsioak izan dituzten jaioberriak sartzea kontuan hartzekoa izan daiteke, mugimendu anormal ez-epileptikoak arbuiatzeko helburuarekin.

Pediatriako Zainketa Intentsiboetako Unitatean garapen teknologiko arloan, espezializazio mailan eta protokolo zehatzak eguneratzen lan egiten jarraitzea, jaioberri hauen zainketak bilakaera hobea izatea lagunduko duelako. Lan honetan lortutako emaitzekin gurasoei informazioa eta laguntza psikologikoa eskaintzea premiazkoa litzateke ere.

8. ONDORIOAK

- Gipuzkoako jaioberrien konbultsioen intzidentzia metatua 1,11/1.000 jaioberrikoa da 2010 eta 2020 bitartean.
- Kasu gehienak garaiko jaioberrietan gertatzen dira (%76), baina jaioberri goiztiarren proportzioa populazio orokorrean baino hiru aldiz handiagoa da (%24 vs. %7).
- Etiologiari dagokionez, sintomatikoak dira nagusiki, entzefalopatia hipoxiko-iskemikoa kausarik ohikoena izanik (%46).
- Krisien ezaugarriei dagokienez, gehienetan bizitzako lehen 24 orduen barruan azaltzen dira (%45) eta gehienak klinikaren bidez diagnostikatu dira (%71). %92an farmako bat edo gehiago behar izan dira krisiak kontrolatzeko, bi farmako %17an, hiru %13an eta lau edo gehiago %13an.
- Krisien iraupena, kasuen erdian, 24 ordutik beherakoa izan da, laurden batean 1-3 egunekoa, % 13an 3 egunetik astebete bitartekoa eta % 8an astebete baino gehiagokoa.
- Pronostikoa ona da gehienetan, garapen neurologiko eta psikomotore egokia dute kasuen erdiak baino gehiago (%54); gure kohorteko jaioberrien %27ak pronostiko neurologiko txarra izan dute epe luzera, garun-paralisiarekin (%21), epilepsiarekin eta/edo adimen-desgaitasunarekin eta hilkortasuna %17koa izan da.

- Aztertutako aldagaien artean, goiztiartasunak, neuroirudi patologikoa eta EEGan brote-supresio patroia edo patroia inaktiboak izateak bilakaera txarra edukitzeko arriskua handitzen dute gure seriean; 5,5 (IC %95 3,03- 21.933), 4,6 (IC %95 2,3- 4.243) eta 3,6 (IC %95 1,6-972) OR-arekin hurrenez hurren. Etiologia eta erabili diren farmako kopurua, krisien agerpen kliniko modua, agerpen momentua eta krisi kopurua ez dute balio estatistikoki esanguratsua lortu.

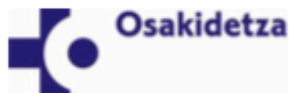
9. BIBLIOGRAFIA

1. Padiyar S, Nusairat L, Kadri A, Abu-Shaweesh J, Aly H. Neonatal seizures in the U.S. National Inpatient Population: Prevalence and outcomes. *Pediatr Neonatol.* 2020(e)ko uztaila;61(3):300–5.
2. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013(e)ko abuztua;18(4):185–91.
3. Kaminiów K, Kozak S, Paprocka J. Neonatal Seizures Revisited. *Children.* 2021(e)ko otsaila 18;8(2):155.
4. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures in Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr.* 2016(e)ko uztaila;174:98-103.e1.
5. Glass HC, Shellhaas RA. Acute Symptomatic Seizures in Neonates. *Semin Pediatr Neurol.* 2019(e)ko abendua;32:100768.
6. Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, Heath PT, Meller L, Top K, et al. Neonatal seizures: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2019(e)ko abendua;37(52):7596–609.
7. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, et al. Seizures in Preterm Neonates: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pediatr Neurol.* 2017(e)ko uztaila;72:19–24.
8. Shellhaas RA. Seizure classification, etiology, and management. In: L.S. de Vries and H.C. Glass. *Handbook of Clinical Neurology Vol. 162 (3rd series).* Elsevier; 2019. p. 347–61.
9. Baudou E, Cances C, Dimeglio C, Hachon Lecamus C. Etiology of neonatal seizures and maintenance therapy use: a 10-year retrospective study at Toulouse Children’s hospital. *BMC Pediatr.* 2019(e)ko abendua;19(1):136.
10. Martins R, Coelho J, dos Santos TP, Moreno T, Quintas S, Levy Gomes A. Predictores pronósticos de desarrollo neurológico en recién nacidos a término con crisis neonatales. *Rev Neurol.* 2019;69(09):370.
11. Oh A, Thurman DJ, Kim H. Independent role of neonatal seizures in subsequent neurological outcomes: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2019(e)ko ekaina;61(6):661–6.

12. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013(e)ko abuztua;18(4):224–32.
13. Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, Pressler RM, Wohlrab G, Klebermass-Schrehof K, et al. Neonatal Seizures—Are We there Yet? *Neuropediatrics.* 2019(e)ko urria;50(05):280–93.
14. Euskal Estatistika Erakundea/Instituto Vasco de Estadística. Estadística de nacimientos. [Internet]. Nacidos vivos y tasa de natalidad por 1.000 habitantes por territorio histórico. 1975-2020. 2021. Eskuragarri: https://www.eustat.eus/elementos/ele0005600/ti_nacidos-vivos-y-tasa-de-natalidad-por-1000-habitantes-por-territorio-historico-1975-2020/tb10005708_c.html

10. ERANSKINAK

ETIKA KOMITEAREN TXOSTENA



OSI-Donostialdea

El CEI del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Itxaso Martí Carrera, en calidad de Tutora del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Celia Fernández González, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2021/2022 y titulado:

“Jaioberrien konbultsioen pronostikoa”

Y Resuelve:

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la “Ley Orgánica 3/2018 de 5 de Diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales” que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 18 de Enero de 2022

Firmado:

Jon Zabaleta Jiménez
Presidente CEI del AS Gipuzkoa

Este CEI no ha accedido ni ha evaluado el protocolo del estudio. Esta aprobación sólo es válida para el fin que expresa este documento: tutorización que garantiza la protección de datos personales y derechos digitales.