



Gradu Amaierako Lana
Medikuntzan Gradua

Kortiko-dependentsia garatzeko arrisku faktoreak haurtzaroko Syndrome Nefrotiko Idiopatikokoan

Egilea:

Alaitz Fernández Uriarte

Zuzendaria:

Leire Madariaga Domínguez

© 2017, Alaitz Fernández Uriarte

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
2. JUSTIFIKAZIOA ETA HIPOTESIA	3
3. HELBURUAK	4
4. MATERIAL ETA METODOAK	4
4.1 Definizioak	5
4.2 Protokolo terapeutikoak	5
4.3 Datu bilketa	6
4.4 Analisi estatistikoa	6
5. EMAITZAK	7
5.1 Pazienteen ezaugarriak	7
5.2 Analisi estatistikoa	9
5.2.1 Aldagai bakarreko analisi estatistikoa	9
5.2.1 Aldagai anitzeko analisi estatistikoa	11
6. EZTABAIDA	11
7. ONDORIOAK	16
8. BIBLIOGRAFIA	17

1. SARRERA

Sindrome nefrotiko idiopatikoa (SNI) umeetan ematen den glomerulopatia ohikoena da. Histologiari dagokionean gehienetan agertzen den mota aldaketa minimoen sindrome nefrotikoa da¹. Gaixotasunaren mekanismo etiologikoak ezezaguna izaten jarraitzen duen arren, ziurrenik lehen mailako alterazio immunearekin du erlazioa².

100.000 umeetatik 1-3 kasu urteko intzidentzia azaltzen da³. Gaixotasunaren hasiera maiztasun handiz 2 urte inguruan izaten da eta gaixotasuna pairatzen duten umeen gehiengoak du 6 urte baino gutxiago. Hautzaroaren hasieran SNI mutiletan nesketan baino bi aldiz ohikoagoa bada ere, nerabezaroan intzidentzia berdintzen da⁴.

Pediatrian SNI-ren diagnostikoa burutzeko giltzurrun biopsia ez liteke beharrezkoa izan ere, International Study of Kidney Disease in Children-ek (ISKDC) demostratu zuen kortikoide tratamenduari egoki erantzuten duten kasuen %93-ak azaltzen duela aldaketa minimoengatiko sindrome nefrotikoa¹. Diagnostikoa beraz, ezaugarri kliniko eta biokimikoetan oinarritzen da, hala nola 24 orduko gernuan $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{ordu}$ baino gehiagoko proteinuria edo eta proteina/kreatinina indizea $2\text{mg}/\text{mg}$ baino handiagokoa gernu lagin isolatuan, $2.5\text{ g}/\text{dl}$ baino gutxiagoko hipoalbuminemia eta edema. Proteinuria podozitoen lesioaren ondorioz azaltzen den zeinu klinikoa da, glomeruluko horma kapilarraren gain proteinen igarotzearen iragazte selektiboaren gaitasun galeragatik hain zuzen⁵. Edemari dagokionez nabarmenagoa izaten da beheko gorputz adarretan, aurpegian eta genitaltan ere maiz azaltzen delarik.

SNI-aren terapiaren oinarria dira kortikoideak, zehazki gaixotasunaren lehenengo gertaeran gutxienez lau astez ematen da aho bideko prednisona $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{egun}$ -eko dosian. Hurrengo hilabetean dosia baxuagoa izan ohi, $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{egun}$, egun txandakatueta eman⁵. Ondoren 6-8 asteetan zehar kortikoideen dosiaren murrizte mailakatua burutzen da.

Gaixotasunaren pronostikoaren iragarle garrantzitsuena da gaixotasunaren debutean kortikoterapiarekiko erantzun egokia. Hasierako kortikoideen tratamenduaren ondoren erremisioa lortzen ez duten umeek giltzurruneko gaixotasun progresiboa garatzeko arriskua handitua dute⁶. Are gehiago, erantzun hori lortzeko denborak ere du garrantzi handia SNI-aren faktore pronostiko gisa⁷.

Nahiz eta, antibiotiko eta kortikoterapiaren garapenari esker ume hauen mortalitatea %5-ekoa baino baxuagoa izan, infekzio, berrerortze eta tratamenduaren ondoriozko bigarren mailako efektuek morbiditate eta mortalitate kausa garrantzitsu izaten jarraitzen dute⁶. Gaixotasunarekin batera agertzen diren infekzio eta tratamenduarekiko erresistentzia dira hain zuzen ere SNI-aren morbiditate eta mortalitatearen zergati nagusiak⁸.

SNI duten umeen %80-90-ak erremisio osoa lortzen du kortikoterapiari esker⁹. Are gehiago, estimatzen da kortikoterapiaren lau astean barnean umeen %94-ak egoki erantzuten duela, luzetarako giltzurrun emaitzak onak izanik¹⁰. Hala ere, kortikoideen tratamenduari egoki erantzuten dieten %50-a erlazionatzen da berrerortzeekin eta kortiko-dependenziaren presentziarekin¹¹. Kortiko-dependenzia azaltzen duten pazienteek izaten duten gaixotasunaren bilakaera luze eta larriagoa izaten da, helduaroan gaixotasunaren erremisio osoa lortzeko probabilitatea eskasagoa delarik⁶. Gainera paziente hauek kortikoide dosi gehiagoren beharra izaten dute hauen bigarren mailako efektuen arriskua azalduz: Obesitatea, hazkuntza atzerapena, hipertentsioa, osteoporosia, kataratak, eskolako etekin jaitsiera eta aldartearen asaldurak nabarmenenak izanik¹². Tratamenduaren helburua da beraz, berrerortze kopurua murriztea eta kortikoideen bigarren mailako efektuak gutxitzea. Hori dela eta, berrerortze ugari duten umeetan edo eta kortiko-dependenzia azaltzen dutenetan geroz eta gehiago erabiltzen dira farmako kortikoide aurrezleak, ziklofosfamida, A ziklosporina, kaltzineurina inhibitzaileak, lebamisol edo mikofenolato mofetil besteak beste¹³.

Kortiko-dependenziaren ondorioz kortikoide dosi gehiagoren beharrak dakarren bigarren mailako efektuen arriskua eta gaixotasunaren bilakaera desegokia dela medio, hainbat saiakera burutu izan dira gaixotasunaren debutean kortiko-dependenziaren garapenaren arrisku handiagoarekin erlazionaturik egon litezkeen pazienteen ezaugarriak identifikatzeko helburuarekin. Debutean hematuria, gaixotasunaren debutaren ondoren lehenengo sei hilabeteetan ematen den berrerortzea, erremisioa lortzeko zain barneko metilprednisolona boloen beharra eta kortikoterapiaren aurrean erremisioa lortzeko denbora kortiko-dependenzia garatzeko arrisku faktore independente bezala proposatuak izan dira^{14,15}.

Kortikoterapia hasi eta erremisioa lortzeko bederatzi egun baino gehiagoren behar izana izan da kortiko-dependenziaren garapenarekin erlazionatu dena hain zuzen^{2,16}.

Bestelako arrisku faktoreak ere proposatuak izan dira SNI-an ematen daitekeen kortiko-dependenziarekin erlazioa izan dezaketena, hala nola sexua. Ikerketa desberdinetan adierazi izan da gizonezko sexua eta kortiko-dependenziaren garapenaren artean egon litekeen erlazioa¹⁷.

Gaixotasunaren debutean umeak duen adina arrisku faktore izateko duen probabilitate gisa ere aztertu izan da. Proposatu da debutean lau urte baino gutxiago izateak kortiko-dependenziaren garapenarekin izan lezakeen erlazioa¹⁷.

Azkenik, gaixotasunaren berrerortzearekin batera ematen den goi arnas bideko infekzioa azaldua izan da kortiko-dependenziaren garapenarekin izan lezakeen erlazioari dagokionean².

2. JUSTIFIKAZIOA ETA HIPOTESIA

Kortiko-dependenziaren agerpenean erlazio zuzena duten arrisku faktoreak ezagutu ahal izanak, kortiko-dependenzia garatzeko arriskua luketen umeen aurretiazko identifikazioa egiteko posibilitatea emango luke.

Identifikazio honek indibidualizatutako tratamendua burutzea baimendu lezake, hala nola kortikoideen terapiaren dosi moldaketa eta beste immunosupresoreen erabilera goiztiarra, kortikoideek sortutako bigarren mailako efektuak saihestuz eta gaixotasunaren bilakaeraren ondoriozko gertaera kaltegarriak gutxituz.

Kortiko-dependenziarekin erlazioa izan lezaketen arrisku faktoreen identifikazioak ere baimendu lezake paziente eta familiari gaixotasunaren inguruko pronostikoaren inguruan informazio zehatzagoa emateko aukera.

SNI-aren diagnostikoaren momentuan kortiko-dependenziaren garapenarekin erlazioa luketen aurretiaz identifikatutako arrisku faktoreen presentzia, ikerketa berrietarako hautagai irizpide izan liteke. Alde batetik, atzera begirako ikerketetan aurkitu izan diren ustezko arrisku faktoreak, aurrera begirako ikerketetan betetzen diren edo ez ikertzeko. Bestetik, arrisku faktore horien presentzian gaixotasunaren

pronostikoa hobetzea helburu luketen tratamendu protokoloen garapenerako ikerketak burutzeko.

3. HELBURUAK

1. Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Haur Nefrologia sailean burutu izan den SNI duten umeen datu basetik abiatuta, sexu banaketa, kortiko-dependentsia garapen, lehenengo sei hilabeteetako berrerortze presentzia, berrerortzearekin batera ager litekeen goi arnas bideko infekzio, erremisio osoa lortzeko egun kopuru eta debutean adinari dagokienerako ikerketa deskriptiboa.
2. Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Haur Nefrologia sailean burutu izan den SNI duten umeen datu basetik abiatuta, SNI kortiko-sensibela duten umeengan kortiko-dependentsiaren garapenarekin erlazioa izan lezaketen arrisku faktoreen identifikazioa.

4. MATERIAL ETA METODOAK

Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean oinarritutako atzera begirako ikerketa burutu da. Haur Nefrologia saileko datu basean sindrome nefrotikoa diagnostikoarekin erregistraturik zeuden 3 eta 20 urte bitarteko 36 ume hartu izan dira kontuan ikerketa lagina osatzeko ebaluazioan. Beherago azaltzen den definizioaren arabera, sindrome nefrotiko idiopatikoa diagnostikoa izanda kortiko-sensibileak ziren eta 1999 eta 2016 urte bitartean jarraituak izan diren 31 ume ikerketa laginean gehituak izan dira. Kortiko-erresistentzia azaldu duen sindrome nefrotiko idiopatikoa, glomerulonefritis membranoproliferatiboaren ondoriozko sindrome nefrotikoa, glomerulonefritis membranosoaren ondoriozko sindrome nefrotikoa eta glomerulonefritis esklerosante fokalaren ondoriozko sindrome nefrotikoa zuten umeak ikerketatik kanpo geratu dira.

4.1 DEFINIZIOAK

Sindrome nefrotikoa, edema, 24 orduko gernuan $40 \text{ mg/m}^2/\text{ordu}$ baino gehiagoko edo $40 \text{ mg/m}^2/\text{ordu}$ -ko proteinuria eta 2.5 mg/dl baino gutxiagoko hipoalbuminemia gisa definitua izan da^{5,18}. Umeetan 24 orduko gernua biltzeko zailtasunak medio proteinuria nefrotikoa definitzeko proteina/kreatinina indizea ere erabili izan da gernu lagin isolatuan, patologikoa kontsideratuz 2 mg/mg baino gehiagoko balioa agertzean.

Gaixotasun gertakariaren erremisio oso bezala definitu izan da eguneroko gernu tiran gurutze bat baino gutxiagoren presentzia hiru egunetan zehar azaltzean. Berrerortzearen diagnostikoa burutua izan da eguneroko gernu tiran hiru egun jarraian zehar 3 gurutze baino gehiagoko edo 3 gurutzeko proteinuria agertzean. Kortiko-dependentsia definitua izan da, kortikoterapia jaso bitartean jarraian bi berrerortze agertzean edo berrerortzea tratamendua amaitu eta ondorengo 14 egunetan gertatu izan denean¹⁸.

Tratamenduarekiko kortiko-erresistentzia bezala kontsideratu da, 8 asteetako dosi gehieneko kortikoterapiaz gain zain bideko metilprednisolona 3 boloren ondoren erremisio osoaren lorpena eman ez denean. Azaldutako kortikoterapiarekin erremisio osoa lortu duten pazienteak definituak izan dira kortiko-sensible gisa.

4.2 PROTOKOLO TERAPEUTIKOAK

Gurutzetako Uniersitate Ospitaleko Haur Nefrologiako sailean erabiltzen den sindrome nefrotikoaren tratamenduak Espainiako Pediatriako Elkartearen protokolo⁵ eta Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) gidak¹⁸ ditu oinarri, nahiz eta zerbitzuko esperientzia klinikoaren arabera zenbait moldaketa egon.

Ikerketan gehitutako pazienteak sindrome nefrotiko idiopatikoaren diagnostikoa egin izan den momentuan hasi dira tratamendua jasotzen: Aho bidezko prednisona $60 \text{ mg/m}^2/\text{egun}$ (2 mg/kg/egun)-eko dosian 4 asteetan zehar (gehienez 80 mg). Ondoren tratamendua jarraitua izan da aho bidezko prednisonarekin egun txandakatuetan $40 \text{ mg/m}^2/\text{egun}$ (1.5 mg/kg)-eko dosian 4 asteetan zehar, prednisona dosiaren mailakako beherakadarekin beste 6-8 asteetan zehar.

Berrerortzean erabilitako tratamendua, aho bidezko prednisona $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{egun-eko}$ dosian izan da, bost egunetan zehar eguneroko gernu tira negatiboak lortu arte. Ondoren tratamendua jarraitu izan da aho bidezko prednisonarekin $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{egun-eko}$ dosian egun txandakatuetan 4 asteetan zehar, prednisona dosiaren mailakako beherakadarekin beste 6-8 asteetan zehar.

4.3 DATU BILKETA

Honako hauek izan dira ikerketan erabili izan diren aldagaiak: Adina debutean, sexua, kortiko-dependentsia, berrerortzearen presentzia lehenengo sei hilabeteetan, goi arnas bidezko infekzioa berreortzearen momentuan eta erremisio osoa lortzeko denbora. Datu hauek, osakidetzako Osabide Global eta Osabide Clinic programa informatikoen bidez bilduak izan dira Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Haur Nefrologiako sailaren eskutik.

4.4 ANALISI ESTADISTIKOA

Analisi estatistikoa SPSS-23 programaren bitartez burutua izan da. Analisi estatistiko deskriptiboa burutzeko ikerketan erabili diren aldagaien portzentaiak, maiztasunak, mediak, desbiazio estandarrak eta tarteak kalkulatu dira. Aldagaien garrantzia azpimarratzeko grafikoak erabili dira. Analisi estatistiko inferentzialari dagokionean aldagai bakarreko eta aldagai anitzeko analisi estatistikoak burutu izan dira. Konparaketak egiterako orduan Kortiko-dependentsia izan da ondorio aldagaia.

Aldagai bakarreko analisi estatistikoari dagokionean, aldagai kualitatibo dikotomikoekin konparaketa Chi-karratu test bitartez burutu da. Chi-karratu testaren kontingentzia taulan laukien %25-ean baino gehiago, 5 indibiduo baino gutxiago agertu izan direnean Fisher-en froga zehatza erabili izan da. Aldagai kuantitatiboekin konparaketa egiteko T-Student testa erabili da. P balioa <0.05 izan denean kontsideratu da estatistikoki esanguratsua.

Aldagai anitzeko analisi estatistikoari dagokionean, kortiko-dependentsia eta ustezko arrisku faktore bezala definitutako aldagaien konparaketa egiteko erregresio logistikoa burutu da. Estatistikoki esanguratsua kontsideratu da P balioa <0.05 izan

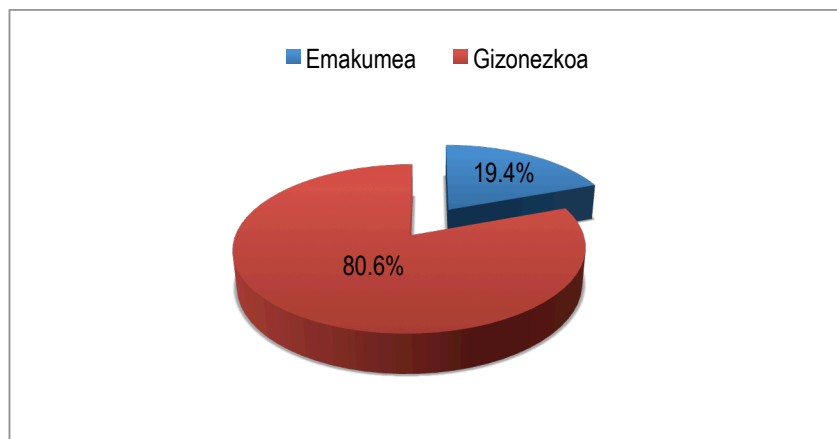
denean. Odds Ratioa (OR) estatistikoki esanguratsua kontsideratu da %95-eko konfidantzako tarteen 1 zenbakia barne hartu izan ez dutenean.

5. EMAITZAK

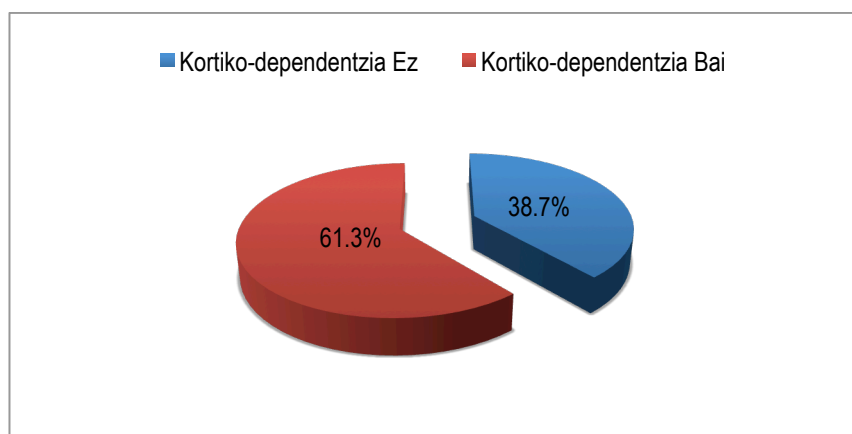
5.1 PAZIENTEEN EZAUGARRIAK

Hasierako 36 pazienteetatik, batek kortiko-erresistentzia azaldu zuen sindrome nefrotiko idiopatikoa zuen, bigarren batek glomerulonefritis membranosoaren ondorengo sindrome nefrotikoa, hirugarren batek glomerulonefritis membrano-proliferatiboaren ondoriozko sindrome nefrotikoa eta laugarren batek glomerulonefritis esklerosante fokalaren ondoriozko sindrome nefrotikoa eta beraz lau paziente hauek ikerketatik kanpo geratu izan dira. Bosgarren paziente bat geratu izan da ikerketatik kanpo ikerketarako beharrezkoak ziren datu bilketa egitea ezinezkoa izan delako.

Ikerketan parte hartu duten 31 pazienteen gehiengoa gizonezkoa izan da **1. Irudian** azaltzen den lez. Lagineko adin media 11.52 urte izan da (%95-eko tartea 1.6-21.3). Gaixotasunaren debuteko adinaren media 3.84 urte izan da (%95-eko tartea 0.6-6.9). 16 (%51.6) pazienteek burutu zuten berrerortzea sindrome nefrotiko idiopatikoaren diagnostikoaren ondorengo lehenengo sei hilabeteetan. 18 (%58.1) pazienteek azaldu zuten goi arnas bideko infekzioa lehen berrerortzearen momentuan. Gaixotasunaren lehen gertakariaren erremisio osoa lortzeko egunen media 7.81 (%95-eko tartea -0.4-16.1) izan da. **2. Irudian** ikus daitekeenez 19 (%61.3) pazienteek garatu zuten kortiko-dependentsia.



1. Irudia. Ikerketako lagineko emakume eta gizonen portzentaia ageri da grafikoan. 31 umeetatik gizonezkoak 25 (%80.6) izan dira eta emakumezkoak 6 (%19.4).



2. Irudia. Ikerketako laginaren kortiko-dependentiaren portzenataia ageri da grafikoan. 31 umeetatik 12 (%38.7) umek ez dute garatu kortiko-dependenziarik eta 19 (%61.3) umek garatu dute kortiko-dependentzia.

5.2 ANALISI ESTADÍSTIKOA

5.2.1 Aldagai bakarreko analisi estatistikoa

1. Taula. Sindrome nefrotiko idiopatikoa duten umeegan kortiko-dependentsia garatzeko arrisku faktore posibleen analisi estatistikoa (EE ez esanguratsua)

	Ez kortiko-dependientea (n=12)	Kortiko-dependientea (n=19)	P balioa
Erremisiorako denbora (egunak)	7.58±3.2	7.95±4.7	EE
Sexua			
Emakumea	1 (%16.7)	5 (%83.3)	EE
Gizona	11 (%44)	14 (%56)	EE
Goi arnas bideko infekzio konkomitantea	5 (%27.7)	13 (%72.3)	EE
Adina debutean (urteak)	4.08±1.5	3.68±1.6	EE
Berrortzea lehen sei hilabeteetan	3 (%18.75)	13 (%81.25)	0.02

1. **Taulak** kortiko-dependentsia garatu izan duten eta izan ez duten sindrome nefrotikodun umeen ezaugarri klinikoak adierazten ditu.

Bi taldeen arteko konparaketa egiterakoan erremisio osoa lortzeko egunei dagokienean, kortiko-dependentsia garatu zuten umeen erremisio osorako egunen media 7.95 (%95-eko konfidantza tarte 5.8-10) izan zen, kortiko-dependentsiarik garatu ez zutenen umeetan 7.58 (%95-eko konfidantza tarte 5.7-9.3) egunekoa izanik. Ikerketa honetan ezin izan da estatistikoki lotura esanguratsurik frogatu erremisiorako egunen eta kortiko-dependentsiaren artean.

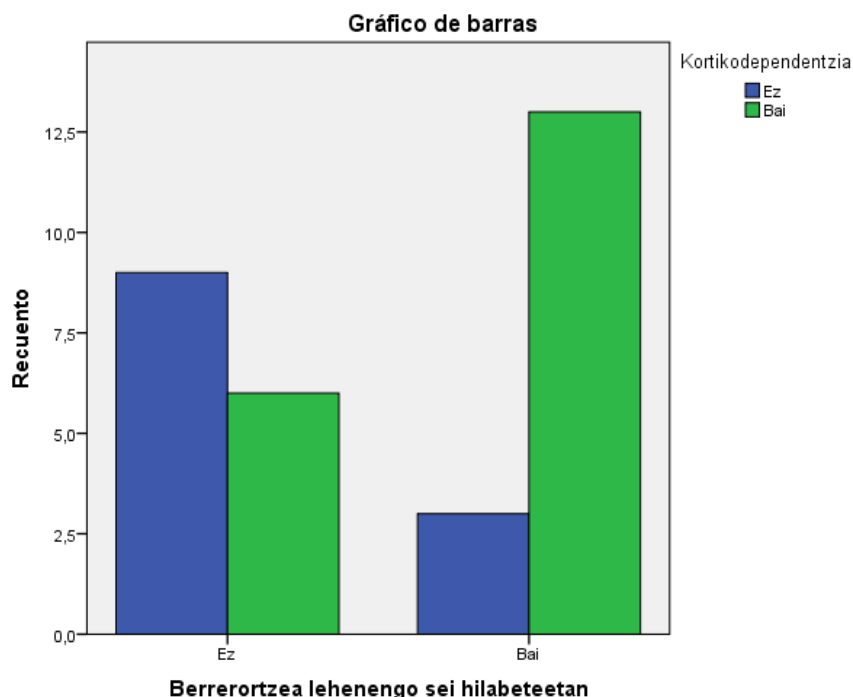
Sexua eta kortiko-dependentsiaren garapenaren artean ere ezin izan da esanguragarritasun estatistikorik adierazi. Kortiko-dependentsiarik garatu ez zuten

pazienteetatik 1 (%16.7) da emakumea eta 11 (%44) gizonezkoak, aldiz kortiko-dependentsia garatu zutenen artean 5 (%83.3) dira emakumeak eta 14 (%56) gizonezkoak.

Kortiko-dependentsia garatu zuten umeen artean 13 (%72.3) umek lehen berrerortzearekin batera goi arnas bideko infekzioa aurkeztu zuten eta kortiko-dependentsiarik azaldu ez zuten umeen artean 5 (%27.7) umek aurkeztu zutelarik. Aldagai honi dagokionean ere ezin izan da estatistikoki loturarik frogatu.

Debuteko adinari dagokionean nahiz eta kortiko-dependentsia garatu duten umeen adin media baxuagoa izan 3.68 (%95-eko konfidantza tarte 3-4.2) kortiko-dependentsiarik garatu ez duten umeen adin mediarekin konparatuta 4.08 (%95-eko konfidantza tarte 3.2-4.8) ikerketaren emaitza ez da estatistikoki esanguratsua izan.

3. Irudian ikus daitekeenez, lehenengo sei hilabeteen azaltzen den gaixotasunaren berrerortzearen kasuan, sarriago azaldu da kortiko-dependentsia garatu duten umeetan 13 (%81.25), kortiko-dependentsiarik garatu ez duten umeetan baino 3 (%18.75), estatistikoki esanguratsua izanik ($P=0.02$).



3. Irudia Lehenengo sei hilabeteetan berrerortzearen presentzia eta kortiko-dependentiaren garapenaren arteko konparaketa azaltzen da. Berrerortzea lehenengo sei hilabeteetan azaldu izan ez duten 15 umeetatik 6 (%40) umeak garatu izan dute kortiko-dependentzia, 9 (%60) umeak kortiko-dependentiari garatu izan ez dutelarik. Berrerortzea lehenengo sei hilabeteetan azaldu izan duten 16 umeetatik 3 (%18.75) umeak ez dute garatu kortiko-dependentiari, 13 (%81.25) umeak kortiko-dependentzia garatu izan dutelarik.

5.2.2 Aldagai anitzeko analisi estatistikoa

Aldagai bakarreko analisi estatistikoan lortutako emaitzetan oinarrituz, erregresio logistikoa burutu da. Erregresio logistikoa bidez azaldu da lehenengo sei hilabeteetan ematen den berrerortzearen eta kortiko-dependentiaren arteko erlazioa esanguratsua dela, sexu eta debuteko adina edozein izanda ($P=0.04$, $OR=0.16$, %95-eko konfidantza tartea 0.02-0.9).

6. EZTABAIDA

Burututako ikerketaren oinarria izan da SNI kortiko-sensiblerik duten umeengan kortiko-dependentiaren garapenarekin erlazioa izan lezaketen arrisku faktoreen identifikazioa.

SNI duten umeen tratamendu eta jarraipenean azaltzen den arazorik zailenetakoa da berrerortzeekin zuzeneko erlazioa duen kortiko-dependenziaren garapena¹¹. Denboran luzatzen den kortikoide tratamenduaren ondoriozko efektuen arriskua dute ume hauek. Are gehiago, kortikoideen bigarren mailako efektuak murrizteko helburuarekin erabilitako farmako kortikoide aurrezleen beharra eta hauen ondoriozko toxikotasun arriskua handiagotua dute¹⁶.

Burutu izan den ikerketan SNI kortiko-sensibleren zuten umeen %61,3-ak garatu izan du kortiko-dependenzia, portzentajea aurretiaz burutu izan diren ikerketekin bat datorrelarik^{2,17}.

Ikerketako aurkikuntza interesgarrietako bat izan da SNI-aren lehen gertaeraren erremisioaren ondoren, lehenengo sei hilabeteetan azaltzen den berrerortzea eta kortiko-dependenziaren garapenaren arteko erlazio esanguratsua. Are gehiago, erregresio logistiko bidez azaldu izan da lehenengo sei hilabeteetan ematen berrerortzea kortiko-dependenzia garatzeko arrisku faktore independente gisa. Lortutako berrerortzearen portzentaje (%51.6) aurretiaz burutu izan diren ikerketekin bat dator.

Lehenengo sei hilabeteetan berrerortzearen presentzia eta kortiko-dependenziaren garapenaren arteko erlazioa jadanik proposatua izan zen Fujinaga et al.¹⁹-en eskutik. Aipatutako ikerketan, lehenengo sei hilabeteetan berrerortzea burutzen zuten umeengan kortiko-dependenzia garatzeko tendentzia azaldu izan zen. Hala ere, harreman esanguratsua agertu izan zen soilik aurretiaz SNI-aren debutean ohiko kortikoterapiarekin erremisio osoa lortzeko 9 egun edo 9 egun baino gehiago behar izan zuten umeetan. Tratamenduaren lehenengo 8 egunetan erremisio osoa lortzen zuten umeen artean ez zen desberdintasunik agertu kortiko-dependenzia garatzeko probabilitateari zegokionean.

Jakinda lehenengo sei hilabeteetan berrerortzea izaten duten pazienteek azaldu dezaketen kortiko-dependenzia, paziente hauen identifikazioa burutu liteke ume hauen gurasoei gaixotasunaren eboluzioaren inguruko informazio zehatzagoa emateko eta era berean, umearen jarraipena burutzen duen klinikoarengan monitorizazio estu baten behararen aurrean ohartarazteko.

Are gehiago, lehenengo sei hilabeteetan ematen den berrerortzea arrisku faktore bezala kontsideratuz, denbora tarte honetan berrerortzeak ekiditeko gaitasuna lukeen estrategia terapeutikoen inguruan ikertu liteke. Mishra et al.²⁰-en ikerketak demostratu izan du SNI-aren debutean kortikoide terapia luzatuaren erabilerak dakarren lehenengo sei hilabeteetan berrerortze gutxipena. Proposatutako tratamendu luzapenean, 60mg/m²/egun ematen da sei astez eta ondoren 40mg/m²/egun egun txandakatueta beste sei astez²⁰.

Posible liteke beraz Haur Nefrologiako zerbitzuan SNI-aren tratamenduari dagokionez 12 asteetako hasierako kortikoterapia kontuan hartzea. Aipatu beharrekoa da gure ikerketaren aurkikuntza, atzera begirako ikerketak eta lagin murriztuak dakarten mugez baldintzatua dagoela.

Lagineko gizonezko eta emakumezkoen dagokienez lortutako portzentajeak (%80.6-%19.6) aurretiaz burutu izan diren ikerketekin konparatuz, gure lagineko gizonezkoen portzentaia handiagoa izan da⁶, honen arrazoia lagin murriztua izan litekeelarik.

Andersen et al.¹⁷-en ikerketan lortutako emaitzen kontrari, gure ikerketan gizonezko sexua eta kortiko-dependentsiaren garapenaren arteko erlazioarik ezin izan da demostratu. Are gehiago, gure lagineko gehiengoa gizonezkoa izan den arren aldagai honen eta kortiko-dependentsiaren garapenaren artean tendentziarik ere ez da azaldu. Lagineko gizonezkoen %56-ak garatu izan du kortiko-dependentsia lagineko emakumeen %83.3-ak garatu izan duelarik.

Andersen et al.¹⁷-en ikerketako lagineko populazioari dagokionez ume gehienek arraza kaukasikoa izan den arren, arabiar, afrikar eta asiatar umeak ere azaldu dira. Ondorio gisa kontsideratu genezake, gure ikerketa eta Andersen et al.¹⁷-en ikerketaren artean lortutako emaitzen desberdintasuna laginaren kopuru desberdin eta arraza ezberdintasunaren ondorio izan litekeela. Gizonezko sexu eta kortiko-dependentsiaren arteko erlazio esanguratsua demostratu ahal izateko beharrezkoa izan liteke lagin handiago batekin ikerketa burutzea.

Gaixotasunaren debuta adin goiztiarrean izateak kortiko-dependentsiaren garapenarekin izan lezakeen harremana ere demostratua izan da Andersen et al.¹⁷-en ikerketan, non esanguragarritasunez azaldu da 4 urte baino gutxiagoko debut adinak

kortiko-dependentziarekin duen zer ikusia. Gure ikerketan aldiz ezin izan da demostratu aldagai honen eta kortiko-dependentziaren artean erlazio esanguratsurik. 4 urte baino gutxiagoko debutarekin kortiko-dependentzia garatzeko joera ere eskasa izan da gure ikerketan. Hala ere, lortutako debuteko adinaren media beste ikerketetan lortutako emaitzekin bat dator⁴.

Adin goiztiarra eta kortiko-dependentziaren arteko harreman esanguratsurik ez lortzearen arrazoietako bat lagineko umeen berrerortzeei dagokieneko jarraipen denboraren desberdintasuna izan liteke. Berrerortzea aztertzeke guk burututako jarraipen denbora sei hilabetekoa izan da. Aldiz, Andersen et al.¹⁷-en ikerketan egindako jarraipena hamabi hilabete baino gehiagoko izan da. Desberdintasun honen ondorioz posible litzake gure lagineko umeen kortiko-dependentzia mailaren estimazio desegokia.

Harambat et al.¹⁶ -en ikerketak lortutako emaitzen aurka gure ikerketan ezin izan da erlazio esanguratsurik frogatu lehen gertaeraren erremisio osoa lortzeko egunen eta kortiko-dependentziaren garpenaren artean. Ikerketa honetan aurkitu izan da gaixotasunaren debutean kortikoterapiarekin erremisioa lortzeko 9 egun baino gehiagoko behar izanak duen harremana kortiko-dependentziaren garpen eta ondorioz farmako kortikoide aurrezleen behararekin. Gure ikerketan tendentziarik ere ez dela azaldu esan genezake izan ere kortiko-dependentzia garatu duten eta ez dutenen erremisio egunerako mediak oso antzekoak izan dira.

Aipatutako ikerketaz gain beste ikerketa ugari demostratu dute erremisiorako egunen kopurua kortiko-dependentzia garpenaren arrisku faktore gisa^{2,15} eta erremisiorako beharrezkoa den denbora SNI-aren faktore pronostiko garrantzitsu bezala⁷. Beraz, posible litzake gure ikerketako lagin murriztuaren ondorioz erlazio hau demostratu ez izana.

Arrisku faktore honek garrantzia du hasierako tratamenduaren estrategian izan ere, orain arte lortutako datuek iradokitzen dute gaixotasunaren debutean erremisio azkar bat lortzearen garrantzia, honen luzapenak dakarren berrerortze tasa handitua eta kortiko-dependentziaren garapena kontuan izanda. Horregatik posible litzake gaixotasunaren hasieran immunosupresio handiago baten beharra.

Letavernier et al.¹⁵-en ikerketan proposatzen da gaixotasunaren debutean erremisioa lortzeko 20 egun baino gehiago edo metilprednisolona behar duten umeetan tratamendu areagotua burutzearen posibilitatea, hau da, immunosupresore ez esteroide baten erabilera goiztiarrak izan lezakeen onura. Horretarako Hoyer et al.²¹-en ikerketa hartzen du erreferentzia gisa, non aurrera begirako ikerketa aleatorizatu bitartez azaldu izan da gaixotasunaren hasieran 8 asteetan ohiko kortikoterapiaz gain A ziklosporina emanaz lortu izan den berrerortze tasa baxuagoa.

Yap et al.²-en ikerketan lortutako emaitzen kontrari gure ikerketan ezin izan da demostratu berrerortzearekin batera azaltzen den goi arnas bideko infekzioa eta kortiko-dependentsiaren arteko erlazio esanguratsurik. Hala ere, joera azaldu izan da berrerortzeekin batera ematen den goi arnas bideko infekzioaren eta kortiko-dependentsiaren garapenean izan ere, berrerortzearekin batera goi arnas bideko infekzioa azaldu duten umeen %72.3-ak garatu izan du kortiko-dependentsia. Aipatzekoa da berrerortzearekin batera ematen den goi arnas bideko infekzioaren ikerketan lortu izan den portzentajea (%58.1), aurretiaz burutu izan diren ikerketetan agertu izan dena baino handiagoa izan dela².

Yap et al.²-ek lortutako emaitzen eta gure emaitzen arteko desberdintasunaren arrazoietakoa bat izan liteke lagineko umeen arraza desberdintasuna, izan ere Yap et al.²-en ikerketako lagineko umeen %74.7 Txinatarrak izan dira, bestelako arrazak ere azaltzen direlarik, Indioak eta Malaioak besteak beste.

Dena dela, Yap et al.²-ek lortutako emaitzek eta gure ikerketan lortutako joerak iradokitzen du infekzioek izan dezaketen garrantzia kortiko-dependentsiaren garapenean. Are gehiago, ezaguna da infekzioak direla SNI-an berrerortzea emateko eragile nagusia eta horregatik proposatua izan SNI duten ume guztietan txertaketa egutegia osatzearen beharra⁶.

Prednisona 2mg/kg/egun edo gehigoko dosia 14 egun baino gahiagotan jasotzen duten umeak immunodeprimitu gisa definituak izan dira, hori dela eta txerto bizi motelduak ezin litezke ume hauetan erabili. Hala ere, txerto inaktibatu edo hilak erabili litezke lehen mailako immunizazioa osatu eta infekzioek berrerortzea eragiteko izan dezaketen arriskua gutxitzeko helburuarekin²².

Kortiko-dependenziaren garapenarekin zer ikusia izan lezaketen arrisku faktoreak aztertuta, kortiko-dependenzia garatzeko probabilitate handiagoa izan lezaketen umeen identifikazioa burutu liteke. Identifikazio honek bermatu lezake ume hauen jarraipen estuagoa eta hasierako tratamenduaren moldaketa, luzera kortikoideek eta farmako kortikoide aurrezleek izan ditzaketen bigarren mailako efektuak murriztuz.

7. ONDORIOAK

Burutua izan den ikerketan erabilitako laginaren gizonezko eta emakumezkoen portzentaiak SNI-ari dagokionean, aurriz burutu izan diren ikerketetan baino gizonezkoen portzentaje altuagoa ageri izan da gure ikerketan. Berrerortzearekin batera ematen de goi arnas bideko infekzioen portzentajea ere handiagoa izan da.

Kortiko-dependenziaren garapenaren, lehenengo sei hilabeteetan ematen den berrerortzearen portzentajeri eta debuteko adinaren mediari dagokionean, aurretiaz burutu izan diren ikerketetan azaldu izan direnen antzekoak izan dira.

Lehenengo sei hilabeteetan ematen den berrerortzearen eta kortiko-depedenziaren garapenaren artean harreman estatistikoki esanguratsua demostratu ahal izan dugu. Are gehiago, aldagai hau kortiko-dependenziaren garapenaren arrisku faktore independente gisa azaldu izan da. Berrerortzeekin batera azaltzen den goi arnas bideko infekzio eta kortiko-dependenziaren garapenaren artean joera ere azaldu izan da gure ikerketan.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney International*. 1981;20(6):765-771.
2. Yap H, Han E, Heng C, Gong W. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(12):1049-1052
3. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc A, Boyer O, de Pontual L et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic?. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(12):2299-2308.
4. Chang J, Tsai H, Yang L, Chen T. Epidemiology and Predictors of End-stage Renal Disease in Taiwanese Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Journal of Epidemiology*. 2012;22(6):517-522.
5. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protocolo diagnóstico terapéutico. 2014;1:283-301.
6. Özlü S, Demircin G, Tökmeci N, Çaltık Yılmaz A, Aydoğ Ö, Bülbül M et al. Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Renal Failure*. 2015;37(4):672-677.
7. Vivarelli M, Moscaritolo E, Tsalkidis A, Massella L, Emma F. Time for Initial Response to Steroids Is a Major Prognostic Factor in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156(6):965-971.
8. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 1982;57(7):544-548.
9. McKinney P, Feltbower R, Brocklebank J, Fitzpatrick M. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(12):1040-1044.
10. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *The Journal of Pediatrics*. 1981;98(4):561-564.

11. Ali S, Ali A, Najim A. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(1):67.
12. Hjorten R, Anwar Z, Reidy K. Long-term Outcomes of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*. 2016;4.
13. Basu B, Babu B, Mahapatra T. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2016;21(1):143-151.
14. Constantinescu A, Shah H, Foote E, Weiss L. Predicting First-Year Relapses in Children With Nephrotic Syndrome. *PEDIATRICS*. 2000;105(3):492-495.
15. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, Baudet-Bonneville V, Bensman A, Ulinski T. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(12):2221-2226.
16. Harambat J, Godron A, Ernould S, Rigotherier C, Llanas B, Leroy S. Prediction of steroid-sparing agent use in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2012;28(4):631-638.
17. Andersen R, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Rittig S. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(7):1299-1304.
18. Chapter 3: Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):163-171.
19. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N. Early identification of steroid dependency in Japanese children with steroid-sensitive nephrotic syndrome undergoing short-term initial steroid therapy. *Pediatric Nephrology*. 2010;26(3):485-486.
20. Mishra O, Thakur N, Mishra R, Prasad R. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of Nephrology*. 2011;25(3):394-400.

21. Hoyer P. Initial Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Prednisone versus Prednisone Plus Cyclosporine A: A Prospective, Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(4):1151-1157.
22. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:67-104.