

Relación entre topiramato y nefrolitiasis en una muestra de pacientes mexicanos con epilepsia refractaria

Gutiérrez-López Clara,* Plascencia-Álvarez Noel,* Quiñones-Aguilar Sandra,*
Toriz-Ortiz Angélica,* Núñez-Orozco Lilia*

RESUMEN

Introducción: La frecuencia de nefrolitiasis en la población general es de 1 a 10%. Varias publicaciones mencionan que el topiramato incrementa el riesgo de nefrolitiasis, motivo por el que estudiamos esta relación en un grupo de pacientes con epilepsia refractaria que toman politerapia con o sin topiramato. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, comparativo y transversal en 43 pacientes: 20 con topiramato y otros fármacos antiepilépticos y 23 sin topiramato y otros fármacos antiepilépticos. Se identificaron factores de riesgo para nefrolitiasis y se les realizó examen general de orina y USG renal bilateral. **Resultados:** Con topiramato y otros fármacos antiepilépticos 60% desarrolló nefrolitiasis y con otros fármacos antiepilépticos sin topiramato 43.5%. La razón de momios es 2.9 veces mayor riesgo para el grupo con topiramato frente al grupo sin topiramato al ponderar con los factores de riesgo. **Conclusión:** En nuestros grupos encontramos mayor frecuencia de nefrolitiasis que en la población general. El principal factor de riesgo para desarrollar nefrolitiasis es el tener epilepsia de difícil control ya que esto favorece la politerapia y el uso crónico de los antiepilépticos, los cuales producen alteraciones metabólicas que generan un hiperparatiroidismo secundario al que atribuimos las cifras tan altas de nefrolitiasis encontradas en nuestros dos grupos, significativamente mayores que en la población general, especialmente con topiramato debido a su efecto sobre la anhidrasa carbónica.

Palabras clave: nefrolitiasis, topiramato, epilepsia,

Relation between topiramate and nephrolithiasis in a sample of Mexican patients with refractory epilepsy

ABSTRACT

Introduction: The frequency of nephrolithiasis in the general population is 1 to 10%. Some publications report that topiramate increases the risk for nephrolithiasis, reason because we decided to study this relationship in a group of patients with refractory epilepsy in treatment with polytherapy with or without topiramate. **Material and methods:** We found nephrolithiasis in 60% of patients with topiramate and other antiepileptic drugs and 43.5% with other antiepileptic drugs without topiramate. **Results:** The Odds Ratio is 2.9 times for the topiramate group comparing to the group without it, to ponder with risk factors. In both groups we find higher frequency of nephrolithiasis than in the general population. The main risk factor for the development of nephrolithiasis is to suffer refractory epilepsy because it favours polytherapy and the chronic use of antiepileptic drugs, which produce metabolic alterations that lead to a secondary hyperparathyroidism. **Conclusion:** The percentage of nephrolithiasis found in both groups is significantly higher than in the general population, specially with topiramate because of its inhibitory action on carbonic anhydrase.

Key words: nephrolithiasis, topiramate, epilepsy.

INTRODUCCIÓN

El topiramato es un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de América (EUA) en 1996 por sus mecanismos de acción anticonvulsivos,¹ ya que bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, potencia la acción gabaérgica, antagoniza el subtipo kainato del receptor a glutamato, reduce la amplitud de las corrientes activadas por el calcio en dicho canal dependiente de voltaje;² sin embargo, sus efectos adversos son la inhibición de los tipos II y IV de la anhidrasa carbónica, efecto que es responsable de las reacciones adversas como la nefrolitiasis.³

La nefrolitiasis por topiramato se ha descrito en hombres entre la tercera y cuarta décadas de la vida, pero estudios más recientes no han encontrado ninguna rela-

ción estadística con la edad, ni con la dosis, ni con la duración del tratamiento.⁴

El topiramato inhibe la anhidrasa carbónica del túbulo contorneado proximal, lo que produce la pérdida de bicarbonato y sodio por la orina generando una acidosis metabólica leve; ésta favorece la absorción del citrato en el riñón, y la disminución del citrato urinario y el complejo calcio-citrato incrementan los niveles de calcio iónico en la orina, asimismo, al fármaco se le atribuye la acción en el túbulo contorneado distal de inhibir la excreción de protones (H), favoreciendo la alcalosis urinaria y el incremento de la disociación de ácidos débiles como el fosfato.

La asociación entre hipocitraturia y alcalosis urinaria favorece a una sobresaturación urinaria de iones calcio y fosfato produciendo cálculos de fosfato de calcio.⁵

En un estudio realizado en el Departamento de Neurología del Centro Médico del Suroeste en Dallas, Texas, se seleccionaron dos grupos, uno control y otro con tratamiento con topiramato con los rangos de dosis de 139 ±

* Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

90 mg día, en un periodo de tres meses, en el que observaron que los exámenes de laboratorio de los pacientes tratados con topiramato presentaban disminución en la depuración de creatinina de 24 h, disminución del Cl sérico, del CO₂, del K sérico y del oxalato urinario y encontraron un aumento en la excreción del calcio urinario, aumento del pH urinario, y aumento del amoníaco urinario.

El topiramato incrementó la excreción del bicarbonato causando hipocitraturia lo que provocó aumento en la ionización de calcio y cristalización del fosfato cálcico.

Concluyeron que el periodo de tiempo del estudio fue muy corto, pero que los cambios bioquímicos eran significativos para justificar que el topiramato incrementaba el riesgo para el desarrollo de la nefrolitiasis.⁶

Aproximadamente 1.5% de la población adulta trata-da con topiramato sufre esta complicación,⁴ comparado con 0.5% anual de la población general.⁷

Nefrolitiasis en la población general

La prevalencia de nefrolitiasis en la población general en países desarrollados oscila entre 1 y 10%.⁵

La litiasis urinaria es una enfermedad multifactorial en cuya etiología se han implicado aspectos raciales, geográficos, hereditarios, edad, sexo, ingesta de agua carbonatada, dieta rica en proteínas, ocupación y sedentarismo,⁸ y constituye un problema de salud importante por su alta morbilidad.

La frecuencia mundial de urolitiasis es de aproximadamente 17 casos/1,000 habitantes, y en las naciones industrializadas es mayor la frecuencia en hombres que en mujeres.^{9,10}

El 12% de los casos de nefrolitiasis se asocia al estilo de vida, con predominancia en el sexo masculino; en cuanto a la raza es relativamente rara en la afroamericana.

Entre los factores de riesgo se han considerado la hipertensión, baja ingesta de líquidos, alta ingesta de calcio en los alimentos, dieta rica en sal, dieta rica en proteínas, clima caliente, historia familiar.¹¹

La recurrencia aumenta en 50% cada cinco años, asociada en 80% al estilo de vida.

Las medidas de prevención de la nefrolitiasis son la excreción de volúmenes urinarios de dos litros diarios, restricción de sal y proteínas, dieta baja en oxalato y purinas.³

Una orina no litogénica es la que mantiene un adecuado equilibrio entre la fuerza iónica de solutos, bases y pH, así como una serie de sustancias como son el fosfato, citrato, sulfato y proteínas, que se unen a los solutos para formar complejos solubles, y evitan así que éstos se precipiten. La formación de cálculos secundaria a fármacos es excepcional (inferior al 0.5%) y esto llega a suceder

por la precipitación del propio fármaco o de su metabolito en el tracto urinario, o bien por alterar la composición de la orina.⁴

The Nacional Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) demostró 37% de incremento en la prevalencia de nefrolitiasis en un grupo de pacientes estadounidenses.¹²

En otro estudio realizado en Italia, en 1993, se encontró una prevalencia de 17.2/1,000 habitantes, encontrándose nuevamente el mayor riesgo en los pacientes del sexo masculino y ancianos, y como factores de incremento de riesgo la historia familiar, la tendencia al consumo de alimentos ricos en proteínas y el Índice de masa corporal > 32 kg/m².

Los litos de oxalato de calcio y las piedras de fosfato se han observado en 70% en países con mayor desarrollo económico.¹³

La prevalencia de formación de litos difiere en varias partes del mundo: 1-5% en Asia, 5-9% en Europa, 13% en el Norte de América, 20% en Arabia Saudita, en donde se encontró una tasa mayor en el sexo masculino, en caucásicos más que en negros, y asociados al estilo de vida y consumo de proteínas.¹⁴

La prevalencia mundial se ha reportado en 17 casos/1,000 habitantes.¹⁵

En México, Gómez (1984) refiere la incidencia de litiasis urinaria en el Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS) de 2.4 enfermos por 10,000 derechohabientes (0.024%)

Otero y cols. reportaron que este padecimiento representa 13% de las hospitalizaciones por enfermedad renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social.¹⁶

Debido al elevado porcentaje de admisiones hospitalarias, procedimientos quirúrgicos, y serias complicaciones relacionadas con la urolitiasis se subrayó la necesidad de investigar este problema de salud en Yucatán, donde se determinó que una dureza de agua mayor de 400 ppm incrementa la probabilidad de padecer litiasis urinaria.

Aunque la Organización Mundial de la Salud no tiene valores de referencia, recomienda 200 ppm como límite aceptable en la dureza total del agua empleada como consumo humano y 500 ppm como límite permisible.¹⁷

Los factores de riesgo extrínsecos son geográficos, climáticos y estacionales, ingesta de agua, dieta, ocupación. Los intrínsecos son herencia, sexo y edad.

En nuestro medio, el tipo de litos que se presentan son mixtos en 80%, de calcio en 75%, de fosfato de amonio y magnesio 15-20%, de ácido úrico 5-10%, de cistina 2% y de xantinas, salicilatos u otros < 1%.

El Sistema Mexicano de Alimentación y Equivalentes diseñó tablas de alimentos en las que encontramos los alimentos con mayor contenido de calcio como son

los cereales de amaranto, pan blanco e integral, avena, acociles, camarón seco, charales, jugo de almeja, quesos leche, sardinas, yogurt,¹⁸ y recomienda su eliminación de la dieta en estos pacientes.

OBJETIVOS

- Determinar la asociación entre nefrolitiasis y tratamiento con topiramato, en un grupo de pacientes con epilepsia refractaria.
- Determinar si existe una relación de la nefrolitiasis con la duración del tratamiento con topiramato, con la dosis de topiramato, con la edad, el género, el lugar de residencia y con otros fármacos antiepilépticos sin topiramato.
- Identificar los factores de riesgo para nefrolitiasis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, no aleatorio, comparativo, transversal en pacientes del Servicio de Neurología con edades de 14 años seis meses y mayores (rango de edad de pacientes atendidos en nuestro servicio) en tratamiento con topiramato a cualquier dosis, pacientes que hayan tenido tratamiento con topiramato y actualmente lo hayan abandonado por alguna situación o pacientes con tratamiento antiepiléptico diferente al topiramato. Se excluyeron pacientes con hiperuricemia e hipercalciuria, con antecedentes hereditarios de litiasis renal, infecciones de vías urinarias de repetición, con antecedente de cólico nefrítico previos al tratamiento, pacientes con alteraciones anatómicas del aparato urinario conocidas previo al estudio que se encuentren con otros inhibidores de anhidrasa carbónica (acetazolamida, corticoesteroides, ACTH, dieta cetogénica), antecedentes de formación de cálculos previos, con enfermedades hereditarias con afección del aparato urinario o que se encuentren en tratamiento con calcio. Se eliminaron del estudio los pacientes con alteraciones del aparato urinario no previamente conocidas, detectadas por la USG renal.

Se interrogaron mediante un cuestionario los siguientes parámetros: sexo, edad, diagnóstico, dosis y tiempo del tratamiento; consumo diario de vasos de agua, de vasos de leche, de vasos de refresco y de agua mineral; ocupación, consumo de alcohol, cantidad y frecuencia; cantidad de proteínas en la dieta, realización de ejercicio en tiempo libre, medio socioeconómico. A todos se les realizaron examen general de orina (oxalato, citrato, calcio, proteínas, medición de pH) y USG renal bilateral.

El mismo cuestionario y los mismos exámenes se aplicaron a un número similar de pacientes con las con epilepsia en tratamiento sin topiramato (Anexo 1).

Los pacientes en quienes se identificaron nefrolitiasis o alteraciones anatómicas renales fueron enviados al Servicio de Urología de nuestro hospital.

RESULTADOS

El estudio incluyó 43 pacientes (100%), de los cuales 20 (46.5%) formaron parte del grupo con TPM con edad promedio de 37.7 ± 13.8 años, en un rango de 17 a 60 años; los 23 (53.5%) restantes del grupo recibían otros FAE sin TPM, con edad promedio de 41.0 ± 12.1 años, en un rango de 23 a 65 años (Tabla 1).

Se encontró nefrolitiasis en 12 (60%) con pacientes del grupo con TPM y 10 (43.5%) en el grupo sin TPM (Figura 1).

En el grupo con TPM, la edad de los pacientes que desarrollaron nefrolitiasis fue de 41.2 años, en tanto los que no la desarrollaron fue de 37.6 años (Figura 2).

Ni la edad ($p = 0.63875$), ni el género ($p = 0.668899$) mostraron diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos.

La dosis promedio (mg) de topiramato que consumían al momento del estudio fue de 130 ± 52.3 mg, y el tiempo promedio de tomar el fármaco fue de 37.3 ± 35 meses.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la dosis ni en el tiempo de tratamiento en los pacientes con topiramato y nefrolitiasis positiva o negativa.

Tabla 1
Dosis de topiramato de riesgo para nefrolitiasis. $P = 0.062 \chi^2$

Dosis de topiramato	Nefrolitiasis -	Nefrolitiasis +	Total
> 300 mg	5 62.5%	2 16.7%	7 35.5%
< 300 mg	3 34.5%	10 83.3%	13 65%
Total	8	12	20 100%

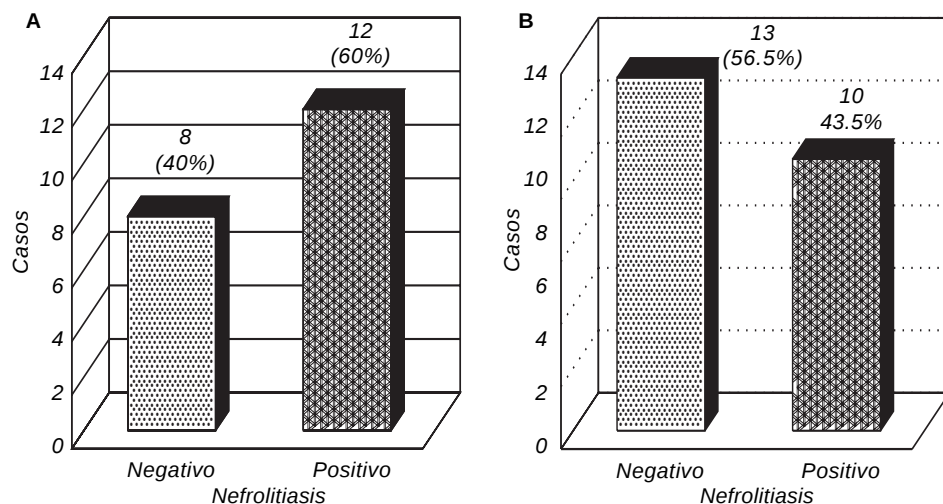


Figura 1. Frecuencia de nefrolitiasis en los grupos de estudio. Prueba Z para comparación de dos proporciones, $Z = 0.774$; $p = 0.439$. **A.** Grupo: Con Topiramato (n = 20). **B.** Grupo: Sin Topiramato (n = 23).

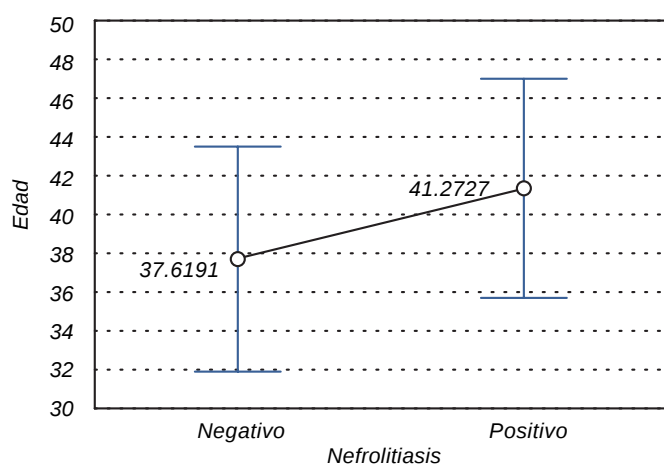


Figura 2. Contraste de la edad (años) promedio de tratamiento con TPM según el diagnóstico de nefrolitiasis. Current effect: $F(1.41) = 0.86310$, $p = 0.35831$. Vertical bars denote 0.95 confidence intervals.

En los pacientes con topiramato a partir de una dosis de ≥ 300 mg/d, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa para riesgo de desarrollar nefrolitiasis $p: 0.062 \chi^2$ (Tabla 1).

Se comparó, mediante la aplicación de la prueba t, si la diferencia entre las medias del tamaño de los cálculos reportados en cada grupo era o no significativa. El valor de la t, sin que se supusieran varianzas iguales fue de 0.591, lo cual resultó ser no significativo.

Se clasificó la presencia de cálculos en tres grupos: sin cálculos, con cálculos milimétricos (sólo cálculos milimétricos o además de éstos, también cálculos más grandes) y con cálculos grandes, y se comparó la frecuencia de sujetos de los grupos con y sin topiramato. El

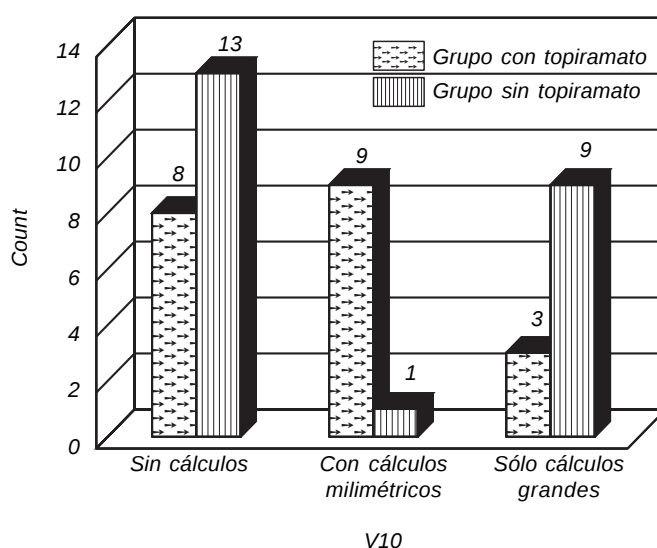


Figura 3. Se clasificó la presencia de cálculos en tres grupos: sin cálculos, con cálculos milimétricos (fuera que sólo tuviera cálculos milimétricos o que tuviera cálculos más grandes, pero además cálculos milimétricos) y con cálculos grandes. El valor de la χ^2 fue de 10.42, lo cual resultó ser significativa con una $p < 0.001$.

valor de la χ^2 fue de 10.42, lo cual resultó ser significativo con una $p < 0.001$ (Figura 3).

ANÁLISIS DE RIESGO

Se encontraron los siguientes factores de riesgo (FR):

Tiempo de tratamiento mayor de 24 meses, dos o más FAEs, residencia urbana, edad mayor de 40 años, género

femenino, sedentarismo, nivel socioeconómico bajo, consumo de agua menor a 1,000 mL, alto consumo de refresco, de leche, de sal, de proteínas y de calcio; haber padecido una o más infecciones, EGO alterado. A excepción del tiempo de tratamiento con topiramato, las restantes variables mostraron estar presentes en la misma proporción en los dos grupos ($p > 0.05$).

Con objeto de determinar el nivel de riesgo de cada una de las variables independientes arriba mencionadas para desarrollar nefrolitiasis (respuesta o variable dependiente) en los grupos de estudio, se llevó a cabo el cálculo de Razón de Momios (RM) empleando Análisis de Regresión Logística (ARL).

Para este fin se agruparon las variables independientes en cuatro clases:

1. Número de fármacos administrados. El tratamiento con topiramato en pacientes con epilepsia aumenta la frecuencia de nefrolitiasis: se consideró como 0 (cero) si sólo se tomaba topiramato, 1 (uno) si además de TPM se tomaba otro, 2 (dos) si además de TPM se tomaban dos, etc. El rango osciló entre 0 y 4.
2. Razón de Momios para el grupo tratado con TPM frente al grupo sin TPM para nefrolitiasis positiva fue de 2.9, lo que indica que el riesgo es del orden de 2.9 veces mayor cuando se ingiere topiramato que cuando no se hace. Lo anterior se cumple en el escenario de un tiempo de tratamiento mayor de 24 meses con dos o más FAES (Figura 4).
3. Razón de Momios para el grupo tratado con TPM frente al grupo sin TPM para nefrolitiasis positiva fue tres

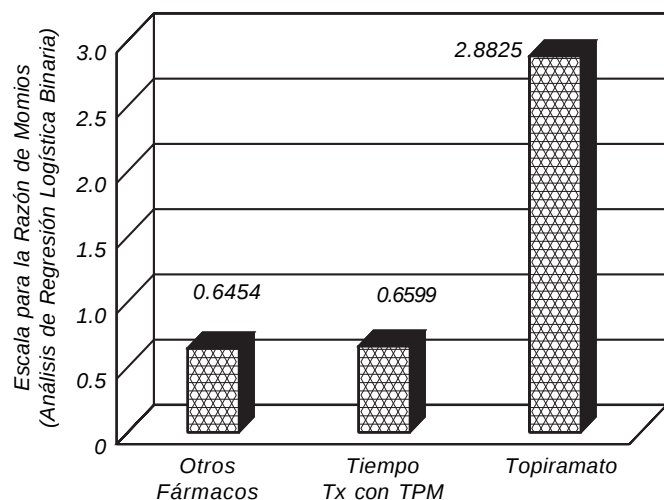


Figura 4. Razón de Momios para la ingesta de topiramato vs. sin topiramato. Variable de ponderación: Número de fármacos administrados.

veces mayor cuando se ingiere topiramato que cuando no se hace. Esta RM tiene esta presencia cuando el lugar de residencia es en zona urbana, edad mayor de 40 años, si es mujer, con sedentarismo y nivel socioeconómico bajo (Figura 5).

4. Razón de Momios para el grupo tratado con TPM frente al grupo sin TPM para nefrolitiasis positiva fue de 1.6 veces mayor cuando se ingiere topiramato que cuando

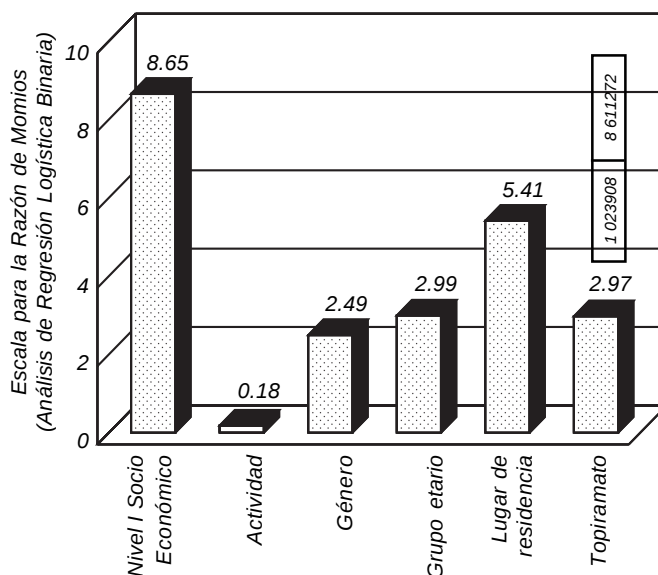


Figura 5. Razón de Momios para la ingesta de topiramato vs. sin topiramato. Variable de ponderación: Número de fármacos administrados.

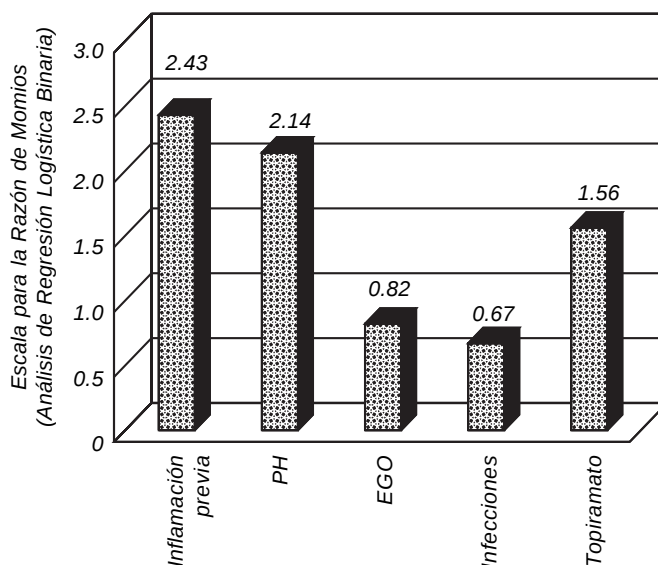


Figura 6. Razón de Momios para la ingesta de topiramato vs. sin topiramato. Variable de ponderación: Número de Fármacos administrados.

do no se hace. Esta RM ocurre cuando se han presentado una o más infecciones, EGO positivo, pH alcalino, inflamación previa positiva (Figura 6).

DISCUSIÓN

Los pacientes con epilepsia de difícil control tienden a producir alteraciones metabólicas secundarias al uso de fármacos antiepilépticos en forma crónica: aumento o pérdida de peso, alteraciones en la densidad mineral ósea, acidosis metabólica (acetazolamida, zonisamida, topiramato), litiasis renal (zonisamida, topiramato).⁷

Fármacos como fenobarbital, primidona, carbamacepina, oxcarbamacepina, felbamato, fenitoína (con este último la tasa de pérdida ósea es más de dos veces por año),¹⁹ que inducen el citocromo P-450 (CYP-4) incrementan la depuración de vitamina D, ocasionan un hiperparatiroidismo secundario y reducción de la densidad mineral ósea, con hipocalcemia,⁷ conduciendo a precipitación de este mineral en los riñones, por lo que los pacientes con uso crónico de antiepilépticos tienen alto riesgo de fracturas en particular de cadera, espina dorsal y antebrazos,⁷ además de la litiasis renal.

Lo factores de riesgo son mayores en las mujeres posmenopáusicas con fármacos antiepilépticos (tienen cerca de 50% de pérdida ósea por año en comparación al 0.7% por año en la población sin uso de fármacos antiepilépticos), tabaquismo, sedentarismo, dieta inadecuada y baja ingesta de líquidos, entre otros.²⁰

Podemos concluir que la nefrolitiasis encontrada en nuestra muestra de estudio en pacientes con epilepsia refractaria tratada con politerapia, con o sin topiramato, puede ser debida a hiperparatiroidismo secundario con riesgo elevado de fracturas, insuficiencia renal aguda y crónica, acidosis metabólica entre otros efectos adversos además de la precipitación del calcio en ambos riñones, habiendo diferencia significativa hasta más de dos veces el riesgo con topiramato al ponderar con otros factores como los ya comentados ampliamente; sin embargo, el riesgo existe en ambos grupos, por lo que la atención de los pacientes con epilepsia refractaria debe incluir por parte del neurólogo la vigilancia de niveles de vitamina D, calcio, función de las paratiroides y la realización de densitometría, ultrasonido renal y UroTAC.

CONCLUSIONES

- El tratamiento antiepiléptico es un factor de riesgo para desarrollar nefrolitiasis mayor al de la población general.

- El tratamiento crónico (24 meses o más) con topiramato a dosis de ≥ 300 mg/d aumenta aún más la probabilidad de desarrollar microlitiasis.
- La dosis media de nuestros pacientes con topiramato es de 130 ± 52.3 mg a pesar de lo cual la frecuencia de litiasis renal fue de 60% en el grupo con TPM y de 43.5% con otros FAE sin TPM.
- El topiramato influye sobre varios mecanismos metabólicos junto con otros fármacos antiepilépticos.
- La menor actividad física y menor fortalecimiento óseo pueden constituir factores de riesgo adicionales al uso de fármacos antiepilépticos.
- El principal factor de riesgo para desarrollar nefrolitiasis es el tener una epilepsia de difícil control, tratada con politerapia en uso crónico.

REFERENCIAS

1. Glausser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl. 5): S71-80.
2. Herranz JL. Datos actuales sobre topiramato. *Rev Neurol* 2000; 30(Suppl. 1): S132-S136.
3. Brian J. Biochemical and Stone Risk profiles with Topiramate treatment. *American Journal of Kidney Disease* 2005; 45(2): 422-8.
4. Lhatoo. The safety and adverse event profile of topiramate. *Rev. Contemp pharmacother* 1999; 10: 180-91.
5. Alarcón M, et al. Topiramato y nefrolitiasis. *Rev Neurol* 2006; 42(2): 91-4.
6. Welch BJ, et al. Biochemical and stone profiles with topiramate treatment. *American Journal of Kidney Diseases* 2006; 48(4): 555-63.
7. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 2004; 63(Suppl. 4): S24-S29.
8. Nieto B. Características e indicaciones del topiramato. *Rev Neurol* 2002; 35(Suppl. 1): S88-S95.
9. Medina M, Zaidi M. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México para litiasis urinaria. *Sal Pùb Méx* 2002; 44(6): 541-5.
10. Piñero R, Rodríguez M. Litiasis renal en la consulta de atención primaria. *Monografía Madrid* 2003; 2(5): 1-12.
11. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease advantages in pathogenesis and clinical management. *The Lancet* 2001; 651-656p.
12. Kiriaki K, et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Vol. 63. *Kidney International*; 2003, p. 1817-23.
13. Amato M, et al. Title epidemiology of nephrolithiasis today. *Source Urologia Internationalis* 2004; 72(Suppl. 1): 1-5.
14. Ramello A, et al. The epidemiology of nephrolithiasis. *Source Journal of Nephrology* 2000; 13(Suppl. 3): 45-50.
15. Curhan C, Rimm E, Willet W, Stampfer M. Regional variation in nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. *J Urol* 1994; 151: 838-41.
16. Otero F, Lugo A, Durán A. Las enfermedades renales en el Instituto Mexicano del Seguro Social (1982-1989). *Rev Asoc Med Int Mex* 1995; 11: 21-9.
17. World Health Organization, Guidelines for drinking water Anuality. Vol. 1. Recommendations, Ginebra: WHO; 1993.
18. Marván L. Sistema mexicano de alimentación y equivalentes. 2a. Ed. First.
19. North EpilepsyC: 60th annual meeting of American epilepsy society.
20. Gross RA, et al. Antiseizure drugs and reduced bone density. *Neurology* 2004; 62: 24-5.



Correspondencia: Dra. Clara Gutiérrez-López
Correo electrónico: gulc791217@aol.com

Anexo 1

CON TOPIRAMATO

	Femenino	Masculino		Femenino	Masculino
Nombre y expediente			Nombre y expediente		
Edad			Edad		
AHF			AHF		
Rural/Urbana			Rural/Urbana		
Lugar			Lugar		
Medio socioeconómico			Medio Socioeconómico		
MB,B,M,A*			MB.B.M.A		
Tratamientos y dosis			Tratamientos y dosis		
Dosis de TPM			Dosis TPM		
Tiempo del tx			Tiempo del Tx		
Vasos de H2O			Vasos de H2O		
Vasos de leche			Vasos de leche		
Vasos de refresco			Vasos de refresco		
Dieta rica en sal			Dieta rica en sal		
Alcoholismo			Alcoholismo		
Frecuencia/cantidad			Frecuencia/cantidad		
Ocupación			Ocupación		
Dieta rica en proteínas			Dieta rica en proteínas		
Dieta rica en calcio			Dieta rica en calcio		
Ejercicio/hrs			Ejercicio/hrs		
EGO			EGO		
USG renal o vías			USG renal o vías		
Urinarias			urinarias		

*MB: muy bajo. B: bajo. M: medio. A: alto.

SIN TOPIRAMATO

	Femenino	Masculino		Femenino	Masculino
Nombre y expediente			Nombre y expediente		
Edad			Edad		
AHF			AHF		
Rural/Urbana			Rural/Urbana		
Lugar			Lugar		
Medio Socioeconómico			Medio Socioeconómico		
MB,B,M,A*			MB.B.M.A		
Tratamientos y dosis			Tratamientos y dosis		
Dosis de TPM			Dosis TPM		
Tiempo del tx			Tiempo del Tx		
Vasos de H2O			Vasos de H2O		
Vasos de leche			Vasos de leche		
Vasos de refresco			Vasos de refresco		
Dieta rica en sal			Dieta rica en sal		
Alcoholismo			Alcoholismo		
Frecuencia/cantidad			Frecuencia/cantidad		
Ocupación			Ocupación		
Dieta rica en proteínas			Dieta rica en proteínas		
Dieta rica en calcio			Dieta rica en calcio		
Ejercicio/hrs			Ejercicio/hrs		
EGO			EGO		
USG renal o vías urinarias			USG renal o vías urinarias		