



**FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

PERFIL RENAL Y DOSAJE DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS CLÁSICOS EN  
PACIENTES CON EPILEPSIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
NEUROLÓGICAS, ENERO 2019 - FEBRERO 2020

**Línea de investigación:**

**Salud pública**

Tesis para optar el título de Especialista en Bioquímica Clínica

**Autora**

Monsalve Salas, Vilma Agustina

**Asesora**

Garay Bambaren, Juana Amparo

ORCID: 0000-0002-8549-3750

**Jurado**

Hurtado Concha, Aristides

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique

Lezama Cotrina, Irene Doraliza

**Lima - Perú**

**2024**

## Reporte de Análisis de Similitud

### \*\*OFICINA DE GRADOS Y GESTIÓN DEL EGRESADO\*\*

Archivo:

1A\_MONSALVE\_SALAS\_VILMA\_AGUSTINA\_TITULO\_ESPECIALISTA\_2023

Fecha del Análisis:

09-06-2023

Operador del Programa  
Informático:

MEDINA VILCHEZ MIRTHA VANESSA

Correo del Operador del  
Programa Informático:

mmedina@unfv.edu.pe

Porcentaje:

1 %

Asesor:

Mg. JUANA AMPARO GARAY BAMBAREN

Título:

“PERFIL RENAL Y DOSAJE DE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS CLASICOS EN  
PACIENTES CON EPILEPSIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
NEUROLOGICAS, ENERO 2019 -FEBRERO 2020”

Enlace:

<https://secure.arkund.com/view/162687091-331752-438828>



*Zoila Santos Chero*

**Mg. Zoila Santos Chero Pisfil**

Profesora (e)  
Oficina de Grados y Gestión del Egresado



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**VRIN** | VICERRECTORADO  
DE INVESTIGACIÓN

## **FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

### **PERFIL RENAL Y DOSAJE DE FARMACOS ANTIPILEPTICOS CLASICOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS, ENERO 2019 - FEBRERO 2020**

**Línea de Investigación:**

**Salud Pública**

Tesis para optar el título de Especialista en Bioquímica Clínica

**Autora:**

Monsalve Salas, Vilma Agustina

**Asesora:**

Garay Bambaren, Juana Amparo  
ORCID: 0000- 0002- 8549- 3750

**Jurado:**

Hurtado Concha, Aristides  
Guerrero Barrantes, Cesar Enrique  
Lezama Cotrina, Irene Doraliza

Lima-Perú

2024

### **Dedicatoria**

La presente investigación está dedicada a mi familia por el apoyo constante, que me ha permitido cumplir, una parte de mis objetivos.

### **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Federico Villarreal y al personal docente de la Facultad de Tecnología Médica y sobre todo a Dios, por darme salud y perseverancia de continuar con mis sueños.

## INDICE

RESUMEN.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Descripción y Formulación del Problema.....	2
1.2 Antecedentes.....	5
1.3 Objetivos.....	7
-Objetivo General.....	7
-Objetivos Específicos.....	8
1.4 Justificación.....	8
1.5 Hipótesis.....	9
II. MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Bases teóricas sobre el tema.....	11
III. MÉTODO.....	38
3.1 Tipo de investigación.....	38
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	38
3.3 Variables.....	38
3.4 Población y muestra.....	42
3.5 Instrumentos.....	44
3.6 Procedimientos.....	44
3.7 Análisis de datos.....	44
3.8 Consideraciones éticas.....	46
IV. RESULTADOS.....	47
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	52
VI. CONCLUSIONES.....	56
VII. RECOMENDACIONES.....	57
VIII. REFERENCIAS.....	58
IX. ANEXOS.....	63

## INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1 Matriz Operacional</i> _____	40
<i>Tabla 2 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos epilépticos y los valores de urea y creatinina</i> _____	47
<i>Tabla 3 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según sexo de los pacientes</i> _____	48
<i>Tabla 4 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según edad de los pacientes</i> _____	49
<i>Tabla 5 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según condición laboral de los pacientes</i> _____	49
<i>Tabla 6 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tiempo de enfermedad de los pacientes</i> _____	50
<i>Tabla 7 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de epilepsia</i> _____	51
<i>Tabla 8 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de crisis epiléptica</i> _____	51
<i>Tabla 9 Matriz de consistencia</i> _____	63
<i>Tabla 10 Sexo de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i> _____	66
<i>Tabla 11 Ocupación de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias</i> _____	66
<i>Tabla 12 Tipo de Epilepsia de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i> _____	67
<i>Tabla 13 Tipo de crisis epiléptica de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i> _____	67
<i>Tabla 14 Número de Fármacos antiepilépticos aplicados en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i> _____	68
<i>Tabla 15 Características de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i> _____	68

<i>Tabla 16 Perfil renal de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i>	69
<i>Tabla 17 Pruebas de normalidad para variable perfil renal de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i>	73
<i>Tabla 18 Prueba de normalidad para variable dosaje de fármacos antiepilépticos en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</i>	74
<i>Tabla 19 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos epilépticos y los valores de urea y creatinina</i>	75
<i>Tabla 20 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según sexo de los pacientes</i>	76
<i>Tabla 21 Correlación de pearson entre dosaje de los fármacos y el perfil renal según edad de los pacientes</i>	77
<i>Tabla 22 Correlación de pearson entre dosaje de los fármacos y el perfil renal según condición laboral de los pacientes</i>	78
<i>Tabla 23 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tiempo de enfermedad</i>	80
<i>Tabla 24 Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de epilepsia</i>	81
<i>Tabla 25 Correlación de Pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de crisis epiléptica</i>	83

## INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1</i>	<i>Dispersión de puntos de valores de urea y dosaje de ácido valproico</i>	69
<i>Figura 2</i>	<i>Dispersión de puntos de Valores de creatinina y dosaje de ácido valproico</i>	70
<i>Figura 3</i>	<i>Dispersión de puntos de Valores de urea y dosaje de fenitoína</i>	70
<i>Figura 4</i>	<i>Dispersión de puntos de valores de creatinina y dosaje de fenitoína</i>	71
<i>Figura 5</i>	<i>Dispersión de puntos de valores de urea y dosaje de carbamazepina</i>	71
<i>Figura 6</i>	<i>Dispersión de puntos de Valores de creatinina y dosaje de carbamazepina</i>	72
<i>Figura 7</i>	<i>Dispersión de puntos de Valores de urea y dosaje de fenobarbital</i>	72
<i>Figura 8</i>	<i>Dispersión de puntos de Valores de creatinina y dosaje de fenobarbital</i>	73
<i>Figura 9</i>	<i>Dispersión de puntos de valores de creatinina y dosaje de carbamazepina para el grupo que trabaja</i>	79
<i>Figura 10</i>	<i>Dispersión de puntos de valores de urea y dosaje de ácido valproico para el grupo de pacientes con más de 11 años de la enfermedad</i>	81

## RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la relación de los niveles séricos del perfil renal y el dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020. Se utilizó un diseño descriptivo correlacional, transversal, retrospectivo y observacional. Se evaluó la correlación entre el perfil renal (urea y creatinina) y los niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos (FAEs) clásicos (Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Ácido Valproico) mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con epilepsia atendidos en consultorios externos del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. El muestreo fue de tipo aleatorio simple para una población finita. El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos basado en los indicadores de las variables del estudio. Las unidades de estudio fueron 120 historias clínicas. Se obtuvo como resultado, con el coeficiente de correlación de Pearson, que los niveles de urea y creatinina no están relacionados a los dosajes de ácido valproico, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital; sin embargo, en mujeres si hubo una correlación significativa inversa, especialmente en la administración de fenitoína; de igual forma, en pacientes de 18 a 32 años de edad con tratamiento de fenitoína presentaron una relación significativa inversa con los niveles de urea; el 35% pacientes con tratamiento de fenitoína y que no trabajan se evidenció una correlación significativa inversa; en cambio, el 26% de pacientes con tratamiento de carbamazepina que si desempeñan un oficio presentaron una correlación significativa inversa con los niveles de creatinina; finalmente, en el grupo de pacientes con 12 a 26 años de tratamiento farmacológico, se evidenció una relación muy significativa directa entre los niveles de urea y el ácido valproico.

*Palabras clave:* Epilepsia, fenitoína, ácido valproico, creatinina, urea.

## ABSTRACT

The objective of this study was to determine the relationship between serum levels of the renal profile and the dosage of classic antiepileptic drugs (FAE) in patients with epilepsy treated at the National Institute of Neurological Sciences, January 2019 - February 2020. A descriptive design was obtained. correlational, cross-sectional, retrospective and observational. The reaction between the renal profile (urea and creatinine) and the plasma levels of classic antiepileptic drugs (FAEs) (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine, Valproic Acid) was evaluated by reviewing the medical records of patients with epilepsy seen in outpatient clinics of the Institute. National of Neurological Sciences. The one demonstrated was of a simple random type for a finite population. The instrument used was the data collection form based on the indicators of the study variables. The study units were 120 medical records. It was obtained as a result, with the Pearson transmission coefficient, that the urea and creatinine levels are not related to the doses of valproic acid, phenytoin, carbamazepine and phenobarbital; however, in women there was a significant inverse connection, especially in the administration of phenytoin; Similarly, in patients 18 to 32 years of age with phenytoin treatment, a significant inverse relationship with urea levels appeared; 35% of patients with phenytoin treatment and who do not work show a significant inverse consequence; On the other hand, 26% of patients with carbamazepine treatment who did have a job produced a significant inverse production with creatinine levels; Finally, in the group of patients with 12 to 26 years of pharmacological treatment, a highly significant direct relationship was found between urea levels and valproic acid.

*Keywords:* Epilepsy, phenytoin, valproic acid, creatinine, urea.

## I. INTRODUCCIÓN

El perfil renal comprende una serie de pruebas de diagnóstico de laboratorio que determina los niveles de sustancias en la sangre que están asociadas con la función renal, también se le conoce como análisis del funcionamiento renal, el cual es realizado cuando se sospecha de un problema en el riñón o como parte de un chequeo de salud general, por cuanto la función renal puede afectar a la salud de todo el organismo.

La detección inicial del daño renal se basa en el análisis de concentración de urea, creatinina, microalbuminuria, proteinuria en orina de 24 horas, el aumento de dichos analitos proporcionase una orientación del fallo del riñón, entre mayor sea la concentración de estos analitos se demuestra la alteración funcional de este órgano.

La epilepsia es un trastorno neurológico caracterizado por una consistente predisposición para generar crisis epilépticas con consecuencias neurobiológicas, psicológicas, cognitivas y sociales en el paciente aquejado por esta afección (Moshé et al, 2014; Devinsky et al., 2018) y que requiere un monitoreo de la función renal de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico, el cual se administrara por un tiempo importante.

La primera línea de tratamiento en epilepsia está dada por el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs), de los cuales más de 20 han sido aprobados por la Food and Drug Administración (FDA) americana y la europea Medicines Agency (EMA). No obstante, al margen de la disponibilidad de los numerosos FAEs, aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia es refractario al uso de dichos FAEs, por lo que la cirugía de epilepsia representa un tratamiento opcional posterior a dichos pacientes. (Devinsky et al., 2018)

Aunque la epilepsia puede ser tratada exitosamente en el 70 a 80% de los casos, la brecha terapéutica es enorme, ya que el 60 a 90% de los pacientes que viven en países en vías de desarrollo no reciben tratamiento apropiado, ya sea porque los FAEs son inaccesibles o son demasiado costosos (Moshé et al., 2014). Es importante enfatizar que la presencia de epilepsia

se eleva en los niños portadores de retraso mental, parálisis cerebral, autismo, alteraciones psiquiátricas o de comportamiento (Organización Mundial de la Salud, 2019).

El beneficio social de este estudio radica en la posibilidad de encontrar patrones de correlación entre el dosaje de FAEs y los niveles plasmáticos del perfil renal (urea y creatinina) que condicionen un actuar terapéutico diferenciado en el médico tratante y la salvaguarda potencial de la salud del paciente con epilepsia ante escenarios de daño inminente o riesgo posible (toxicidad farmacológica y/o funcionamiento renal alterado).

Este trabajo tiene como objetivo determinar la relación del perfil renal mediante los análisis de urea, creatinina y el dosaje de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos clásicos como ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, de los pacientes usuarios con epilepsia, según los valores altos, normales o bajos y determinar si dicho perfil se encuentra afectado mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes con epilepsia atendidos en el INCN durante el periodo enero 2019 – febrero 2020, pues ello derivara en información relevante para el médico tratante para una mejor atención a los pacientes que son atendidos en el INCN.

### **1.1 Descripción y Formulación del Problema**

La epilepsia es un problema de salud pública que afecta a más de 70 millones de personas en el mundo (Sharma and Kwan, 2019; García – Martín y Castro – Serrano, 2018) y constituye la entidad neurológica seria crónica más común en todo el orbe (Moshé et al., 2014).

La prevalencia promedio de epilepsia es de 1% en todo el mundo, siendo menor a países desarrollados (0.6%) y mayor en países en vías de desarrollo (2 a 3%) (Loscher et al., 2013; García – Martín y Serrano – Castro, 2018). En el Perú, un estudio realizado en Ayacucho (Gonzales et al., 2015; García – Martín y Serrano – Castro, 2018) evidenció una prevalencia para inmigrantes a zonas urbanas de 2.21% de epilepsia activa, y de 0.51% para oriundos de Lima. Estos hallazgos, observados en países de ingresos económicos bajos y medios, son en

parte explicados por la mayor frecuencia de accidentes de tránsito, lesiones neonatales y enfermedades neuro – infecciosas (tal como la neurocisticercosis) que pueden provocar epilepsia (Devinsky et al., 2018).

La epilepsia se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Estudios múltiples muestran que las personas con epilepsia son más susceptibles a dislocación de miembros, fracturas, caídas, quemaduras, lesiones intracraneales, y otras muy diversas (Sharma et al, 2019). A largo plazo, los individuos con epilepsia de reciente inicio parecen desarrollar mayores tasas de trastornos psiquiátricos, principalmente demencia y alteraciones del ánimo, tumores del sistema nervioso central (SNC), enfermedades cardíacas isquémicas y afecciones cerebro – vasculares. La tasa de mortalidad estandarizada es más de 3 veces que la observada en la población general (Sharma et al., 2019).

Aunque la epilepsia puede ser tratada exitosamente en el 70 a 80% de los casos, la brecha terapéutica es enorme, ya que el 60 a 90% de los pacientes que viven en países en vías de desarrollo no reciben tratamiento apropiado, ya sea porque los FAEs son inaccesibles o son demasiado costosos (Moshé et al., 2014). Es importante enfatizar que la presencia de epilepsia se eleva en los niños portadores de retraso mental, parálisis cerebral, autismo, alteraciones psiquiátricas o de comportamiento (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Dentro de las diez primeras causas de morbilidad registradas en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante los últimos 7 años (2013 – 2019), la epilepsia y síndromes epilépticos relacionados ocupan el primer lugar de motivo de consulta ambulatoria (atención por consultorios externos) en esta institución, siendo el INCN, además, el principal centro de referencia neurológica de todo el país (Instituto Nacional de ciencias Neurológicas, 2012).

Por otra parte, el riñón recibe el 25% del gasto cardíaco y a la vez filtra grandes cantidades de plasma. En cuanto a la capacidad de filtrado y su actividad metabólica hacen del riñón un órgano sensible. Los diversos componentes de la estructura renal como los

glomérulos, túbulos, intersticio o vasos son los que están expuestos a recibir las concentraciones de los medicamentos y sus metabolitos circulantes, mucho más en pacientes que utilizan diaria y crónicamente FAEs (años) como lo hacen los pacientes con epilepsia. (Lujan, 2015)

El perfil renal permite llevar a cabo un conjunto de exámenes necesarios para evaluar la función renal, se miden los niveles de las distintas sustancias en la sangre (urea, creatinina, además incluye depuración de creatinina, proteinuria), (Rioja, 2012). Por ello se hace necesario desarrollar un estudio que permita conocer el comportamiento renal de los pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en el INCN.

Es de interés investigar el perfil renal de pacientes con epilepsia usuarios de Fármacos Antiepilépticos clásicos (Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina y Ácido Valproico), pues ello derivará en información relevante para el médico tratante para una mejor atención de los pacientes que son atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas y, a su vez, permitirá conocer a los Tecnólogos Médicos de laboratorio si el perfil renal de los pacientes se altera según las concentraciones plasmáticas (dosaje) de los FAEs clásicos utilizados.

### **Problema General.**

¿Cuál es la relación de los niveles del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia, (FAEs), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo enero 2019 - febrero 2020?

### **Problemas Específicos.**

¿Cuál es la relación de los niveles del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia, según factores demográficos (sexo, edad, ocupación), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo enero 2019 - febrero 2020?

¿Cuál es la relación de los niveles del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos

(FAEs) en pacientes con epilepsia, según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia, tipo de crisis epilépticas), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo enero 2019- febrero 2020?

## **1.2 Antecedentes**

### **Antecedentes Internacionales**

Hamed-Rageh et al. (2018) en su estudio “Disfunciones o lesiones renales en pacientes adultos con epilepsia tratados con carbamazepina o Valproato” en Inglaterra, el estudio tuvo como objetivo determinar la función renal en pacientes adultos con epilepsia tratados con ácido valproico y carbamazepina. El estudio incluyó a 60 pacientes, con edad promedio de 34, tratados con ácido valproico 24 pacientes y con carbamazepina 36 pacientes, con una duración promedio del tratamiento de 6 años. Los exámenes del laboratorio fueron creatinina sérica, creatinina urinaria, depuración de creatinina y marcadores de lesión renal. Los resultados fueron niveles altos de creatinina sérica y el marcador de la lesión renal ( $r = 0,324$ ,  $p = 0,001$ ); en cambio, la depuración de creatinina los niveles fueron bajos. La terapia con ácido valproico y carbamazepina están asociadas a lesiones renales.

Koga-Kimata et al. (2017) en su investigación titulada “Factores de riesgo para disfunción tubular renal inducida por Valproato de sodio en Japón”, evidenció que 17 de 84 pacientes que fueron tratados con valproato de sodio, manifestaron disfunción tubular renal inducida debido a niveles bajos de fósforo sérico, ácido úrico, creatinina sérica y microalbuminuria en orina (BMG), creatinina en orina superiores a 219.2 mg/dl, de los cuales, estos pacientes tienen mayor probabilidad a quedarse en cama, recibir alimentación enteral por sonda, tomar más fármacos antiepilépticos clásicos, así como niveles más bajos de carnitina, ácido úrico y fósforo libre.

Orozco-Quintero et al. (2017) según su investigación titulada “perfil clínico y sociodemográfico de la epilepsia en adultos de un centro de referencia de Colombia” cuyo

objetivo de su estudio fue evidenciar que la comorbilidad psiquiátrica, el deterioro cognitivo, las reacciones desfavorables a los antiepilépticos y la farmacorresistencia, son usuales entre los pacientes con tratamiento de epilepsia, el método de estudio fue de tipo transversal con lo cual se espera que este estudio sirva como soporte para que se obtenga una reglamentación en salud más integral y que optimice la calidad de vida de los pacientes considerando las variables que influyen en la enfermedad.

Cotúa-Morales et al. (2017) en Mérida Venezuela, en su estudio “Determinación del nivel de dosis del ácido valproico e influencia de los fármacos inductores y no inductores enzimáticos”, su estudio fue experimental, observacional, prospectivo de corte transversal, en 88 pacientes, de los cuales 42 fueron hombres y 46 fueron mujeres cuyas edades fluctuaban entre 16 a 68 años, todos ellos padecían de convulsiones, los resultados con ácido valproico fueron mayores en cuanto a la concentración plasmática de 64,94 mg/l, en cambio la combinación de ácido valproico con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, los resultados de concentraciones plasmáticas fueron menores.

Eras (2013) según su estudio “perfil renal como indicativo precoz de la alteración de la función renal en adultos de 40 a 70 años de la parroquia Gualele” en Loja, Ecuador, el objetivo de su investigación fue medir los niveles de urea y creatinina, así como identificar la proteinuria mediante el examen de uroanálisis y finalmente relacionar los niveles del perfil renal con la edad y sexo, el método que utilizó fue un estudio descriptivo de corte transversal, la muestra fue de 125 pacientes, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, el resultado que obtuvo fue que el 13% de la población evidenció niveles elevados de los exámenes de urea y creatinina, correspondiendo al sexo femenino con el 56% y al grupo de edad mayor a 64 con 43%, pero los rangos de la proteinuria de esta misma población están dentro de los valores normales.

Watanabe-Yoshikawa et al. (2005) en Japón, en su investigación el “Síndrome de

Fanconi renal secundario causado por terapia con ácido valproico”, en Niigata, fue determinar a pacientes con síndrome de Fanconi con varios fármacos anticonvulsivos, además tenían hipofosfatemia e hiperuricemia en todos los pacientes, la proteinuria leve, el aumento de la excreción de  $\beta$ 2-microglobulina urinaria y la hiperaminoaciduria. Los resultados fueron que todos los pacientes se recuperaron del síndrome de Fanconi después de la detención de la terapia con ácido valproico sin ninguna secuela renal a largo plazo, Las concentraciones séricas de fosfato y ácido úrico y los niveles urinarios de  $\beta$ 2MG además de los electrolitos séricos y el análisis de orina deben examinarse regularmente en pacientes que reciben terapia con ácido valproico,

Verroti-Agostinelli et al. (2005) en Italia, en su investigación “Función tubular renal en pacientes que reciben terapia anticonvulsiva un estudio a largo plazo”, su objetivo fue evaluar la función renal tubular en 58 pacientes epilépticos, cuyas medidas fueron tomadas antes del comienzo de la terapia luego a los 6 meses, 1 año y 2 años de la terapia que se someten a monoterapia con valproato de sodio, carbamazepina y fenobarbital. Los resultados fueron que los pacientes tratados con ácido valproico y carbamazepina, puede existir un deterioro de la función tubular, mientras que fenobarbital no causa ningún cambio significativo.

### **Antecedentes Nacionales**

Juárez-Gasha et al. (2008) en su estudio “Características de las crisis epilépticas en niños con insuficiencia renal crónica terminal” en Lima-Perú, cuyo objetivo fue describir la frecuencia y características de las crisis epilépticas en niños con insuficiencia renal crónica terminal, investigación retrospectiva, como resultado determinó que la frecuencia de crisis epilépticas en los niños con diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal el cual es menor que la descrita en la literatura revisada.

### **1.3 Objetivos**

- **Objetivo General.**

- Determinar la relación de los niveles séricos del perfil renal y el dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

- **Objetivos Específicos.**

- Identificar la relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral) atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.
- Identificar la relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia, tipo de crisis epiléptica) atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

#### **1.4 Justificación**

Siendo el primer trabajo que se realiza en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de esta característica, nos dará referencias valiosas y relevantes en cuanto al comportamiento y variabilidad de niveles del perfil renal y el dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), que son referentes para la toma de decisiones en el tratamiento posterior por parte de los profesionales de salud. Son escasos los estudios que se han realizado en nuestro medio de la evaluación del perfil renal y la concentración de los niveles séricos del Ácido Valproico, carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital, de los posibles efectos nefrotóxicos por la administración oral de FAEs, en los pacientes atendidos en el INCN. Se propone una alternativa metodológica para futuros trabajos de investigación en este campo y al mismo promover el interés de otros investigadores relacionados al tratamiento de los FAEs en pacientes con epilepsia.

Las personas con enfermedades crónicas como la epilepsia requieren tratamiento

continuo y por tiempo prolongado, obedeciendo a un tratamiento que contempla el uso de uno o más FAEs, lo cual permite una mejora en su calidad de vida. Por los efectos secundarios requiere un seguimiento y monitoreo regular que nos posibilite controlar los niveles bioquímicos de los FAEs y saber cuáles son los niveles basales para cada paciente. Esta información es relevante para tomar decisiones y mejorar el manejo terapéutico.

Asimismo, esta investigación será de suma importancia en el laboratorio clínico para los profesionales tecnólogos médicos como referencia, y de gran ayuda en la detección, diagnóstico y seguimiento de diferentes patologías, ayudando a mejorar la condición de vida del individuo. Por esta razón que el profesional tecnólogo médico debe conocer el uso, implicancias clínicas e interpretación correcta de los exámenes de laboratorio para poder orientar y educar, si cabe, a los pacientes.

El beneficio social de este estudio radica en la posibilidad de encontrar patrones de correlación entre el dosaje de FAEs y los niveles plasmáticos del perfil renal (urea y creatinina) que condicionen un actuar terapéutico diferenciado en el médico tratante y la salvaguarda potencial de la salud del paciente con epilepsia ante escenarios de daño inminente o riesgo posible (toxicidad farmacológica y/o funcionamiento renal alterado).

### **1.5 Hipótesis**

Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje con fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

#### **Hipótesis General.**

Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje con fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

#### **Hipótesis Específicos.**

Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores demográficos (sexo, edad, ocupación) atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia, tipo de crisis epilépticas), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Bases teóricas sobre el tema

#### 2.1.1 El Riñón

El riñón de los humanos es un órgano complejo que cumple una función esencial, que consiste en filtrar los productos residuales que provienen de la sangre y a su vez producen la orina. Así mismo, los dos riñones juntos cumplen varias funciones fundamentales, como es el equilibrio ácido base, el mantenimiento de la homeostasia, la regulación de la presión osmótica y la regulación de la presión arterial; estos órganos son vitales y reciben un 25% del gasto cardíaco total renal, lo cual muestra una elevada exposición a toxinas exógenas y endógenas. (George, 2005)

#### 2.1.2 Funciones del Riñón

Los riñones son los encargados de la expulsión de los productos de desecho del metabolismo que ya no necesita el organismo. Estos productos de desecho son la urea que viene del metabolismo de los aminoácidos, la creatinina muscular, el ácido úrico de los ácidos nucleicos, los productos finales del metabolismo de la hemoglobina (como es la bilirrubina) y los metabolitos de varias hormonas. Dichos productos deben ser eliminados del cuerpo tan rápidamente como se originan. Los riñones también eliminan la mayoría de las toxinas y otras sustancias extrañas que el cuerpo produce o ingiere, como los pesticidas, los fármacos.

- Regulación de la composición iónica de la sangre. Los riñones ayudan a regular los niveles plasmáticos de diversos iones, en especial sodio, potasio, calcio, cloruro y fosfato.
- Regulación del pH sanguíneo. Los riñones excretan una cantidad variable de iones hidrógeno hacia la orina y conservan los iones bicarbonato que son importantes para amortiguar la sangre.
- Regulación del volumen plasmático. Los riñones regulan el volumen plasmático

conservando o eliminando agua en la orina.

- Regulación de la presión arterial. Los riñones intervienen en la regulación de la presión arterial a largo plazo al excretar cantidades variables de sodio y agua, a corto plazo de la presión arterial mediante la secreción de la enzima renina.
- Mantenimiento de la osmolaridad sanguínea. Regulando por separado la pérdida de agua y la pérdida de solutos en la orina, los riñones mantienen la osmolaridad sanguínea relativamente constante alrededor de los 300 miliosmoles por litro (mOsm/L)
- Producción y secreción de hormonas. Los riñones actúan en la regulación renal como la renina, angiotensina II y prostaglandinas, y en la regulación del balance de calcio, fósforo y del metabolismo óseo la forma más activa de la vitamina D produciendo calcitriol que ayuda a regular la homeostasis del calcio, y la eritropoyetina que estimula la producción de glóbulos rojos.
- Regulación de la concentración de glucosa sanguínea. El hígado y los riñones pueden usar el aminoácido glutamina para la gluconeogénesis, la síntesis de nuevas moléculas glucosa, y luego expulsar glucosa a la sangre para conservar los niveles normales.
- También mantiene el volumen de líquidos, la osmolaridad, las concentraciones de electrolitos y el control del equilibrio ácido-base del organismo, a través de la variación urinaria de agua e iones, como el sodio, el potasio, el cloro, el calcio, el magnesio y el fosfato.
- Excreción de productos finales del metabolismo, como la urea, el ácido úrico, los fosfatos y los sulfatos. También expulsa sustancias extrañas y tóxicas, como drogas y medicamentos.

### 2.1.3 Formación de la orina

Para la formación de la orina, intervienen tres procesos fisiológicos, como la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular:

- La filtración glomerular es un proceso pasivo provisto por la presión sanguínea del glomérulo, la composición del filtrado glomerular tiene una gran semejanza al plasma sanguíneo que se diferencia por no contener proteínas y otros elementos grandes por el tamaño y peso molecular.
- La reabsorción tubular es un proceso activo donde reabsorbe agua, glucosa, electrolitos, que son importantes en el sistema circulatorio, por ello de los 125 ml de filtración glomerular solo 1 ml es expulsado por la orina y 124 ml son reabsorbidos.
- La secreción tubular es un proceso contrario a la reabsorción tubular, es esencial para eliminar selectivamente toda sustancia tóxica de la sangre que puedan dañar al cuerpo. (Bazan y Ruiz, 2018).

### 2.1.4 Medicamentos Nefrotóxicos.

La nefrotoxicidad es la toxicidad ejercida sobre los riñones, órganos cuya integridad funcional es esencial para el mantenimiento del homeostasis corporal de los seres humanos, debido a que los riñones cumplen una función significativa en la excreción de los desechos de los metabólicos, la regulación del volumen de líquido extracelular, la composición de electrolitos y el equilibrio ácido base.

Según la Consejería de Salud de la Región de Murcia (2010), el riñón es un órgano especialmente susceptible a la acción de determinados fármacos cuya administración puede llegar a producir una insuficiencia renal. Este efecto es muy importante ya que los riñones intervienen en la eliminación de los productos de desecho del metabolismo y en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, siendo la principal vía de expulsión de muchos fármacos y sus metabolitos. La nefrotoxicidad provocada por medicamentos es una causa muy común de

lesión aguda del riñón, siendo, en la mayoría de los casos, dosis dependiente, previsible y evitable. Por ello, es necesario que los clínicos mediten en una posible nefrotoxicidad de los fármacos que prescriben, especialmente cuando se encuentran ante pacientes de riesgo como edad avanzada, insuficiencia renal basal, deshidratación, diabetes, enfermedad cardiovascular, exposición a más de un fármaco nefrotóxico. En este caso es preciso conocer la función renal del paciente antes de la administración de cualquier fármaco que sea potencialmente nefrotóxico, considerando que en algunas situaciones clínicas como la deshidratación y la insuficiencia cardiaca pueden desarrollar el riesgo de toxicidad renal. Se controlará la aparición de nueva sintomatología desde el inicio del tratamiento, para descartar erupción cutánea, edema o hipotensión ortostática que puedan suponer en una nefrotoxicidad o en una disminución de la filtración glomerular estimada. Además, resulta conveniente disponer de información actualizada sobre las características farmacocinéticas de los nuevos fármacos que incluimos en nuestra práctica clínica, acogiendo, siempre que sea posible, medidas preventivas para el paciente. Para las medidas preventivas monitorizar la actividad renal del paciente, especialmente con la determinación de los valores de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina, cuando se inicie un nuevo tratamiento con fármacos nefrotóxicos o se incremente la dosis de los mismos. Evitar el uso de combinaciones de fármacos nefrotóxicos.

En el caso de que esté justificado su uso se deberán tomar precauciones especiales para preservar la función renal. Por esta razón es de gran importancia que los clínicos que prescriban los medicamentos deben tener conocimiento de la nefrotoxicidad que puedan causar los fármacos y que pueden provocar lesiones renales causando diferentes patologías renales.

### **2.1.5 Perfil Renal**

El perfil renal comprende varias pruebas de diagnóstico de laboratorio que determina los valores de sustancias en sangre que están relacionadas con la función renal. También se conoce como análisis de sangre renal, se los realiza cuando se sospecha de haber algún

problema en el riñón o como parte de un chequeo de salud general ya que la función renal puede afectar a la salud de todo el organismo.

En el laboratorio clínico, los niveles del perfil renal se realizan mediante las muestras de sangre y de orina, para determinar el funcionamiento renal.

### **2.1.6 Función Renal**

Se llama función renal al trabajo de los riñones en un 100% si ambos están saludables, siendo esta proporción más de la necesaria, la cual la persona se mantiene sana con un 50% de su función renal. De ahí que se puede vivir con un solo riñón y, por eso hay personas que donan uno de sus órganos o incluso hay personas que nacen con solo uno.

### **2.1.7 Trastornos de la función renal**

**2.1.7.1 Glomérulo nefritis aguda.** Es la inflamación autoinmune del glomérulo, a menudo después de la infección por estreptococos, produce destrucción de los glomérulos que lleva a la hematuria, proteinuria, edema, menor filtración glomerular e hipertensión. (Bazan y Ruiz, 2018).

**2.1.7.2 Insuficiencia renal aguda (IRA) n4.** La insuficiencia renal aguda viene hacer la pérdida de la función renal en hora o días reflejada en la caída de la filtración glomerular. (Dvorkin et al., 2010). La insuficiencia renal aguda también es caracterizada por una función violenta de la función renal lo que conlleva a un acumulado de agua, alteraciones en el equilibrio electrolítico y ácido básico. (León y Ponce, 1991)

La retención de productos nitrogenados como la urea y creatinina, permiten explicar que cuando se lesionan en forma aguda se presenta el síndrome de insuficiencia aguda. (Torres y Arribas, 2000)

**2.1.7.3 Insuficiencia Renal Crónica (IRC).** Es una causa que muestra un tejido renal con disminución calmoso y desarrollado de la filtración glomerular, donde se muestra la pérdida de la capacidad de las nefronas funcionantes, con tendencia a gravarse y hacer

irreversible; la insuficiencia renal crónica avanza hasta la uremia terminal y si no hay tratamiento con diálisis o trasplante dará lugar a la muerte del paciente. (Bazan y Ruiz, 2018)

#### **2.1.7.4 Pruebas que permiten evaluar el daño renal**

- Determinación Creatinina sérica
- Determinación de urea sérica
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas
- Prueba de microalbuminuria
- Prueba de Proteínas en orina de 24 horas.

**2.1.7.5 Desechos Nitrogenados.** Entre los desechos metabólicos más tóxicos están los compuestos que contienen nitrógeno, a los que se denomina desechos nitrogenados. El 50% de este material corresponde a la urea, un producto del catabolismo de proteínas, las cuales se hidrolizan en aminoácidos, y luego se retira el grupo-NH<sub>2</sub> de cada aminoácido, este último forma amoniaco, lo cual es muy toxico, pero el hígado lo convierte con rapidez en urea. El nivel de desechos nitrogenados en la sangre suele expresarse como nitrógeno ureico (BUN).

#### **2.1.8 Urea**

Sustancia que constituye el producto final y primordial del metabolismo proteico en el ser humano, este se sintetiza en el hígado en el ciclo de la urea a partir del amoniaco procedente de la desaminación de los aminoácidos. La excreción de la urea tiene lugar especialmente en los riñones, también se liberan cantidades mínima a través de la transpiración. La degradación de la urea resulta de la acción bacteriana en los intestinos, es completamente toxica en la sangre circulante en una concentración por encima de 20-40mg/dl, este nivel acrecienta en caso de insuficiencia renal, frecuentemente se habla de uremia en situaciones cuando la falla de la función renal imposibilita la excreción del metabolito.

(Morell): Indica que el ciclo de la urea es un conjunto de seis reacciones metabólicas enfocadas a la eliminación del excedente de amonio que se forma en la degradación de los

aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Fundamentalmente, dos átomos de nitrógeno (uno procedente del carbamilo fosfato y otro del aspartato) y un carbono procedente del bicarbonato dan lugar a una molécula de urea en cada vuelta del ciclo.

Mediante el ciclo de la urea se elabora además la biosíntesis y degradación de arginina. El hígado es el único órgano en donde la ureagénesis es completa, y cuantitativamente significativa.

El producto final del metabolismo de los aminoácidos es la urea, esta es transportada por la circulación hasta el riñón para su excreción. En un adulto normal con una dieta ecuánime elimina alrededor de 25-35g de urea diarios, por la cual concierne al 90% del nitrógeno total excretado por esta vía. (Brandan y Aispuru, 2014)

**2.1.8.1 Significado Clínico.** La urea forma la fracción de nitrógeno no proteico más elemental en la mayoría de los líquidos biológicos. En el hombre es el principal producto final del metabolismo proteico, Se produce en el hígado y es excretada por la orina a través de los riñones.

**2.1.8.2 Urea alto.** los valores de urea por encima de lo normal se le conoce como uremia, es un síndrome clínico secundario a una posible disfunción renal, generalmente afecta al hígado que se encarga de procesar las proteínas y a los riñones (que deben filtrar el producto de desecho final), en caso de no tener tratamiento puede causar la muerte al paciente).

**2.1.8.3 Urea bajo.** Los niveles de urea esta es bajos, debido a la disminución de proteínas en el régimen alimenticio, en el embarazo, desnutrición, baja absorción del intestino por la falla de capacidad del hígado para metabolizar la proteína, como en la insuficiencia hepática. Un aumento de los niveles de urea se demuestra como una posible disfunción renal. La reabsorción renal de urea es mayor cuando el flujo es lento y menor cuando aumenta la diuresis. Los niveles séricos de urea están asociados con la dieta y el metabolismo proteico.

## Fundamentos del método

Según Roche, Ureac,2012 expresa lo siguiente: Test cinético con ureasa y glutamato deshidrogenasa. La urea es hidrolizada por la ureasa a amonio y carbonato.

ureasa



En una segunda reacción, el 2-oxoglutarato reacciona con amonio en presencia del glutamato deshidrogenasa (GLDH) y la coenzima NADH para producir L-glutamato. En esta reacción, por cada mol de urea hidrolizada se oxidan dos moles de NADH a NAD<sup>+</sup>.



La tasa de reducción de la concentración de NADH es directamente proporcional a la concentración de urea en la muestra y se mide fotométricamente.

### Información del Sistema

- Analizadores cobas c 311:
- Reactivo. UREAL: (suero o plasma)
- Tiempo de reacción: 4, suero o plasma

**Muestra.** Para el examen de urea se requiere de suero o plasma que tenga heparina de litio y EDTA dipotásico. No utilizar heparina de amonio, tampoco sangre que contenga oxalato de amonio.

No se debe emplear plasma o suero que contenga fluoruro, pues esta sal inactiva la enzima.

**Uso Previsto.** Test in vitro para la determinación cuantitativa de la urea y del nitrógeno ureico en suero, plasma y orina de humanos.

**Características.** La urea es el primordial producto terminal del metabolismo del nitrógeno proteico. Se sintetiza en el hígado en el ciclo de la urea a partir del amoníaco derivado de la desaminación de los aminoácidos. La excreción de la urea tiene lugar especialmente en los riñones, si bien también se liberan cantidades mínimas a través de la transpiración. Su degradación resulta de la acción bacteriana en los intestinos.

La determinación del nitrógeno de urea en sangre es el análisis más utilizado para el tamizaje de la función renal. Su manejo mixto con la determinación de la creatinina sérica favorece al diagnóstico diferencial de los tres tipos de azoemia.

Se observan niveles aumentados del nitrógeno ureico en sangre en caso de perfusión renal, nefritis crónica, nefrosclerosis, necrosis tubular, glomerulonefritis y la obstrucción de las vías urinarias. También se notan aumentos pasajeros durante etapas de alta ingestión proteica. En presencia de hepatopatías, los niveles de urea son inadvertidos.

#### ***Conservación y estabilidad***

- Reactivo Ureal Sin abrir, a 2-8°C
- En uso y refrigerado en el analizador: hasta 8 semanas

#### **Obtención y preparación de las muestras**

- Utilizar exclusivamente tubos adecuados para recoger y preparar las muestras.
- Obtener Suero o Plasma tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico. No emplear la heparina de amonio.

#### **Estabilidad en suero o plasma:**

- 7 días a 15-25 °C
- 7 días a 2-8 °C
- Aplicación para suero y plasma 1 año (-15) -(-25) °C



**Linealidad.** La reacción es lineal hasta 2,50 g/l. Si las lecturas resultan muy altas para el aparato empleado pueden utilizarse 1,5 ml de cada Reactivo y 10 ul de muestra para obtener la linealidad mencionada.

Cuando la concentración de urea supera los 2,50 g/l o está por encima de la linealidad del aparato, puede diluirse la reacción final con el blanco. En estas condiciones es lineal hasta 5 g/l.

**Utilidad clínica:**

**Aumentado:** En la insuficiencia renal cuando el valor del filtrado glomerular se ha reducido 1/5 de lo normal; por destrucción del parénquima renal; tuberculosis renal; necrosis cortical; gota crónica; hiperparatiroidismo; síndrome de Reye, Alopurinol.

Se observa aun En una segunda reacción, el 2-oxoglutarato reacciona con amonio en presencia del glutamato deshidrogenasa (GLDH) y la coenzima NADH para producir L-glutamato. En esta reacción, por cada mol de urea hidrolizada se oxidan dos moles de NADH a NAD<sup>+</sup>.



La tasa de reducción de la concentración de NADH es directamente proporcional a la concentración de urea en la muestra y se mide fotométricamente.

Los resultados falso positivo por ingestión de compuestos mercuriales diuréticos, tiazídicos, kanamicina aminoácidos; Captopril; Aspirina; Cisplatino; Gentamicina; Neomicina; Hidroclorotiazida; Carbamazepina; entre otros; aumenta con la edad; alcalosis; hemólisis.

**Disminuido:** Prednisona; ácido ascórbico; Heparina; Amikacina; Fenotiazinas; Embarazo, ingesta inadecuada de proteínas; ingesta de agua; fumadores; cirrosis hepática; falla hepática; hepatitis tóxica; preeclampsia; eclampsia; síndrome nefrótico; enfermedad celíaca.

En el método de Chaney y Marbach, la urea presente en el suero es hidrolizada por la

ureasa en CO<sub>2</sub> y NH<sub>3</sub>. Este último reacciona luego con el fenol y el hipoclorito de sodio en medio alcalino y se produce un color azul de indofenol

**Valores de referencia:** Suero: 10 a 50 mg / 100 mL

**Creatinina.** Mera (2004) es el producto final del catabolismo de la creatina llamado también fosfocreatina, es un anhídrido de la creatina que se forma en los músculos por reacción directa e irreversible. La creatinina libre no se reutiliza en el metabolismo del cuerpo y por tanto funciona solamente como producto de excreción de la creatina. La creatinina se produce cada 24 horas en un volumen de aproximadamente de un 2% de creatina a creatinina.

La creatinina es un metabolito que se forma a partir de creatina, y se sintetiza en el musculo, donde la concentración de la creatinina es mayor en hombres que en las mujeres. La creatinincinasa (CK) cataliza a la creatina en ATP, esta es una molécula que tiene gran cantidad de energía que interviene en la mayoría de los procesos metabólicos. El 95% de este elemento se elimina por la orina a través y exclusivamente por filtración glomerular (FG) y el otro 5% restante por el túbulo distal. En la insuficiencia renal progresiva es evidente la retención de urea, creatinina y ácido úrico en sangre, los niveles aumentados de creatinina son indicativos de una enfermedad renal.

### **Información del Sistema**

Analizadores **cobas c 311:**

CREJ2: determinación cinética considerando el valor en blanco, método compensado, suero y plasma

Muestra. Suero, plasma tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico.

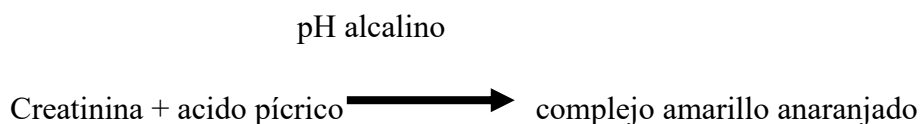
Uso previsto

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la creatinina en muestras de suero, plasma y orina humanos en los equipos cobas c 311 hitachi.

La determinación de la creatinina en suero o plasma es el examen más común para determinar la función renal.

**Fundamento.** Es una prueba cinética colorimétrica según ROCHE, Creatinine Jaffe, 2012. El método se fundamenta en lo siguiente. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. La tasa de formación de colorante es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra. La prueba emplea la determinación del blanco para minimizar la interferencia por bilirrubina.

Para la corrección de las reacciones inespecíficas por cromógenos, es decir no creatinina en suero y plasma, en el caso por ejemplo de las proteínas y cetonas, los resultados para suero o plasma se corrigen en  $-26 \mu\text{mol/L}$  o  $-0.3 \text{ mg/dl}$ .



La celeridad de esta reacción, bajo circunstancias controladas, es una medida de la concentración de creatinina de la muestra puesto que se comporta como una reacción cinética de primer orden para la creatinina. También, se ha confirmado que los cromógenos no creatinina que dificultan en la mayor parte de las técnicas convencionales, reaccionan dentro de los 30 segundos de iniciada la reacción. De manera que, entre los 30 segundos y los 5 minutos posteriores al inicio de la reacción, el aumento de color se debe únicamente a la creatinina

**Preparación de los reactivos.** ya vienen preparados, están listos para su uso.

Conservación y estabilidad **CREJ2**: se conserva entre  $15-25 \text{ }^\circ\text{C}$  sin abrirlo, su uso y refrigerado en el analizador la conservación es por 8 semanas

### **Preparación y obtención de las muestras**

se emplea únicamente tubos apropiados para almacenar y preparar las muestras, las muestras idóneas para su proceso es el suero sérico y el plasma tratado con heparina de litio y EDTA

dipotásico.

Estabilidad en <i>suero/plasma</i> :	7 días a 15-25 °C
	7 días a 2-8 °C
	3 meses a (-15) - (-25) °C

### Definición del test para el analizador cobas c 311

Tipo de test	Cinética A
Tiempo de reacción /	10 / 27-37 - 15-23
Puntos de cálculo	(STAT 4 / 12-19)
Longitud de onda	570/505 nm
Dirección de la reacción	Aumentada
Unidades	μmol/L (mg/dl, mmol/L)

### Reactivos de Trabajo

- **R1** Hidróxido de potasio:900mmol/L,  
fosfato:135mmol/LPH >13.5; conservante; estabilizador
- **R3** Acido pícrico: 38mmol/L; PH 6.5; tampón no reactivo(R2)

Pipeteo de reactivo Diluyente (H<sub>2</sub>O)

<b>R1</b>	<b>13 μL</b>	<b>77 μL</b>
<b>R3</b>	<b>17 μL</b>	<b>30 μL</b>

*Volúmenes de muestra*

*Muestra*

*Dilución de muestra*

		<b>Muestra</b>	Diluyente (NaCl)
Normal	10 μL	–	–
Disminuido	10 μL	20 μL	80 μL
Aumentado	10 μL	–	–

Valor Referencial: 0.5-1.4 mg/dl

**Significado Clínico.** La creatinina es un compuesto sumamente difusible, su eliminación del organismo es exclusivamente por filtración renal, para la determinación de la creatinina se requiere muestras de suero sérico y la determinación del examen de la depuración de creatinina endógena que constituyen parámetros importantes para el diagnóstico de las afecciones renales. los valores de referencia de cretina sérica es un indicador fundamental para monitorear el funcionamiento renal.

**Linealidad.** La reacción es lineal hasta 90 mg/l de creatinina; cuándo los valores son superiores se tiene que diluir la muestra 1:2 o 1:4 con solución salina y repetir la determinación. Corregir los cálculos multiplicando por el factor de dilución empleado.

**Límite de detección:** el mínimo cambio de concentración detectable es 4.5mg/l.

**Principios Generales.** Las muestras de plasma o suero sérico se diluyen con agua destilada, y las proteínas se precipitan con ácido tungstico. Se agrega a una parte del filtrado libre de proteínas, picrato alcalino con el cual, la creatinina forma un complejo de color rojo, luego la lectura de su concentración es mediante espectrofotómetro.

**Utilidad Clínica.** es importante tanto en el diagnóstico como en el pronóstico de las nefropatías, en las obstrucciones urinarias, así como también en las anurias secundarias a cálculos uretrales, que pueden producir aumentos de los niveles de creatinina reversibles luego de reparada la afección. La creatinina es un indicador importante y específico junto con otros parámetros para la determinación de la insuficiencia renal aguda o crónica.

**Aumentado.** Los niveles de creatinina esta aumentada en la insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, acromegalia y gigantismo activo, hipertiroidismo; por ácido ascórbico, metildopa, levadopa y fructosa que originan interferencia química por drogas que originan nefrotoxicidad por hemólisis.

**Disminuido:** Por embarazo, caquexia por reducción de la masa muscular.

**Creatinina en orina de 24 horas.** La prueba de clearance (Prueba de filtración glomerular) permite determinar el filtrado glomerular, mediante la depuración de sustancias de desecho que vienen desde la sangre; la depuración de creatinina, es el examen más usual en el laboratorio clínico. La creatinina es una sustancia endógena, producto de desecho del metabolismo muscular, se debe tener en cuenta que los resultados de esta prueba pueden no ser fiables si el paciente tiene una dieta rica en carne o sufre de enfermedades musculares

Fórmula para determinar la depuración de creatinina:

$$D. C. E. \text{ ml/ min} = \frac{\text{Cr O}}{\text{Cr S}} \times \frac{V}{T} \times \frac{1,73m^2}{AS}$$

Cr O = Concentración de creatinina en orina gr/24h.

Cr S = Concentración de creatinina en suero mg/dl.

V = Volumen de orina en ml.

T = Tiempo en minutos (1440).

1,73 m<sup>2</sup> = Superficie corporal estándar.

AS = Área de superficie corporal del paciente en m<sup>2</sup>

Valores referenciales: 94 - 140 ml/min.

**Tasa de Filtración Glomerular.** El examen de la tasa de filtración glomerular es una prueba que emplean los médicos para establecer con que eficacia los riñones están filtrando los residuos de desecho. En la rutina clínica diaria, el indicador más utilizado para conocerla la función renal es la determinación de la creatinina plasmática. La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina, por tal razón la creatinina depende directamente de la masa muscular. En tanto la edad, el sexo y el peso son factores fisiológicos que tienden a alterar las concentraciones de niveles de la creatinina sérica. la creatina como se ha mencionado se elimina principalmente por filtración glomerular y la depuración de creatina es un excelente índice para determinar de la tasa de filtración glomerular.

Para la tasa de filtración glomerular se expresa la cantidad del plasma filtrado por el

glomérulo por la unidad de tiempo. Se menciona en cuanto al flujo renal es aproximadamente, 1 l/min, que el plasma es el 60% de la sangre y que la fracción filtrada es el 20%, por lo tanto, la tasa de filtración glomerular normal es de 120/ml1.73m<sup>2</sup>. Para su estudio de la tasa de filtración glomerular o la depuración de creatinina se han planteado diferentes fórmulas para evaluación obteniendo básicamente los niveles de resultados de creatinina en sangre. La fórmula más manejada es la propuesta por Crockford y Gaul.

$$\text{TFG} = 140 - \text{edad(años)} \times \text{peso(kg)}^{-0.72} \times \text{creatinina sérica (Cr)} \times 0.85 \text{ (mujeres)}$$

**Proteinuria.** Es la presencia de proteínas en la orina, es el indicador muy importante y más sensible en las enfermedades renales. Para su determinación colorimétrica suministra un índice cualitativo de la presencia de albumina. En el examen se observará la precipitación con ácido sulfosalicílico en la que no solo detecta la presencia de albumina sino también de otras proteínas. Cuando se evidencia cualitativamente presencia de proteinuria, debe ser continuado con los procedimientos para la determinación cuantitativa de la excreción de proteínas recolectando la orina de 24 horas. Una excreción diaria de mayor de 150 mg/dl se considera anormal. En tanto una excreción mayor de 3 gr por día generalmente indica patología glomerular.

**Equipo cobas c 311.** El cobas c 311 es un equipo fotómetro multicanal, donde se procesa las pruebas bioquímicas, inmunoanálisis y electrolitos para determinar los niveles y concentraciones de los analitos realizados en la rutina del laboratorio clínico. Tiene un sistema de pipeteo único, realiza cerca de 600 a 1000 test por hora. En cuanto a los reactivos que utiliza son en cassette los mismos que vienen con un código de barras, lo que proporciona ventaja al momento de ser cambiados sin necesidad de interrumpir el trabajo. La conservación del cassette es entre 8 a 12°C; además consta de un agitador ultrasonido que optimiza la calidad analítica.

**Control de calidad.** Lo más importante en el laboratorio clínico es donde permitirá determinar si existe margen de error en nuestros resultados informados, el control de calidad permite brindar al usuario resultados de calidad, es decir precisos, confiables y reproducibles proporcionando una atención de calidad y adecuada al paciente.

**Control de Calidad Externo.** El control de calidad externo comprende los procesos de los controles de todos los analitos bioquímicos que se tiene en el laboratorio clínico lo cual dichos resultados serán evaluados por otro laboratorio clínico de otra institución que se realiza cada tres meses, para ello existe el programa de evaluación externa de calidad dentro de este programa los laboratorios clínicos, en la evaluación de calidad externa se evalúa uno o varios analitos, sin conocer sus valores, fundamentos, metodologías y que luego nos permitirá la comparación de los resultados obtenidos con el valor real emitidos por la institución evaluadora en un informe final sobre la calidad de los resultados. El control de calidad externo detecta el error sistemático.

**Control de Calidad Interno.** El control de calidad interno proporciona la aceptación o rechazo de los analitos procesados. todo laboratorio debe crear sus propias estadísticas a manera de control de calidad, generalmente se utiliza la gráfica de Levey Jennings o desviación estándar. En un modelo de control de calidad interno se relaciona a los factores que producen la variabilidad de los resultados de cada analito, en estos factores se encuentran las especificaciones de cada analito mismas que pertenecen a un sistema estable que viene hacer el método analítico que se basa en la imprecisión, inexactitud o desvió y un sistema inestable que viene hacer el procedimiento de control de calidad que detecta el error aleatorio y sistemático que es causado porque un resultado sobrepasó el límite de referencia. El uso de gráficos posibilita el cálculo de las reglas control que se emplean en las corridas diarias.

## **Fármacos antiepilépticos (FAEs)**

Llamados también fármacos anticonvulsivantes, conocidos también como antiepilépticos, son sustancias propuestas a prevenir o disminuirla frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas y la severidad de las crisis epilépticas. Por los múltiples efectos adversos asociados a la farmacocinética o farmacodinamia de los fármacos anticonvulsivantes clásicos como las reacciones idiosincráticas o como también las reacciones contrarias agudas o crónicas que se presentan a nivel del sistema nervioso central, interacciones medicamentosas y su potencial teratogenicidad, que sean venido dando durante los últimos años y a su vez han entrado nuevos fármacos antiepilépticos clásicos para el tratamiento o monitoreo farmacológico de pacientes con diagnóstico de epilepsia y de las crisis epilépticas. Existen más de 30 fármacos antiepilépticos clásicos en el mundo aprobado por la administración de alimentos y medicamentos por sus siglas en inglés FDA, el primer antiepiléptico aprobado fue el Fenobarbital en 1912; sin embargo, más del 80% no tiene más de 20 años en el mercado internacional. Estos FAEs modernos (no clásicos) muestran una mayor tolerabilidad, sin mejoras notables en la eficacia respecto a los clásicos (Valproato, carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital). (Andes, 2016)

## **Monitoreo de Drogas Terapéuticas**

Llamadas también monitoreo de drogas terapéuticas por sus siglas en inglés TDM por las s Therapeutic drug monitoring, en química clínica estas drogas terapéuticas están enfocada para la determinación de la concentración del dosaje de medicamentos en sangre que se le administra al paciente con el fin de conocer si está llevando un tratamiento óptimo de su tratamiento que es muy relevante para los clínicos conocer las concentraciones de las drogas para el monitoreo y tratamiento.

En condiciones ideales el monitoreo y la realización de las concentraciones de los niveles basales de las drogas terapéuticas son específicas y de importancia clínica que suele

utilizarse con el tiempo para evaluar el cumplimiento de una dosis correcta, así como también los cambios fisiológicos en el transcurso de la enfermedad y mantener la dosificación óptima para los pacientes.

### **Epilepsia (NIVEL 5)**

La enfermedad de la epilepsia es un trastorno neurológico el cual afecta a más de 70 millones de pacientes en el mundo y se caracteriza por una predisposición recurrente a presentar crisis epilépticas en el tiempo con consecuencias neurobiológicas, psicológicas, cognitivas y sociales en el paciente (Moshé et al., 2014; Devinsky et al., 2018; Sharma and Kwan, 2019).

La crisis epiléptica (CE) constituye la forma de expresión de la epilepsia y se dividen en focales y generalizadas dependiendo de la región cerebral en donde se originan: focal cuando la crisis epiléptica surge en una o más regiones circunscritas del cerebro, y generalizada cuando la misma se inicia de manera difusa en ambos hemisferios cerebrales (Devinsky et al., 2018; Moshé et al., 2014). Las CE focales pueden tener preservación de conciencia o no, así como manifestación motora o no motora según la observación clínica. En cuanto a la relación de las CE generalizadas, éstas pueden ser, también, motoras o no motoras (ausencias). (Devinsky et al., 2018)

El tratamiento de la epilepsia se soporta primariamente en el uso de FAEs, los cuales pueden ser los fármacos antiepilépticos de primera generación fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico, como segunda generación son los fármacos antiepilépticos Lamotrigina, Oxcarbazepina, Topiramato, Levetiracetam, Gabapentina, Pregabalina) y tercera generación (Lacosamida, Eslicarbazepina, Perampanel, Brivaracetam) (Modificado de Loscher et al., 2013; Devinsky et al., 2018). La epilepsia puede ser tratada exitosamente en el 70 a 80% de los casos, pero la brecha terapéutica (vacíos en el tratamiento) sigue siendo enorme, principalmente en los países que se encuentran en vías de desarrollo, tal es el caso de Perú en donde el 60 a 90% de los pacientes no reciben tratamiento apropiado.

## **Fenitoína (NIVEL 5)**

Este fármaco antiepiléptico fue aprobado por la FDA a inicios de los años cincuenta, la droga terapéutica fenitoína ha sido uno de los primeros anticonvulsivos en no manifestar efectos sedantes. La Fenitoína es un fármaco antiepiléptico que se administra ampliamente en la práctica clínica en paciente neuro crítico para el monitoreo y el tratamiento de las crisis epilépticas de los pacientes con este diagnóstico, en lo que se refiere a su mecanismo de acción consiste en bloquear los canales de sodio, afectas sobre todo a las neuronas el cual hace que se aumente el metabolismo de la fenitoína.

### **Fundamento**

Esta prueba se fundamenta en una reacción de interacción cinética con las micropartículas en solución (KIMS). El anticuerpo anti fenitoína se fija de forma covalente a micropartículas, este derivado de la fenitoína a su vez se une a una macromolécula. La interacción cinética de las micropartículas en solución se estimula al unirse el conjugado de la fenitoína al anticuerpo que recubre las micropartículas y se inhibe por la fenitoína presente en la muestra. Por lo tanto, la fenitoína conjugada y la fenitoína presente en la muestra de suero compiten por fijarse al anticuerpo anti fenitoína que recubre las micropartículas. Finalmente, la interacción cinética de micropartículas resultante es indirectamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

**Preparación de los reactivos.** están listos para el ser usados

La conservación y estabilidad es estable de 2-8 °C si abrirlo

### **Obtención y preparación de las muestras**

Únicamente se ha analizado y considerado tomar las muestras para su procesamiento que sean tubos adecuados para la obtención de suero sérico y para la obtención de Plasma debe ser tratado con heparina de sodio o litio o EDTA di o tripotásico.

La estabilidad del reactivo en frasco tapado es de 4 días a una temperatura 2-8 ° o también

de 20-25 °C y de 1 a 2 meses a -20 °C.

### Definición del test en el analizador cobas c 311

Tipo de medición	2 puntos finales
Tiempo de reacción	10 / 10-49
Puntos de medición	
Longitud de onda	800/600 nm
Dirección de la reacción	Aumentando
Unidad	µg/mL

Pipeteo de reactivo Diluyente (H<sub>2</sub>O)

R1	93µL	–
R2	93µL	–

*Volúmenes de muestra*

*Muestra*

*Dilución de muestra*

		<i>Muestra</i>	Diluyente (NaCl)
<i>Normal</i>	<b>1.7 µL</b>	–	–
<i>Disminuido</i>	<b>1.7 µL</b>	–	–
<i>Aumentado</i>	<b>1.7 µL</b>	–	–

### Ácido valproico (NIVEL 5)

Es un fármaco antiepiléptico que fue aprobado por la FDA a finales de los años setenta, es un anticonvulsivo que se emplea principalmente en el tratamiento de convulsiones primarias y secundarias generalizadas, siendo también efectivo para tratar convulsiones de ausencia, se

metaboliza en el hígado, se excreta mediante la orina en un 4% más del 90% el ácido valproico en el torrente sanguíneo se encuentra ligado a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina.

El monitoreo de las concentraciones de ácido valproico durante el tratamiento es fundamental, la cual proporciona a los clínicos un indicador fiable para ajustar la posología.

Rango terapéutico de concentraciones plasmáticas: 50 – 100 µg/ml,

Determinación cuantitativa in vitro del ácido valproico en suero y plasma.

### **Fundamento**

La prueba del análisis cuantitativo del ácido valproico se fundamenta en una técnica enzimoinmunoanálisis homogéneo, que viene hacer la forma libre o ligada a proteínas en muestras de suero o plasma humanos, el fármaco que está presente en la muestra y el fármaco que está marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) ambos compiten por ocupar los puntos de fijación del anticuerpo. Durante la reacción la actividad de la enzima disminuye a medida que se va fijando al anticuerpo, lo que va a permitir medir la concentración del fármaco en función de la actividad enzimática. Por otro lado, la enzima activa convierte el nicotinamid adenina dinucleótido (NAD) en su forma oxidada a NADH en su forma reducida, lo que produce un cambio de absorbancia que puede medirse espectrofotométricamente. La glucosa-6 fosfato deshidrogenasa sérica endógena no interfiere porque la coenzima se relaciona únicamente con la enzima bacteriana llamada *Leuconostoc mesenteroide empleada* en el examen.

Conservación y estabilidad del reactivo sin abrirlo es de 2-8 °C

### **Obtención y preparación de las muestras**

Emplear exclusivamente tubos o recipientes adecuados para la obtención y preparación de las muestras en caso de que la muestra sea plasma los tubos deben ser tratados con heparina de litio, heparina de sodio o EDTA di y tripotásico.

Estabilidad: reactivo tapado, 2 días entre 20-25 °C  
 reactivo tapado, 7 días entre 4-8 °C  
 en reactivo tapado, 3 meses a -20 °C

Aplicación para suero y plasma

### Definición del test en el analizador cobas c 311

Tipo de medición 2 puntos finales  
 Tiempo de reacción 10 / 10-49  
 Puntos de medición  
 Longitud de onda 800/600 nm  
 Dirección de la reacción Aumentando  
 Unidad de medida  $\mu\text{g/mL}$

Pipeteo de reactivo

Diluyente (H<sub>2</sub>O)

R1	93 $\mu\text{L}$	–
R2	93 $\mu\text{L}$	–

Volúmenes de muestra

Muestra

Dilución de muestra

		Muestra	Diluyente (NaCl)
<i>Normal</i>	<i>1.7 <math>\mu\text{L}</math></i>	–	–
<i>Disminuido</i>	<i>1.7 <math>\mu\text{L}</math></i>	–	–
<i>Aumentado</i>	<i>1.7 <math>\mu\text{L}</math></i>	–	–

## **Carbamazepina (NIVEL 5)**

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico utilizado especialmente en el tratamiento de la neuralgia trigeminal como también en la epilepsia parcial de todo tipo, en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas y las convulsiones parciales simples y complejas.

### **Fundamento**

La prueba de Carbamazepina se fundamenta es una técnica inmunoanálisis homogénea de aglutinación de micropartículas. Se utiliza un sistema de dos reactivos destinados a la detección de la carbamazepina en suero. La interacción cinética de micropartículas (KIMS) se determina con analizadores automáticos. En esta reacción, el hapteno del fármaco biotinilado sirve de unión para el anticuerpo anti carbamazepina y las bolas de látex revestidas de estreptavidina. El hapteno fijado a látex y la carbamazepina libre de la muestra de suero reaccionan competitivamente con una cantidad limitada de anticuerpo específico anti carbamazepina. Finalmente, una disminución de la señal es la proporción de la cantidad de droga presente en la muestra.

Conservación y estabilidad es de 2-8°C, la obtención y preparación de las muestras es en suero o plasma.

Plasma tratado con EDTA di o tripotásico o heparina de sodio o litio.

En cuanto a su estabilidad: reactivo tapado por 2 días entre 20-25 °C

reactivo tapado por 7 días entre 2-8 °C

reactivo tapado por 4 semanas entre -20 °C

### **Definición de la prueba en el analizador cobas c 311**

Tipo de medición	2 puntos finales
Tiempo de reacción	10 / 9-52
Puntos de medición	
Longitud de onda	800 -546 nm

Dirección de la reacción                      Aumentando

Unidad de medida                               $\mu\text{g/mL}$

Pipeteo de reactivo		Diluyente ( $\text{H}_2\text{O}$ )
R1	116 $\mu\text{L}$	–
R2	116 $\mu\text{L}$	–

*Volúmenes de muestra*

*Muestra*

*Dilución de muestra*

		<i>Muestra</i>	<i>Diluyente (NaCl)</i>
Normal	1.5 $\mu\text{L}$	–	–
Disminuido	1.5 $\mu\text{L}$	–	–
Aumentado	1.5 $\mu\text{L}$	–	–

## Fenobarbital

Fenobarbital es un fármaco que se utiliza más frecuentemente en las crisis tonicoclónicas generalizadas, en la epilepsia psicomotora y otras formas de epilepsia focal. El monitoreo de las concentraciones séricas de fenobarbital es esencial para obtener una vigilancia máxima en las crisis epilépticas manteniendo al mínimo las concentraciones de fármaco en sangre.

## Fundamento

La prueba se fundamenta en la interacción cinética de las micropartículas en solución KIMS, el anticuerpo anti fenobarbital se fija de manera covalente a micropartículas, por otro lado, el derivado del fármaco que es el fenobarbital está unido a macromolécula. Esta interacción cinética de las micropartículas en solución provoca la unión del conjugado del fármaco al anticuerpo que recubre las micropartículas y se inhibe por la presencia de

fenobarbital en la muestra. El conjugado del fármaco y el fenobarbital de la muestra de suero compiten por fijarse al anticuerpo anti fenobarbital que recubre las micropartículas. Finalmente, la reacción viene hacer la interacción cinética de micropartículas resultante que es indirectamente proporcional a la cantidad de fármaco presente en la muestra.

En cuanto a la conservación y estabilidad sin abrir el reactivo es entre 2-8 °C, para la obtención y preparación de las muestras se requiere únicamente tubos adecuados que puede ser suero sérico o plasma.

Estabilidad en frasco tapado: 7 días a 25 °C y 1 año a -20 °C

### Definición del test en el analizador cobas c 311

Tipo de medición 2 puntos finales

Tiempo de reacción 10 / 10-49

de medición:

Longitud de onda 800 - 600 nm

Dirección de la reacción Aumentando

Unidad de medida  $\mu\text{g/mL}$

Pipeteo de reactivo Diluyente (H<sub>2</sub>O)

R1	93 $\mu\text{L}$	–
R2	93 $\mu\text{L}$	–

<i>Volúmenes de muestra</i>	<i>Muestra</i>	<i>Dilución de muestra</i>	
		<i>Muestra</i>	<i>Diluyente (NaCl)</i>
Normal	2.0 $\mu\text{L}$	–	–
Disminuido	2.0 $\mu\text{L}$	–	–
Aumentado	2.0 $\mu\text{L}$	–	–

### III. MÉTODO

#### 3.1 Tipo de investigación

El presente estudio sigue una metodología descriptiva correlacional, transversal y retrospectivo. Se evaluará la correlación entre el perfil renal (urea, creatinina) y las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos clásicos de fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en consultorios externos del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) durante el periodo enero 2019 – febrero del 2020.

#### 3.2 Ámbito temporal y espacial

La investigación se llevó a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos ambulatoriamente en los consultorios externos del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo enero 2019 – febrero 2020.

La revisión de historias clínicas tiene como objetivo extraer información de los dosajes del fármaco antiepiléptico (Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina y Ácido Valproico) de los pacientes con diagnóstico de epilepsia y del perfil renal (urea, creatinina,); así como otras variables clínicas de interés.

El ámbito de aplicación fueron los archivos de la Unidad de Estadística del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, situado en Jr. Ancash 1271 – Barrios Altos del distrito de Lima (Perú), lugar en donde se planea hacer la recopilación de historias clínicas para su respectiva valoración.

#### 3.3 Variables

- Variable dependiente: Variable Perfil renal, estará constituida por 2 sub – variables: urea y creatinina; las cuales son de carácter cuantitativo continuas.
- Variables independientes:
  - Variable Perfil renal, estará constituida por 2 sub – variables: urea y creatinina; las

cuales son de carácter cuantitativo continuas.

- Variables intervinientes:
  - Variables demográficas: sexo, edad y ocupación.
  - Variables clínicas: tiempo de la enfermedad, tipo de epilepsia y tipo de crisis epiléptica.

En la siguiente tabla se especifica la matriz operacional de las variables respecto a su definición, dimensión, indicador, tipo de variable, escala de medición y valores de referencia.

**Tabla 1***Matriz Operacional*

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSION	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	VALOR
Perfil renal	Es un examen de diagnóstico que está diseñado para recopilar información acerca de la función renal	Urea Creatinina	Valores resultantes de cobas C311	cuantitativa	Razón	10-50 ml/dl 0,5-1,4 ml/dl
Niveles de fármacos antiepilépticos (FAEs)	Determinación de concentración plasmáticas de los FAEs	Ácido Valproico Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital	Valores resultantes de cobas C311	cuantitativa	Razón	10-100 ug/mL 10–20 ug/mL 5–12 ug/mL 5–15 ug/mL
Edad	Años vividos desde nacimiento hasta la fecha de registro	DNI	Nº de DNI	cuantitativa	razón	> de 18 años
Sexo	Género al cual pertenece y que marca su DNI	Masculino Femenino	Nº de varones Nº de mujeres	cualitativa	nominal	F y M
Ocupación	Actividad que realiza y por la cual percibe una remuneración del Estado	Laboral No laboral	ficha	cualitativa	nominal	1= trabaja 0= no trabaja
Tiempo de enfermedad	Años con el diagnóstico de epilepsia según historia clínica	Tiempo en años	Nº de años con la enfermedad	cuantitativa	Razón	0 a más años

Tipo d epilepsia	Tipo de epilepsia según historia clínica	Epilepsia Idiopática Epilepsia Sintomática Epilepsia Criptogénica Epilepsia No Especificada		cualitativa	Nominal	
Tipo de crisis epiléptica	Tipo de crisis epiléptica según historia clínica	Focal Generalizada Ambas (Mixta)		cualitativo	Nominal-polifónica	

### 3.4 Población y muestra

**A. Población.** La población estuvo conformada por todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia que utilizaron fármacos antiepilépticos clásicos atendidos por consultorios externos del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo enero 2019 – febrero 2020. La población fue de 1000 historias clínicas según reportes de la Oficina de Estadística INCN.

**B. Muestra.** La muestra estuvo conformada por las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia que utilizan fármacos antiepilépticos clásicos FAEs (Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Ácido Valproico) en los cuales se configure la realización de un dosaje respectivo de fármacos antiepilépticos y que acuden a consultorios externos del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo enero 2019 – febrero 2020. La muestra fue 125 historias clínicas según cálculo estimado en el tamaño de muestra.

#### Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia que utilizan FAEs clásicos como tratamiento mínimo de un año.

#### Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes menores de 18 años.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia donde no figure la realización de un dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos en el periodo de estudio.
- Historias clínicas de pacientes gestantes.
- Historias clínicas de pacientes con enfermedad renal crónica y/o diálisis
- Historias clínicas de pacientes con transfusiones recientes
- Historias clínicas de pacientes con enfermedad activa aguda (Neumonía, Tuberculosis Pulmonar, Infección por VIH).
- Historias clínicas incompletas.

- Historias clínicas de pacientes con resultados del laboratorio en donde no conste el análisis del perfil renal.

### Determinación del tamaño de muestra

Tamaño de muestra para estimar coeficientes de correlación y su ajuste de muestra final.

$$n = \left( \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n_c = \frac{n}{1 - p_e}$$

$$n = \frac{(1.96 + 1.64)^2}{\left[ 0.5 \ln \left( \frac{1 + 0.35}{1 - 0.35} \right) \right]^2} + 3$$

Asumimos una correlación moderada ( $r=0.35$ ) con un poder del 95% y un alfa de 0.05:

$r$  = coeficiente de correlación esperada

$\alpha = 0.05$

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 1.64$

$p_e = 0.20$  que corresponde a una proporción de pérdidas

$n$  = muestra inicial de historias clínicas a estudiar

$n_c$  = muestra final corregida

Reemplazando:

$n = 100$  historias clínicas

$n_c = 125$  historias clínicas

### Unidad de análisis.

Paciente con diagnóstico de epilepsia

## **Muestreo**

El muestreo utilizado fue el Muestreo aleatorio simple para una población finita (población finita de 1000 historias clínicas con una muestra de 125).

### **3.5 Instrumentos**

El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos de historias clínicas que contenía los indicadores de las variables del estudio, para lo cual, se revisó el reporte diario de pruebas de los exámenes de laboratorio en cada unidad muestral, y de forma aleatorio el investigador recogía los datos de dichas historias para el llenado del instrumento.

### **3.6 Procedimientos**

Se llevó a cabo la revisión de historias clínicas en archivos de la Unidad de Estadística del INCN para la toma de datos pertinentes relacionados con los valores que evalúan el perfil renal como la urea, creatinina, depuración de creatinina y proteinuria, así como los niveles plasmáticos de las concentraciones de los fármacos antiepilépticos clásicos (ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina). Luego los datos codificados se trasladarán a una base de datos del programa SPSS versión 26.

### **3.7 Análisis de datos**

Se realizó el análisis estadístico de las dimensiones de perfil renal y FAEs haciendo uso de la estadística descriptiva y analítica. Las unidades de estudio para el análisis estadístico fueron 120 historias clínicas debido a que hubo pérdida de datos en las historias clínicas durante el trabajo de campo.

#### **Estadística descriptiva**

Media, desviación estándar y figura de líneas con los diferentes valores séricos de urea y creatinina, así como los dosajes séricos de los diversos FAEs clásicos. Para las variables cualitativas como distribución por sexo, se presentaron los datos según frecuencia y gráficos de barras. Para el estudio de variables cuantitativa: Se aplicó la medida de distribución de

frecuencia haciendo uso de las técnicas descriptivas y representando los resultados a través de porcentajes. Finalmente, se hizo uso de tablas y gráficos para representar los resultados.

#### **Estadística analítica:**

Para el análisis de hipótesis se hizo uso de una prueba de correlación según comportamiento normal de los datos el cual nos ayudará a medir la relación entre el perfil renal y la concentración de fármacos antiepilépticos en pacientes con tratamiento antiepiléptico atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo de enero 2019 – febrero 2020, con un intervalo de confianza al 95% y un  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

#### ***Hipótesis estadística de Coeficiente de Pearson***

- $H_0: r = 0$  (No existe correlación entre las variables)
- $H_a: r \neq 0$  (existe correlación entre las variables)

**Nivel de significancia:** 0.05

#### **Decisión estadística:**

Si  $p < 0.05$  entonces se rechaza  $H_0$

Si  $p > 0.05$  entonces no se rechaza  $H_0$

Se hace uso del programa SPSS y se presentan los resultados, donde  $p = \text{sig.}$

Para demostrar la relación de variables se hizo necesario determinar previamente la linealidad de los datos, es decir, aplicar pruebas de normalidad a fin de decidir qué tipo de prueba de hipótesis utilizar (Paramétrica/No paramétrica). Según las tablas 3.8 y 3.9 del Anexo 3 se confirma que las variables del perfil renal y las variables sobre dosaje de fármacos antiepilépticos presentan una distribución normal. Para efectos de buscar una correlación entre las variables se utilizó el Coeficiente de Pearson.

### **3.8 Consideraciones éticas**

Para la aprobación del proyecto se solicitó la autorización y los permisos necesarios de la Dirección General del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, debido a que es un deber ético y deontológico del Tecnólogo Médico el desarrollo de trabajos de investigación (título X, artículo 50 del código de ética del tecnólogo médico). El procedimiento para el presente estudio de investigación no comprometió en absoluto la salud de las personas ni vulneró en absoluto sus resultados. La confidencialidad de los datos se cumplió (título I, artículo 04 del código de ética del tecnólogo médico), y estudios de laboratorio ya realizados no generaron perjuicios al paciente. En esta investigación se respetó los principios éticos y bioéticos, así como los principios de autonomía.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Pruebas de Hipótesis

**4.1.1 Hipótesis General:** Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje con fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

- **Ho:** No existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje con fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs)
- **Ha:** Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje con fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs).

Se realizó el cruce de las variables de perfil renal con los dosajes de fármacos antiepilépticos y de acuerdo con la salida de SPSS se observó que el valor de sig es mayor a 0.05 ( $p > 0.05$ ) en los dosajes de los cuatro (4) fármacos epilépticos con respecto a los valores de urea y creatinina, por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula y se puede concluir que no existe evidencia científica para decir que las variables están relacionadas de forma significativa.

**Tabla 2**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos epilépticos y los valores de urea y creatinina*

Fármaco epiléptico (dosaje en ug/ml)	Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
Ácido valproico	0,200	0,081
Fenitoína	0,006	-0,388
Carbamazepina	0,140	-0,080
Fenobarbital	-0,080	0,049

## 4.2. Hipótesis Específicas.

Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral) atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

- **Ho:** No existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral).
- **Ha:** Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral).

Según lo que se observa en la tabla 3, los niveles de urea en mujeres presentaron una relación significativa con el dosaje de fenitoína, con  $r = -0.715$ . En el caso de la creatinina no se encontró alguna relación con el perfil renal. No existe relación alguna de las variables para el caso de los hombres.

**Tabla 3**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según sexo de los pacientes*

Sexo	Fármaco epiléptico (dosaje en ug/ml)	Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
Hombre	Ácido Valproico	0,242	0,012
	Fenitoína	0,336	-0,439
	Carbamazepina	-0,221	-0,280
	Fenobarbital	-0,485	-0,640
Mujer	Ácido Valproico	0,164	0,138
	Fenitoína	<b>-0,715*</b>	-0,193
	Carbamazepina	0,434	0,113
	Fenobarbital	-0,043	0,369

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Según lo que se observa en la tabla 4, los niveles de urea en el grupo pacientes de edad de 18 a 32 años presentaron una relación significativa con el dosaje de fenitoína, con  $r = -0.673$ . En el caso de la creatinina no se encontró alguna relación con el perfil renal según edad de los pacientes.

**Tabla 4**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según edad de los pacientes*

Edad	Fármaco epileptico (dosaje en ug/ml)	Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
18 a 32 años	Ácido Valproico	0,172	0,175
	Fenitoína	<b>-0,673*</b>	0,196
	Carbamazepina	0,110	0,077
	Fenobarbital	0,052	-0,158
33 a 82 años	Ácido Valproico	0,074	-0,190
	Fenitoína	0,220	-0,536
	Carbamazepina	0,298	-0,365
	Fenobarbital	-0,284	0,434

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Según lo que se observa en la tabla 5, los niveles de urea en pacientes que no trabajan presentaron una relación inversa significativa con el dosaje de fenitoína, con  $r = -0.785$ . En el caso de la creatinina también se encontró una relación inversa significativa con el dosaje de carbamazepina en pacientes que trabajan, con  $r = -0,475$ .

**Tabla 5**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según condición laboral de los pacientes*

Condición laboral	Fármaco epileptico (dosaje en ug/ml)	Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
No trabaja	Ácido Valproico	0,272	0,337
	Fenitoína	<b>-0,785*</b>	-0,268
	Carbamazepina	0,527	0,267
	Fenobarbital	-0,620	0,231
Trabaja	Ácido Valproico	0,127	-0,047
	Fenitoína	0,333	-0,461
	Carbamazepina	-0,082	<b>-0,475*</b>
	Fenobarbital	-0,320	0,311

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia y tipo de crisis epiléptica), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.

- **Ho:** No existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia y tipo de crisis epiléptica).
- **Ha:** Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia y tipo de crisis epiléptica).

Según lo que se observa en la tabla 6, los niveles de urea en pacientes con más de 11 años de enfermedad presentaron una relación muy significativa con el valor de ácido valproico, con  $r= 0.567$ . En el resto de los casos no se encontró alguna relación.

**Tabla 6**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tiempo de enfermedad de los pacientes*

Tiempo de enfermedad	Fármaco epiléptico (dosaje en ug/ml)	Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
2 a 11 años	Ácido Valproico	-0,124	-0,247
	Fenitoína	-0,205	-0,111
	Carbamazepina	0,373	0,064
	Fenobarbital	-0,227	-0,275
12 a 26 años	Ácido Valproico	<b>0,567**</b>	0,341
	Fenitoína	-0,206	-0,162
	Carbamazepina	-0,252	-0,335
	Fenobarbital	0,412	0,556

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Según lo que se observa en la tabla 7, no se encontró alguna relación con el perfil renal según tipo de epilepsia de los pacientes.

**Tabla 7**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de epilepsia*

Tipo de epilepsia	Fármaco epiléptico (dosaje en ug/ml)	Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales) y con ataques de inicio localizado.	Ácido Valproico	0,164	0,061
	Fenitoína	-0,385	-0,375
	Carbamazepina	0,203	-0,438
	Fenobarbital	-0,223	0,648
Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales)	Ácido Valproico	0,334	0,247
	Fenitoína	0,524	-0,805
	Carbamazepina	-0,153	0,119
	Fenobarbital	0,199	0,123
Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales) y con ataques parciales simples.	Ácido Valproico	0,793	0,883
	Fenitoína	-0,988	0,856
	Carbamazepina	0,642	0,183
	Fenobarbital	-	-
Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados.	Ácido Valproico	0,658	-
	Fenitoína	0,572	-0,833
	Carbamazepina	0,360	-
	Fenobarbital	-	-
Epilepsia, tipo no especificado	Ácido Valproico	0,004	-0,459
	Fenitoína	-	-
	Carbamazepina	0,842	-0,914
	Fenobarbital	-	-

Según lo que se observa en la tabla 8, tampoco se encontró alguna relación con el perfil renal según tipo de crisis epiléptica de los pacientes.

**Tabla 8**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de crisis epiléptica*

Tipo de crisis epiléptica	Fármaco epiléptico (dosaje en ug/ml)	Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
Focal	Ácido Valproico	0,201	0,077
	Fenitoína	0,002	-0,418
	Carbamazepina	0,212	-0,169
	Fenobarbital	0,003	0,095
Generalizada	Ácido Valproico	0,356	0,035
	Fenitoína	0,304	-0,220
	Carbamazepina	-0,212	0,956
	Fenobarbital	-	-

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los fármacos planteados a evaluar fueron el Ácido Valproico, Fenitoína, Carbamazepina y Fenobarbital; siendo el fármaco más aplicado el ácido valproico, seguido por el fármaco de carbamazepina; y en vista que el 83% de las historias clínicas (100) registran un solo fármaco se decidió considerar en el estudio aquellos casos que brindaran mayor evidencia a fin de no generar sesgos en el análisis, por tal motivo se ha considerado principalmente evaluar la dosis de ácido valproico y carbamazepina en su gran mayoría, y en su defecto considerar las de fenitoína y fenobarbital para ser contrastados con el perfil renal.

El comportamiento y variabilidad de niveles del perfil renal y el dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), son importantes para la toma de decisiones en el tratamiento posterior por parte del neurólogo tratante. En el caso de las personas con enfermedades como la epilepsia se requiere de un tratamiento continuo y por tiempo prolongado, que contemple el uso de uno o más FAEs, en busca de mejorar su calidad de vida y cautelando el funcionamiento del organismo en las mejores condiciones.

Los resultados del análisis indican, según correlación de Pearson, que no existe relación significativa entre los valores de *ácido valproico* y los valores de *urea* ( $r=0.20$ ;  $p=0.189$ ) y *creatinina* ( $r=0.081$ ;  $p=0.595$ ), como parte del perfil renal, tampoco se halló relación entre el dosaje de *fenitoína* y valores de *urea* ( $r=0.006$ ;  $p=0.978$ ) y *creatinina* ( $r=-0.388$ ;  $p=0.068$ ), de igual manera, no se halló relación entre los valores de *carbamazepina* y los valores de *urea* ( $r=0.140$ ;  $p=0.429$ ) y *creatinina* ( $r=-0.080$ ;  $p=0.654$ ) y finalmente entre dosaje de *fenobarbital* y valores de *urea* ( $r=-0.080$ ;  $p=0.752$ ) y *creatinina* ( $r=0.049$ ;  $p=0.846$ ) tampoco se encontró relación. Estos resultados no coinciden con lo reportado por Hamed (2018), quien en su estudio demostró que el tratamiento de ácido valproico y carbamazepina está asociado a lesiones renales ( $r=0,324$ ,  $p=0,001$ ), lo cual puede deberse a la falta de los exámenes del laboratorio que no se incluyó en nuestro estudio, como la depuración de creatinina en orina de 24 hrs. y

marcadores de lesión renal. Asimismo, nuestros resultados son contrarios a los de Verroti (2005), quien halló que en pacientes tratados con ácido valproico y carbamazepina, puede existir un deterioro de la función tubular renal, pero con fenobarbital no observó cambios significativos, es oportuno señalar que dicho estudio comprendió la aplicación de la dosis antes de la terapia y las muestras fueron tomadas a los 6 meses, 1 año y 2 años del tratamiento; en cambio, en nuestro estudio no fue de tipo experimental.

Como vemos, a pesar de que la teoría nos indica riesgo de daño renal en pacientes con diagnóstico de epilepsia y tratados con fármacos antiepilépticos, sin embargo, el estudio no demostró tal aseveración, tampoco se observó daño alguno en el perfil renal, debido a la ausencia de pruebas renales como la depuración de creatinina en orina de 24 h. y proteinuria de 24 h. También podría explicarse al buen control y manejo médico de las dosis terapéuticas utilizadas por los neurólogos tratantes del instituto especializado en neurología. Por tanto, se hace necesario, otro estudio que pueda validar los resultados obtenidos.

Al explorar la relación de los niveles del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia, según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral), se encontró una correlación inversa en 9 mujeres, donde los valores de fenitoína y nivel de urea en la sangre se relacionan de forma negativa ( $r = -0.715$ ;  $p = 0.030$ ), es decir, que los valores de urea se vieron disminuidos a medida que recibieron dosis de fenitoína. En el caso de los hombres, no se encontró relación alguna entre las dosis de los fármacos anticonvulsivantes con los niveles de urea y creatinina; es decir, las dosis aplicadas de fármacos no tuvieron efecto significativo entre los niveles de urea y creatinina. En el caso de las edades para un grupo de 10 pacientes de 18 a 32 años se encontró que los valores de fenitoína y nivel de urea en la sangre se correlacionan significativamente de manera inversa ( $r = -0.673$ ;  $p = 0.033$ ), es decir, que los niveles de urea se vieron disminuidos con las dosis de fenitoína. Para el caso del grupo de edad superior a 32 años, no se observó relación alguna

respecto de las dosis de fármacos con niveles de urea y creatinina. En cambio, Eras Janina (2013) determina que el 13% de la población en estudio presentaron niveles aumentados de urea y creatinina correspondían al sexo femenino en un 56% y al grupo de edad mayor a 64 años con un 43%. En cambio, el presente estudio no evidenció niveles elevados de urea y creatinina en mujeres ni en personas mayores de edad. Cabe señalar, que las mujeres que presentaron una correlación negativa corresponden a mujeres que no desempeña una actividad laboral, lo cual indica que cumplen con el tratamiento indicado correctamente.

En cuanto a la condición laboral, se encontró que en 8 pacientes que no trabajan presentaron una correlación significativa inversa con los valores de fenitoína y nivel de urea en la sangre ( $r = -0.785$ ;  $p = 0.021$ ). Mientras que, en 20 pacientes que si trabajan presentaron una correlación significativa inversa en valores de carbamazepina y nivel de creatinina ( $r = -0.475$ ;  $p = 0.034$ ).

La relación de los niveles del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia según tiempo de enfermedad, se encontró que, en 22 pacientes con tratamiento superior a 11 años, existe una correlación significativa directa ( $r = 0.567$ ;  $p = 0.006$ ) entre la urea y el ácido valproico. Esto se demuestra con el estudio de Hamed et al (2018), donde señala que existe una correlación directa con la duración del tratamiento con fármacos antiepilépticos clásicos ( $r = 0.301$ ;  $p = 0.02$ ). Según Lujan (2015), señala que varios componentes de la estructura renal se encuentran expuestos a las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos circulantes, mucho más en pacientes que utilizan diaria y crónicamente los fármacos anticonvulsivantes, como lo hacen los pacientes con diagnóstico de epilepsia.

Para el caso de los pacientes por tipo de epilepsia, tampoco se halló una correlación entre los valores de urea y creatinina con las dosis de los fármacos epilépticos.

Se abre la posibilidad de llevar a cabo estudios de diseño experimental a pacientes con diagnósticos de epilepsia y tratados con fármacos antiepilépticos, a fin de tener mayor evidencia de sus efectos en los niveles del perfil renal.

## VI. CONCLUSIONES

- Se demostró que no existe una relación entre el perfil renal a través de los valores de urea y creatinina con el dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas atendidos durante el período enero 2019 y febrero 2020.
- En el caso de hombres no hubo correlación significativa entre el perfil renal y el tratamiento de los fármacos, sin embargo, en mujeres si hubo una correlación significativa inversa, especialmente en la administración de fenitoína.
- El 43% de pacientes con tratamiento de fenitoína presentaron una relación significativa inversa con niveles de urea en pacientes con edades de 18 a 32 años. No se halló asociación significativa en pacientes con edades mayores de 32 años.
- Pacientes que no laboraban evidenciaron una relación significativa inversa entre el perfil renal y dosis de fenitoína, quiere decir el 35% con el tratamiento, mientras que los que laboran se evidenció una relación significativa inversa entre el perfil renal y dosis de carbamazepina, es decir 26% con el tratamiento.
- En el grupo de pacientes con 12 a 26 años de tratamiento farmacológico, se evidenció una relación muy significativa directa entre los niveles de urea y el ácido valproico. Para el caso de los pacientes con menos de 12 años de tratamiento farmacológico no se halló asociación alguna.

## VII. RECOMENDACIONES

- Desarrollar investigación de diseño experimental que involucre las variables de estudio y que permita contrastar los resultados obtenidos.
- Involucrar en futuros estudios una cohorte de comparación y que pueda incluir pacientes ambulatorios a fin de incrementar el tamaño muestral y diversificar la muestra.
- Mejorar las fichas y formatos de datos de las historias clínicas que faciliten y mejoren la calidad del dato recogido generando las condiciones para tener una posibilidad de migrar a la historia clínica electrónica.
- Crear las condiciones para implementar una unidad de investigación en los servicios de Laboratorio clínico a fin de poder contribuir en la sistematización de resultados de muestras biológicas de pacientes con otras patologías neurológicas.
- Implementar una base de datos que conlleve a un historial detallado de los pacientes para futuras evaluaciones.

## VIII. REFERENCIAS

- Acevedo, C. (2013). *Conducta Terapéutica de la Crisis Epiléptica Tardía en el Servicio de Emergencia del Hospital Regional de Chimbote. ENERO 2012- AGOSTO 2013*. [Tesis de Maestría, Universidad Nacional de Trujillo]. Repositorio Institucional UNT. <https://dspace.unitru.edu.pe/collections/d5015298-9141-42c4-9716-aa372a887f58>
- América Economía (21 de Julio de 2017). *Perú: 75% de personas que padecen de epilepsia no reciben tratamiento médico*. <https://clustersalud.americaeconomia.com/sector-publico/peru-75-de-personas-que-padecen-de-epilepsia-no-reciben-tratamiento-medico>
- Bazan, K. y Ruiz, P. (2018). *Proteinuria por el Método del Ácido Sulfosalicílico y su Relación con la Filtración Glomerular Calculada Por Varias Fórmulas, en Gestantes; En un Hospital Materno de Lima, 2017*. [Trabajo de grado, Universidad Norbert Wiener]. DSpace Principal UWiener. <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/2577>
- Brandan, N., Aispuru, G. (2012). *Metabolismo de Compuestos Nitrogenados*. Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/nitro.pdf>
- Cotúa-Urzola, J. C., Morales-Ortiz, A., Delgado-Nilo, M., Muñoz-Jáuregui, A. M., Quiñones-Sepúlveda, L., Salazar-Granara, A., y Alvarado-Yarasca, Á. (2017). Determinación del nivel de dosis del ácido valproico e influencia de los fármacos inductores y no inductores enzimáticos en pacientes voluntarios de la ciudad de Mérida, Venezuela. *Horizonte Médico (Lima)*, 17(3), 29-34. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2017000300006&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2017000300006&script=sci_arttext&tlng=en)

- Darlic, M. y Amudio, C. (2016). Farmacología En el Paciente Neurocrítico, Foco En La Terapia Anticonvulsivante. *Médica Clínica las Condes*, 27 (5), pp. 671-681.  
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-farmacologia-en-el-paciente-neurocritico-S0716864016300931>
- Díaz-Bernal G, Brito-Vázquez M, Guirado-Espinosa M. (2024). Manifestaciones cutáneas en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce: reporte de un caso. *Revista Finlay*, 14(3). pp. 1-10.  
<https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1436/2426>
- Dharan, M. (1980). *Control de calidad en los laboratorios clínicos*. Reverte.  
[https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=m-RiyyuEmd4C&oi=fnd&pg=PA1&dq=Dharan,+M.+\(1982\).+Control+de+Calidad+en+los+laboratorios+cl%C3%ADnicos.&ots=ia\\_dBUgy5e&sig=xDIfyEoSzTGce8AfNwK98VDtwJQ#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=m-RiyyuEmd4C&oi=fnd&pg=PA1&dq=Dharan,+M.+(1982).+Control+de+Calidad+en+los+laboratorios+cl%C3%ADnicos.&ots=ia_dBUgy5e&sig=xDIfyEoSzTGce8AfNwK98VDtwJQ#v=onepage&q&f=false)
- Diario Oficial de la Federación (27 de marzo de 2012). *NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos*. Diario Oficial de la Federación.  
[https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5240925&fecha=27/03/2012#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5240925&fecha=27/03/2012#gsc.tab=0)
- Eras, J. (2013). *Perfil renal como indicativo precoz de la alteración de la función renal en adultos de 40 a 70 años de la parroquia Gualiel*. [Tesis de Licenciado, Universidad Nacional de Loja]. [Repositorio Digital - Universidad Nacional de Loja](https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/17724).  
<https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/17724>
- George, R.B (Ed.). (2005). *Medicina torácica: aspectos esenciales de la medicina pulmonar y de cuidados intensivos*. Lippincott Williams & Wilkins.  
[https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=ZzIX2zJMbdgC&oi=fnd&pg=PA1&dq=George,+R.B+\(Ed.\).+\(2005\).++&ots=1FE0HShIJV&sig=fRinowqMg0UmU3uEoPr](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=ZzIX2zJMbdgC&oi=fnd&pg=PA1&dq=George,+R.B+(Ed.).+(2005).++&ots=1FE0HShIJV&sig=fRinowqMg0UmU3uEoPr)

[1VXGoN0Q#v=onepage&q=George%2C%20R.B%20\(Ed.\).%20\(2005\).&f=false](https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1501556)

Hamed, S., Rageh, T., Mohamad, A. y Abu, S. (2018). Disfunciones / lesiones renales en pacientes adultos con epilepsia tratados con carbamazepina o valproato. *Revisión experta de farmacología clínica*, 11(8), pp.819-824.  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2018.1501556>

Iavecchia, L., Ceresa, G., Sabaté, M., Vidal, X. Ramos, N., De la Torre, J., Segarra, A. y Agustí, A. (2015). Insuficiencia renal aguda relacionada con medicamentos en pacientes hospitalizados. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*, 35(6), pp. 523-532.  
<https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699515001460>

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. (2012). *Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*. <http://www.incn.gob.pe/index.php/40-noticias-actuales/31-incn-capto-cerca-de-20-mil-pacientes-nuevos-el-2012>

Juárez-Belaúnde, A. L., Gasha-amashiro, C. G., Lam-ilyay, L., Guillén-Pinto, D., y Loza Munárriz, R. (2008). Características de las crisis epilépticas en niños con insuficiencia renal crónica terminal. *Revista Médica Herediana*, 19(1), 5-9.  
[https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=Caracter%3%ADsticas+de+las+crisis+epil%3%A9pticas+en+ni%3%B1os+con+insuficiencia+renal+cr%3%B3nica+terminal&btnG=](https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Caracter%3%ADsticas+de+las+crisis+epil%3%A9pticas+en+ni%3%B1os+con+insuficiencia+renal+cr%3%B3nica+terminal&btnG=)

Koga, S., Kimata, T., Yamanouchi, S. (2017). Factores de riesgo para disfunción tubular renal inducida por valproato de sodio. *Sociedad Japonesa de Nefrología* pp. 420-425.  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-017-1472-z#citeas>

Lujan, M. (2015). *Insuficiencia renal aguda relacionada con fármacos en pacientes hospitalizados*. [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona]. Diposit digital de documents de la UAB. <https://core.ac.uk/download/pdf/78535937.pdf>

Machado-Alba, J. E., Calvo-Torres, L. F., García-Betancur, S., Aguirre-Novoa, A., y Bañol-

- Giraldo, A. M. (2016). Estudio de prescripción-indicación en pacientes que reciben antiepilépticos en Colombia. *Neurología*, 31(2), 89-96.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485315001668>
- Morales-Plaza, C. D., y Machado-Alba, J. E. (2017). Patrones de prescripción de antiepilépticos en pacientes colombianos afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Neurología*, 32(1), pp.6-14.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485314002011>
- Neira, C., Oliva, P. y Osses, P. (2014). Función renal y factores asociados en el desarrollo de la enfermedad renal crónica en adultos. *Revista Cubana de Enfermería*, 30(4), pp. 540-2961.  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03192014000400004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192014000400004)
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (20 de junio de 2019). *La OMS destaca la escasez de tratamientos para la Epilepsia en los países de ingresos bajos*.  
<https://www.who.int/es/news/item/20-06-2019-who-highlights-scarcity-of-treatment-for-epilepsy-in-low-income-countries>
- Orozco-Hernández, J.P., Quintero-Moreno J.F, Marín-Medina D.S., Castaño-Montoya, J.P. Hernández-Coral, P., Pineda M., Vélez J.D., Villada H.C., Martínez J.W., Lizcano A. (2017). perfil clínico y sociodemográfico de la epilepsia en adultos de un centro de referencia de Colombia, *NEUROLOGIA (España)*,34(5), pp. 437-444.  
<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-perfil-clinico-sociodemografico-epilepsia-adultos-S0213485317301512>
- Palacios-Sánchez, E., Batozhergalova, V., y Rincón-Martínez, L. M. (2016). Tratamiento del estado epiléptico: uso de fármacos antiepilépticos y desenlaces en dos hospitales de cuarto nivel en Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 32(1), pp.2-8.  
<http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120->

[87482016000100002&script=sci\\_arttext](https://doi.org/10.1002/87482016000100002&script=sci_arttext)

Pozo-Alonso A. J., Pozo-Lauzán Desiderio. (2013). Tratamiento con medicamentos antiepilépticos en el niño. *Revista Cubana de Pediatría*.2013, 85(4), pp. 497-516.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2013/cup134j.pdf>

Vinicius, M. Maranhao, M. (2010). Epilepsia y anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61(2), pp. 124-136.

<https://www.scielo.br/j/rba/a/Vbn6JMDKWgRFT6fpSxgC8mp/?format=pdf&lang=es>

Valdés-Galván, R.E., Gonzáles-Calderón, G. y Castro-Martínez, E. (2019). Epidemiología del descontrol de la epilepsia en un servicio de urgencias neurológicas. *Rev Neurol* 2019, 18(8), pp.321-325. <https://neurologia.com/articulo/2018218>

Riella, M. C., & Martins, C. (2003). *Nutrición y riñón*. Ed. Médica

Panamericana.<https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=1CWvtBINiYoC&oi=fnd>

[&pg=PA3&dq=Nutricion+y+Ri%C3%B1%C3%B3n.&ots=JB6a31a9py&sig=p-](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=1CWvtBINiYoC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Nutricion+y+Ri%C3%B1%C3%B3n.&ots=JB6a31a9py&sig=p-)

[rOzACo2jEY0YU7JInOTEKJRwc#v=onepage&q=Nutricion%20y%20Ri%C3%B1%](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=1CWvtBINiYoC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Nutricion+y+Ri%C3%B1%C3%B3n.&ots=JB6a31a9py&sig=p-rOzACo2jEY0YU7JInOTEKJRwc#v=onepage&q=Nutricion%20y%20Ri%C3%B1%C3%B3n.&f=false)

[C3%B3n.&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=1CWvtBINiYoC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Nutricion+y+Ri%C3%B1%C3%B3n.&ots=JB6a31a9py&sig=p-rOzACo2jEY0YU7JInOTEKJRwc#v=onepage&q=Nutricion%20y%20Ri%C3%B1%C3%B3n.&f=false)

Verrotti, A., Manco, R., Agostinelli, S., Coppola, G., & Chiarelli, F. (2010). Síndrome metabólico en pacientes epilépticos con sobrepeso tratados con ácido valproico. *Epilepsia*, 51(2), pp. 268-273. [https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528\\_Secondary\\_renal\\_Fanconi\\_syndrome\\_caused\\_by\\_valproate\\_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528_Secondary_renal_Fanconi_syndrome_caused_by_valproate_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf)

[https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528\\_Secondary\\_renal\\_Fanconi\\_syndrome\\_caused\\_by\\_valproate\\_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528_Secondary_renal_Fanconi_syndrome_caused_by_valproate_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf)

[https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528\\_Secondary\\_renal\\_Fanconi\\_syndrome\\_caused\\_by\\_valproate\\_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528_Secondary_renal_Fanconi_syndrome_caused_by_valproate_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf)

[https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528\\_Secondary\\_renal\\_Fanconi\\_syndrome\\_caused\\_by\\_valproate\\_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Hidetoshi-Yoshikawa/publication/7949528_Secondary_renal_Fanconi_syndrome_caused_by_valproate_therapy/links/56cb7af808ae1106370ba7b5/Secondary-renal-Fanconi-syndrome-caused-by-valproate-therapy.pdf)

Watanabe, T., Yoshikawa, H., Yamazaki, S., Abe, Y., y Abe, T. (2005). Síndrome de Fanconi renal secundario causado por terapia con valproato. *Pediatr Nephrol*, 20(6), pp. 814 -

817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15785938/>

## IX. ANEXOS

TITULO: “Perfil Renal y Dosaje de Fármacos Antiepilépticos Clásicos en Pacientes con Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas,  
enero 2019 – febrero 2020”

AUTORA: Vilma Agustina Monsalve Salas

### Tabla 9

#### Matriz de consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Metodología
<p><u>GENERAL</u></p> <p>¿Cuál es la relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas durante el periodo enero 2019 - febrero del 2020?</p>	<p><u>GENERAL</u></p> <p>Determinar la relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.</p>	<p><u>GENERAL</u></p> <p>Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia atendidos del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas enero 2019 - febrero 2020.</p>	<p>Tipo: no experimental</p> <p>Diseño: cuantitativo, correlacional, prospectivo, transversal, observacional, porque se recogerán datos en un único momento, en un tiempo único,</p> <p>Población: estará conformada por 1000 historias clínicas de pacientes con epilepsia y tratamiento (FAEs) del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</p> <p><u>Muestra:</u> 120 historias clínicas de pacientes con epilepsia y tratamiento (FAEs) en el Instituto Nacional de</p>
<p><u>ESPECÍFICOS</u></p> <p>- ¿Cuál es la relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia</p>	<p><u>ESPECÍFICOS</u></p> <p>- Identificar la relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia</p>	<p><u>ESPECIFICAS</u></p> <p>- Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y el dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores</p>	<p>Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas</p> <p><u>Muestra:</u> 120 historias clínicas de pacientes con epilepsia y tratamiento (FAEs) en el Instituto Nacional de</p>

<p>según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral), del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero del 2020?</p> <p>- ¿Cuál es la relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia, tipo de crisis epilépticas), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas enero 2019 - febrero del 2020?</p>	<p>según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral), del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020</p> <p>- Identificarla relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) en pacientes con epilepsia, según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia, tipo de crisis epilépticas), del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 - febrero 2020.</p>	<p>demográficos (sexo, edad, condición laboral), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas enero 2019 - febrero 2020</p> <p>- Existe relación de los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs), en pacientes con epilepsia, según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia, tipo de crisis epilépticas), atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológica, enero 2019 - febrero 2020.</p>	<p>Nacional de ciencias neurológicas tratados durante el periodo enero 2019 – febrero 2020.</p> <p><u>Variables:</u> perfil renal con niveles plasmáticos de concentración de fármacos antiepilépticos</p> <p><u>Instrumento:</u> Autoanalizador bioquímico cobas C-311 HITACHI-Roche</p> <p><u>Estadística:</u> Pruebas de normalidad y Correlación de Pearson</p>
--	--	---	---

**ANEXO B**

Ficha de recolección de datos

**“PERFIL RENAL Y DOSAJE DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS CLÁSICOS  
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
NEUROLÓGICAS, ENERO 2019 A FEBRERO DEL 2020”**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS****I.- DATOS PERSONALES****Sexo:****Raza:****Edad:****Ocupación:****Localidad:****Teléfono:****II.- ANTECEDENTES****1. Tiempo de enfermedad****2. Diagnóstico de enfermedad****3. Tipo de Epilepsia****4.- Medicamentos****A. 1 FAES** .....**B. 2 FAES** .....**C. 3 FAES** .....**III.- EXÁMENES DE LABORATORIO:****Perfil Renal:****Urea****Creatinina****Dosaje de FAES:****Ácido valproico:****Fenitoína:****Carbamazepina:****Fenobarbital:**


---

 Firma del investigador

Nombre:

## ANEXO C

### Tablas y gráficos estadísticos

La muestra final fueron 125 historias clínicas, sin embargo, para el análisis estadístico se consideraron 120 historias clínicas debido a que hubo pérdida de datos en cinco (5) historias clínicas durante el trabajo de campo. En la tabla 10 se describe que el sexo de los pacientes evaluados fue de 52,5% en varones y 47,5% en mujeres.

**Tabla 10**

*Sexo de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	63	52,5
Mujer	57	47,5
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

En la tabla 11 se muestra que el 61,7% de los pacientes tienen una ocupación laboral, mientras que el 38,3% no trabaja.

**Tabla 11**

*Ocupación de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias*

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Trabaja <sup>1</sup>	74	61,7
No trabaja <sup>2</sup>	46	38,3
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

La tabla 12 se observa en el tipo de epilepsia que predomina en los pacientes principalmente es Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales) con un 39.2% seguido de Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos relacionados con localizaciones y con ataques de inicio localizado con un 30%.

**Tabla 12**

*Tipo de Epilepsia de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias*

*Neurológicas*

<b>Tipo de Epilepsia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos relacionados con localizaciones y con ataques de inicio localizado.	36	30,0
Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales)	47	39,2
Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones y con ataques parciales simples	12	10,0
Epilepsia y síndromes epilépticos ideopáticos generalizad	11	9,2
Epilepsia, tipo no especificado	14	11,7
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

Se muestra en la tabla 13 que el tipo de crisis epiléptica que predomina en los pacientes principalmente es Focal con un 88%.

**Tabla 13**

*Tipo de crisis epiléptica de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias*

*Neurológicas*

<b>Tipo de crisis epiléptica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Focal	106	88
Generalizada	14	12
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100</b>

De acuerdo con la tabla 14, el 83,3% de los pacientes recibieron solo un fármaco antiepiléptico, es decir 100 pacientes; mientras que un 16,7% (20 pacientes) recibieron de 2 a 3 fármacos antiepilépticos. Es por ello, que se consideró para el análisis la aplicación de un solo fármaco antiepiléptico por brindar mayor evidencia.

**Tabla 14**

*Número de Fármacos antiepilépticos aplicados en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*

Nº FAEs	Frecuencia	Porcentaje
1	100	83,3
2	18	15,0
3	2	1,7
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>120</b>

Según la tabla 15 se observa que la edad promedio de los pacientes evaluados es de 35 años, con una desviación estándar (DE) de 12,8 años, el tiempo de enfermedad tiene una media de 15 años con una DE de 5,37 años y en cuanto al número de fármacos que utiliza es de 1,18 en promedio con una DE de 0.430.

**Tabla 15**

*Características de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*

Características de los pacientes	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad	120	18	82	35,02	12,852
Tiempo de enfermedad en años	120	2	26	11,02	5,369
Número de FAEs *	120	1	3	1,18	0,43
N válido (por lista)	120				

\*FAEs= Fármacos antiepilépticos

En la tabla 16, se observa que los pacientes atendidos presentan un valor de Urea en promedio de 23,78 mg/dl y una DE 6,81; asimismo, la Creatinina se encuentra en promedio 0,76 mg/dl con una DE 0,18.

**Tabla 16**

*Perfil renal de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*

Perfil renal de los pacientes	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Urea en mg/dl	120	6,65	45,00	23,7773	6,80812
Creatinina en mg/dl	120	0,32	1,23	0,7594	0,17591
N válido (por lista)	120				

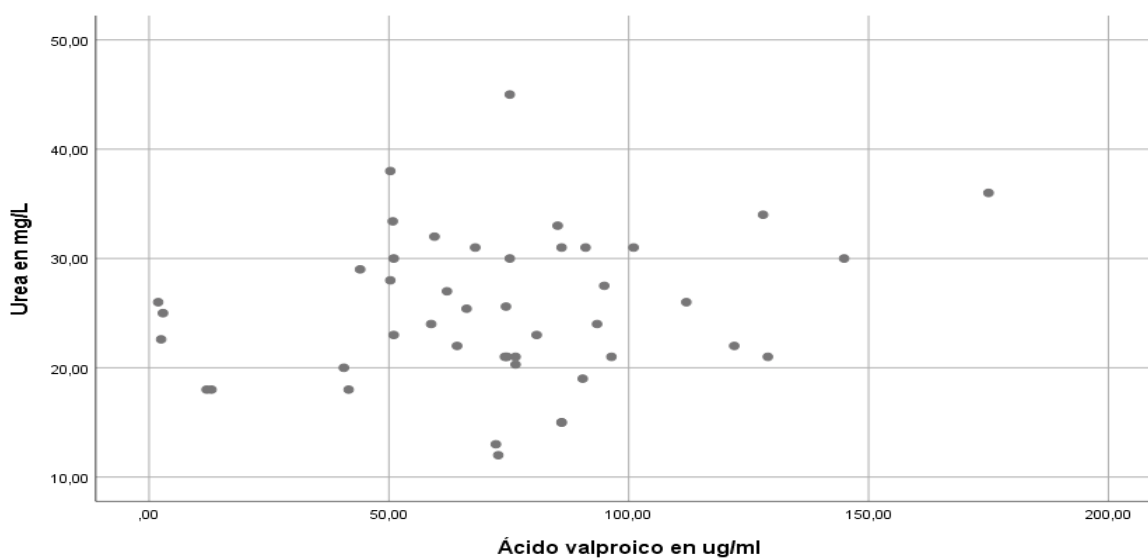
### *Linealidad de datos*

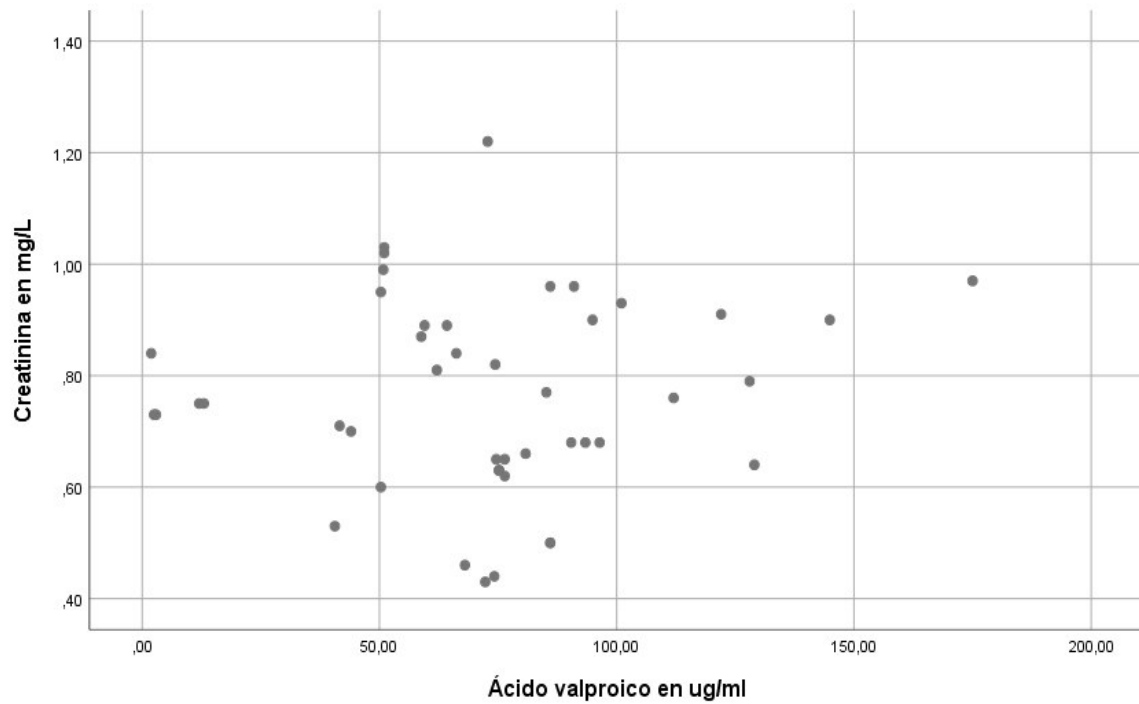
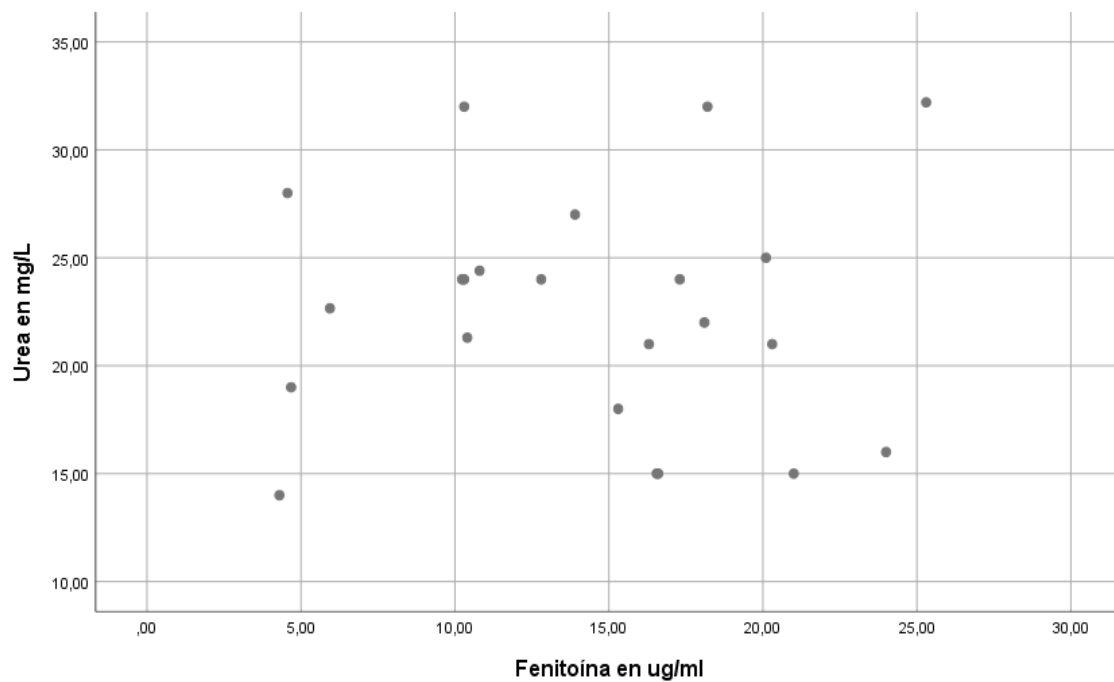
A continuación, se buscará demostrar si los datos siguen una tendencia lineal a través de las representaciones gráficas.

Según las gráficas descriptivas no se observa alguna tendencia en la dispersión de puntos entre las variables de estudio.

**Figura 1**

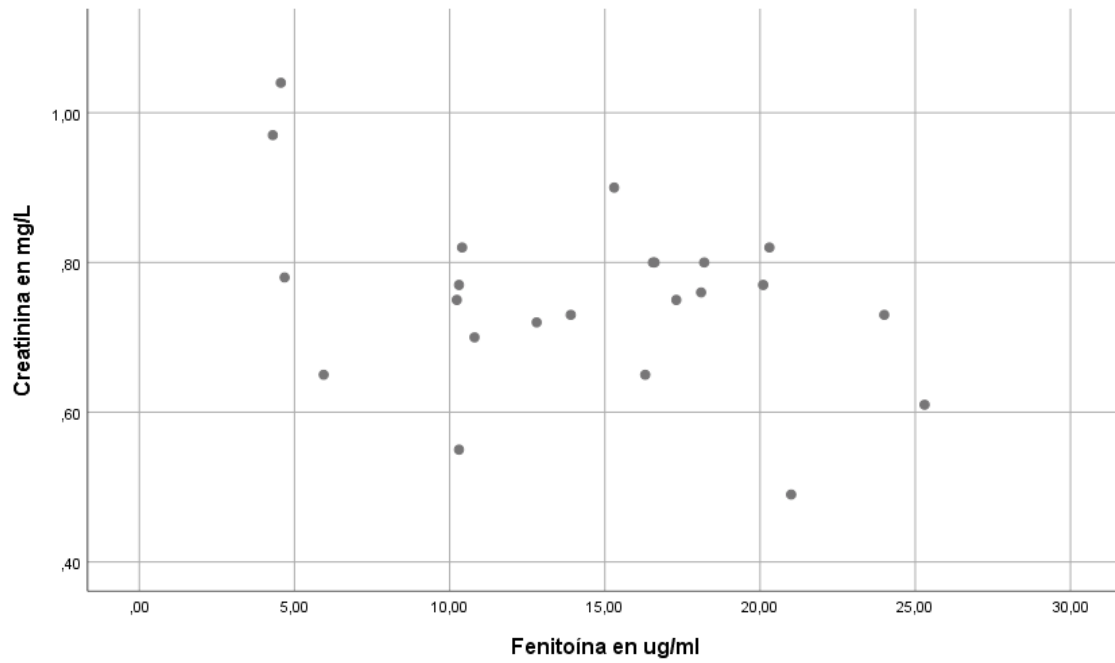
*Dispersión de puntos de valores de urea y dosaje de ácido valproico*



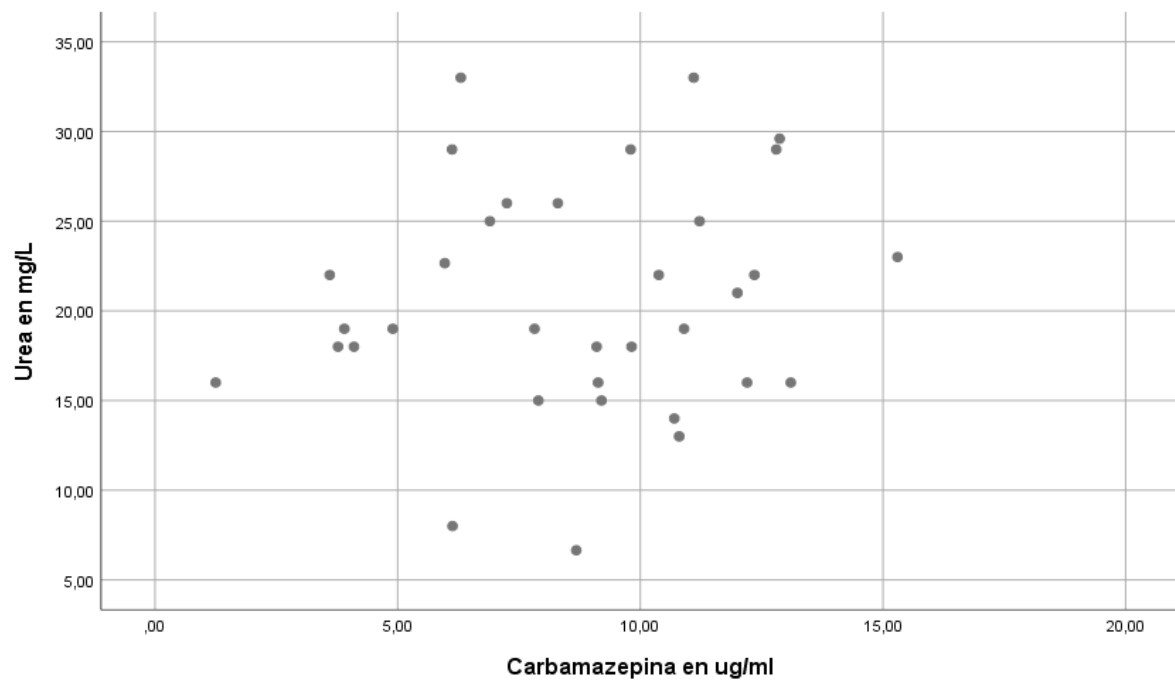
**Figura 2****Dispersión de puntos de Valores de creatinina y dosaje de ácido valproico****Figura 3****Dispersión de puntos de Valores de urea y dosaje de fenitoína**

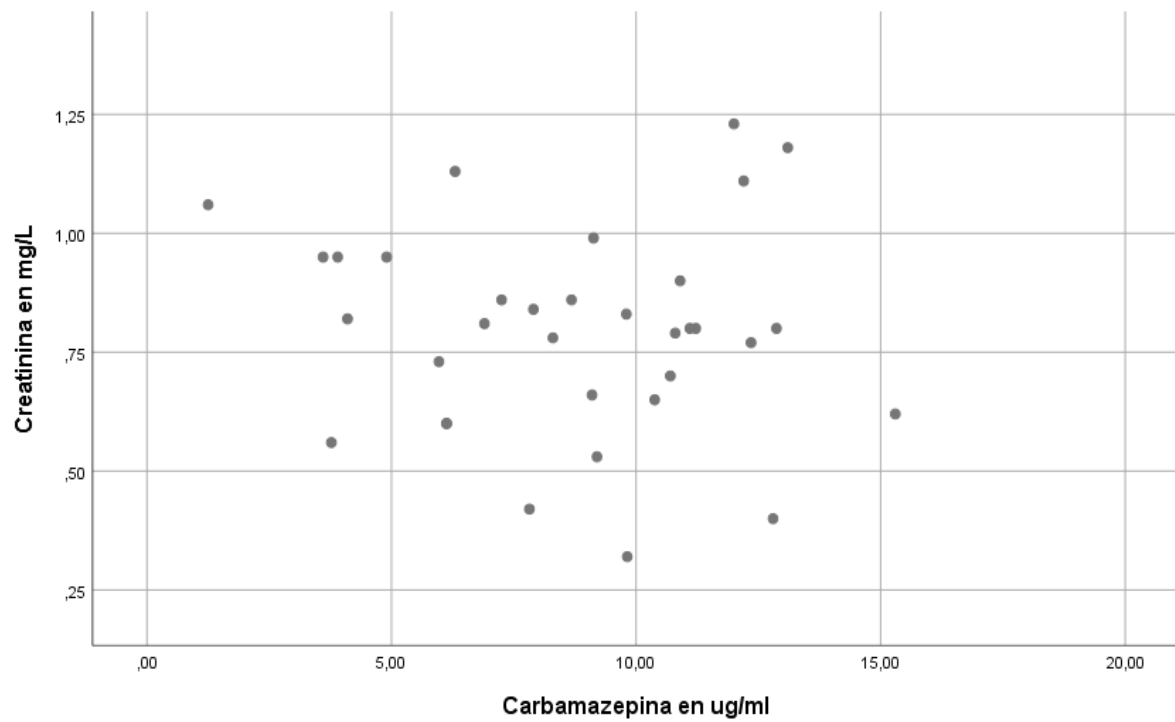
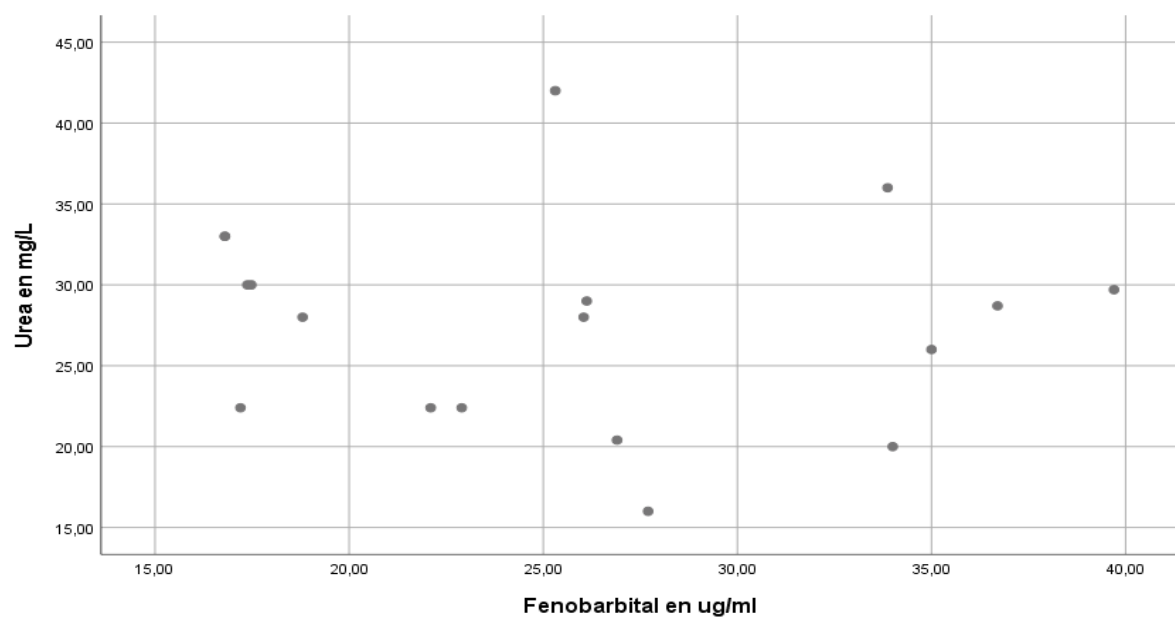
**Figura 4**

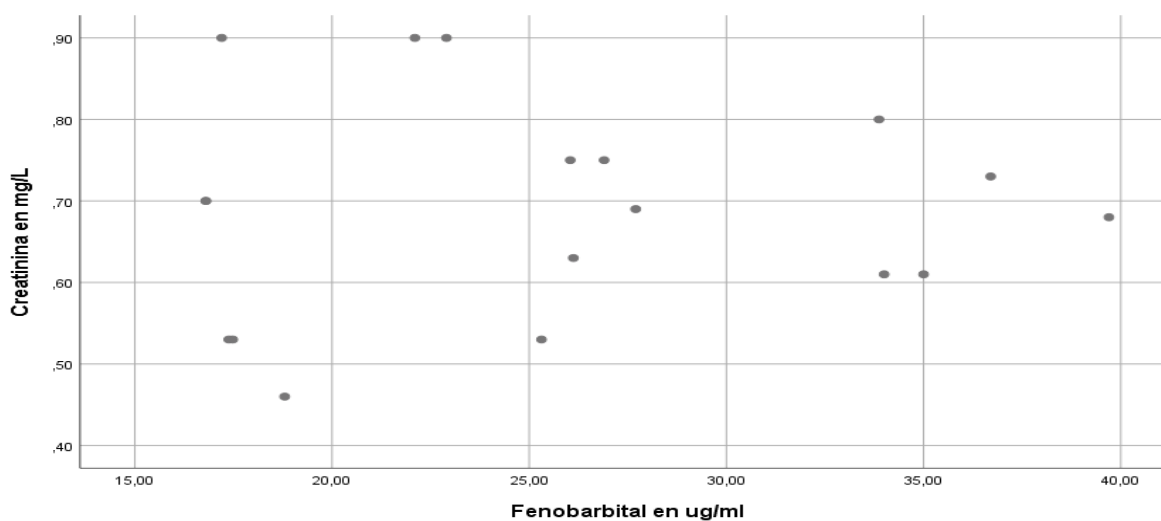
*Dispersión de puntos de valores de creatinina y dosaje de fenitoína*

**Figura 5**

*Dispersión de puntos de valores de urea y dosaje de carbamazepina*



**Figura 6****Dispersión de puntos de Valores de creatinina y dosaje de carbamazepina****Figura 7****Dispersión de puntos de Valores de urea y dosaje de fenobarbital**

**Figura 8****Dispersión de puntos de Valores de creatinina y dosaje de fenobarbital****Distribución normal de los datos.**

Para presentar los resultados se hizo necesario explorar primero el comportamiento de los datos recogidos a fin de decidir por la mejor prueba de hipótesis.

En la tabla 17, se aprecia que según la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, las variables del perfil renal, urea y creatinina si presentan distribución normal, con un valor de  $p=0.200$  ( $p>0.05$ ). Por tanto, cualquier prueba de hipótesis que involucre estas variables puede utilizar pruebas paramétricas.

**Tabla 17**

*Pruebas de normalidad para variable perfil renal de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Urea en mg/dl	0,062	120	,200*	0,988	120	0,398
Creatinina en mg/dl	0,057	120	,200*	0,992	120	0,742

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

En la tabla 18, se aprecia que las según la prueba de normalidad de Sharpiro-Wilk aplicable solo para casos con menos de 50 datos por grupo, que las variables *dosaje de fármacos antiepilépticos*, ácido valproico, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital presentan distribución normal, con valores de  $p=0.151$ ,  $p=0.433$ ,  $p=0.758$  y  $p=0.074$ , respectivamente ( $p>0.05$ ). Por tanto, cualquier prueba de hipótesis que involucre estas variables tendrá que utilizar pruebas paramétricas.

### Tabla 18

*Prueba de normalidad para variable dosaje de fármacos antiepilépticos en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas*

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Ácido Valproico	0,099	45	,200*	0,962	45	0,151
Fenitoína	0,111	23	,200*	0,958	23	0,433
Carbamazepina	0,080	34	,200*	0,980	34	0,758
Fenobarbital	0,148	18	,200*	0,906	18	0,074

a. Corrección de significación de Lilliefors

### Comprobación de hipótesis general

*Relación entre los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs)*

Para llevar a cabo la comprobación de hipótesis y considerando que las dos variables continuas son distribución normal, debemos hacer uso de una prueba de hipótesis paramétrica llamada Correlación de Pearson.

Según la tabla 19, se observa en la salida de SPSS, que el valor de sig es mayor a 0.05 ( $p>0.05$ ) en los dosajes de los cuatro (4) fármacos epilépticos con respecto a los valores de urea y creatinina, por lo tanto, NO SE RECHAZA la hipótesis nula y se puede concluir que no existe evidencia científica para decir que las variables están relacionadas de forma significativa.

**Tabla 19**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos epilépticos y los valores de urea y creatinina*

Fármacos epilépticos			Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
Ácido valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,200	0,081
		Sig. (bilateral)	0,189	0,595
		N	45	45
Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,006	-0,388
		Sig. (bilateral)	0,978	0,068
		N	23	23
Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,140	-0,080
		Sig. (bilateral)	0,429	0,654
		N	34	34
Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,080	0,049
		Sig. (bilateral)	0,752	0,846
		N	18	18

### **Comprobación de hipótesis específicas.**

*Relación entre los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) según factores demográficos (sexo, edad, condición laboral)*

Según lo que se observa en la tabla 20, la urea en 9 mujeres presenta una relación significativa con el dosaje de fenitoína, con  $r = -0.715$  y  $p=0.030$ . En el caso de la creatinina no se encontró alguna relación con el perfil renal. No existe relación alguna de las variables para el caso de los hombres.

**Tabla 20**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según sexo de los pacientes*

Sexo	Fármaco epileptico			Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
Hombre	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,242	0,012
			Sig. (bilateral)	0,244	0,956
			N	25	25
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,336	-0,439
			Sig. (bilateral)	0,240	0,116
			N	14	14
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,221	-0,280
			Sig. (bilateral)	0,362	0,246
			N	19	19
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,485	-0,640
			Sig. (bilateral)	0,407	0,244
			N	5	5
Mujer	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,164	0,138
			Sig. (bilateral)	0,490	0,563
			N	20	20
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	<b>-0,715*</b>	-0,193
			Sig. (bilateral)	<b>0,030</b>	0,619
			N	9	9
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,434	0,113
			Sig. (bilateral)	0,106	0,689
			N	15	15
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,043	0,369
			Sig. (bilateral)	0,888	0,215
			N	13	13

Según lo que se observa en la tabla 21, la urea en un grupo de 10 pacientes de edad de 18 a 32 años presenta una relación significativa con el dosaje de fenitoína, con  $r = -0.673$  y  $p = 0.033$ . En el caso de la creatinina no se encontró alguna relación con el perfil renal según edad de los pacientes.

**Tabla 21**

*Correlación de pearson entre dosaje de los fármacos y el perfil renal según edad de los pacientes*

Edad	Fármaco epiléptico		Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl	
18 a 32 años	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,172	0,175
			Sig. (bilateral)	0,400	0,392
			N	26	26
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	<b>-0,673*</b>	0,196
			Sig. (bilateral)	<b>0,033</b>	0,588
			N	10	10
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,110	0,077
			Sig. (bilateral)	0,674	0,769
			N	17	17
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,052	-0,158
			Sig. (bilateral)	0,894	0,686
			N	9	9
33 a 82 años	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,074	-0,190
			Sig. (bilateral)	0,764	0,436
			N	19	19
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,220	-0,536
			Sig. (bilateral)	0,471	0,059
			N	13	13
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,298	-0,365
			Sig. (bilateral)	0,245	0,149
			N	17	17
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,284	0,434
			Sig. (bilateral)	0,459	0,244
			N	9	9

Según lo que se observa en la tabla 22, la creatinina en un grupo de 8 pacientes que no trabajan presenta una relación inversa significativa con el dosaje de fenitoína, con  $r = -0.785$  y  $p=0.021$ . En el caso de la creatinina también se encontró relación inversa significativa en un grupo de 20 pacientes que trabajan con el dosaje de carbamazepina, con  $r = -0,475$  y  $p=0,034$ .

**Tabla 22**

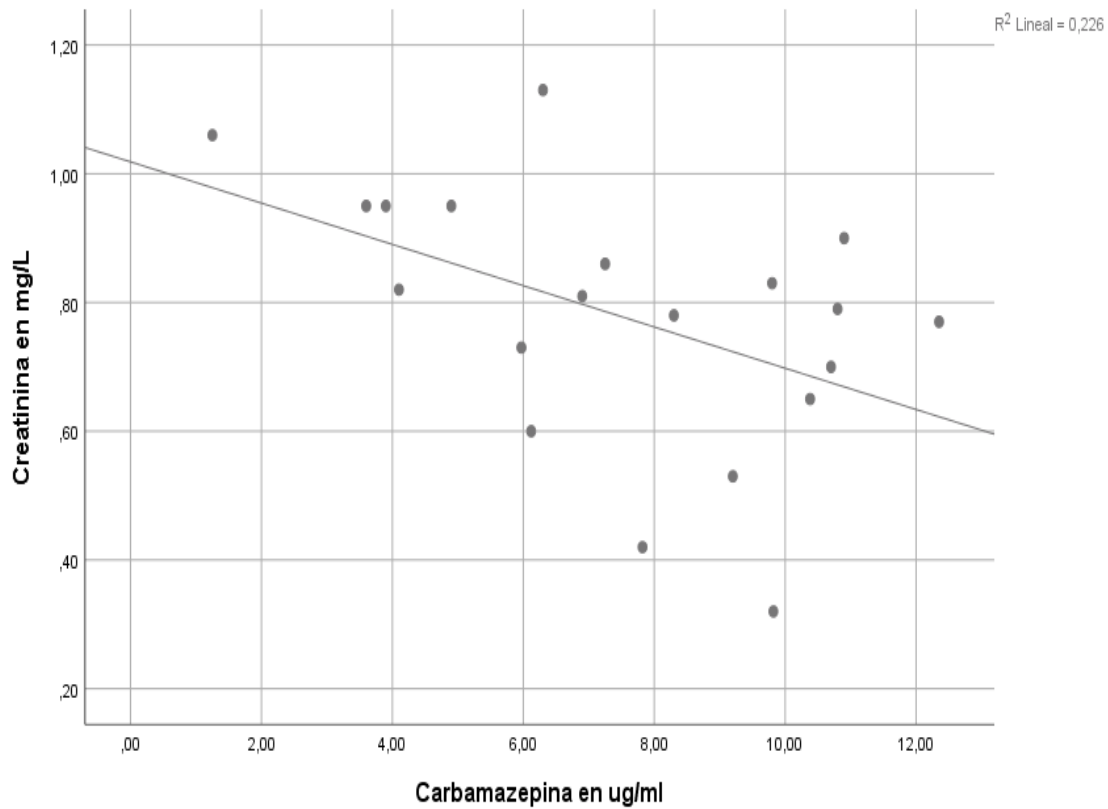
*Correlación de pearson entre dosaje de los fármacos y el perfil renal según condición laboral de los pacientes*

Condición laboral	Fármaco epileptico		Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl	
No trabaja	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,272	0,337
			Sig. (bilateral)	0,308	0,202
			N	16	16
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	<b>-0,785*</b>	-0,268
			Sig. (bilateral)	<b>0,021</b>	0,522
			N	8	8
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,527	0,267
			Sig. (bilateral)	0,053	0,357
			N	14	14
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,620	0,231
			Sig. (bilateral)	0,101	0,583
			N	8	8
Trabaja	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,127	-0,047
			Sig. (bilateral)	0,512	0,810
			N	29	29
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,333	-0,461
			Sig. (bilateral)	0,225	0,084
			N	15	15
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,082	<b>-0,475*</b>
			Sig. (bilateral)	0,731	<b>0,034</b>
			N	20	20
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,320	0,311
			Sig. (bilateral)	0,367	0,381
			N	10	10

En la figura 9, se observa una tendencia negativa en la dispersión de puntos entre los dosajes de la Carbamazepina y valores de la Creatinina con una correlación de -0,475. Esto es, a medida que se incrementan los dosajes de carbamazepina se disminuye también los valores de Creatinina.

**Figura 9**

*Dispersión de puntos de valores de creatinina y dosaje de carbamazepina para el grupo que trabaja*



**Relación entre los niveles séricos del perfil renal y dosaje de fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) según factores clínicos (tiempo de enfermedad, tipo de epilepsia y tipo de crisis epiléptica)**

Según lo que se observa en la tabla 23, la urea en un grupo de 22 pacientes con más de 11 años de enfermedad presenta una relación muy significativa con el valor de ácido valproico, con  $r=0.567$  y  $p=0.006$ . En el resto de los casos no se encontró alguna relación.

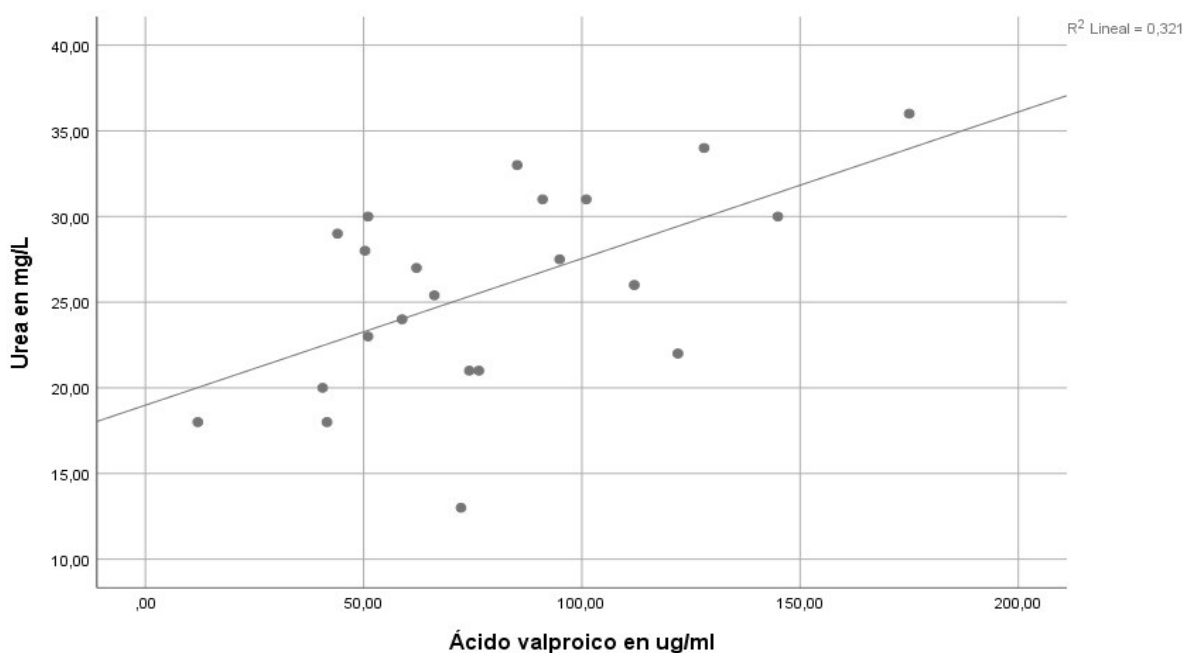
**Tabla 23**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tiempo de enfermedad*

Tiempo de enfermedad	Fármaco epiléptico			Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl
2 a 11 años	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,124	-0,247
			Sig. (bilateral)	0,572	0,255
			N	23	23
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,205	-0,111
			Sig. (bilateral)	0,502	0,718
			N	13	13
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,373	0,064
			Sig. (bilateral)	0,116	0,794
			N	19	19
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,227	-0,275
			Sig. (bilateral)	0,478	0,387
			N	12	12
12 a 26 años	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	<b>0,567**</b>	0,341
			Sig. (bilateral)	<b>0,006</b>	0,121
			N	22	22
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,206	-0,162
			Sig. (bilateral)	0,569	0,654
			N	10	10
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,252	-0,335
			Sig. (bilateral)	0,364	0,222
			N	15	15
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,412	0,556
			Sig. (bilateral)	0,417	0,251
			N	6	6

Según la figura 10, se observa una tendencia positiva en la dispersión de puntos entre los dosajes de la ácido valproico y valores de la urea con una correlación de 0,567. Esto es, a medida que se incrementan los dosajes de ácido valproico se incrementa también los valores de urea.

**Figura 10** Dispersión de puntos de valores de urea y dosaje de ácido valproico para el grupo de pacientes con más de 11 años de la enfermedad



Según lo que se observa en la tabla 24, no se encontró alguna relación con el perfil renal según tipo de epilepsia de los pacientes.

**Tabla 24**

*Correlación de pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de epilepsia*

Tipo de epilepsia	Fármaco epiléptico		Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl	
Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales) y con ataques de inicio localizado.	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,164	0,061
			Sig. (bilateral)	0,544	0,822
			N	16	16
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,385	-0,375
			Sig. (bilateral)	0,307	0,320
			N	9	9
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,203	-0,438
			Sig. (bilateral)	0,662	0,326
			N	7	7

	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,223	0,648
			Sig. (bilateral)	0,777	0,352
			N	4	4
Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales)	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,334	0,247
			Sig. (bilateral)	0,224	0,375
			N	15	15
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,524	-0,805
			Sig. (bilateral)	0,286	0,053
			N	6	6
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,153	0,119
			Sig. (bilateral)	0,572	0,661
			N	16	16
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,199	0,123
			Sig. (bilateral)	0,582	0,735
			N	10	10
Epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (Focales) (Parciales) y con ataques parciales simples.	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,793	0,883
			Sig. (bilateral)	0,207	0,117
			N	4	4
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,988	0,856
			Sig. (bilateral)	0,097	0,346
			N	3	3
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,642	0,183
			Sig. (bilateral)	0,358	0,817
			N	4	4
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-	-
			Sig. (bilateral)		
			N	1	1
Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados.	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,658	-
			Sig. (bilateral)	0,543	
			N	3	3
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,572	-0,833
			Sig. (bilateral)	0,612	0,373
			N	3	3
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,360	-
			Sig. (bilateral)	0,640	
			N	4	4
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-	-
			Sig. (bilateral)		
			N	1	1
Epilepsia, tipo no especificado	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,004	-0,459
			Sig. (bilateral)	0,994	0,301
			N	7	7
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-	-
			Sig. (bilateral)		
			N	2	2
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,842	-0,914
			Sig. (bilateral)	0,363	0,266

			N	3	3
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-	-
			Sig. (bilateral)		
			N	2	2

Según lo que se observa en la tabla 25, tampoco se encontró alguna relación con el perfil renal según tipo de crisis epiléptica de los pacientes.

**Tabla 25**

*Correlación de Pearson entre dosajes de los fármacos y el perfil renal según tipo de crisis epiléptica*

Tipo de crisis epiléptica	Fármaco epiléptico		Urea en mg/dl	Creatinina en mg/dl	
Focal	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,201	0,077
			Sig. (bilateral)	0,206	0,632
			N	41	41
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,002	-0,418
			Sig. (bilateral)	0,994	0,075
			N	19	19
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,212	-0,169
			Sig. (bilateral)	0,270	0,380
			N	29	29
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,003	0,095
			Sig. (bilateral)	0,992	0,717
			N	17	17
Generalizada	Ácido Valproico	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,356	0,035
			Sig. (bilateral)	0,644	0,965
			N	4	4
	Fenitoína	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	0,304	-0,220
			Sig. (bilateral)	0,696	0,780
			N	4	4
	Carbamazepina	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-0,212	0,956
			Sig. (bilateral)	0,732	0,011
			N	5	5
	Fenobarbital	dosaje en ug/ml	Correlación de Pearson	-	-
			Sig. (bilateral)		
			N	1	1

## ANEXO D

### CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Yo, Vilma Agustina Monsalve Salas con DNI N.º 16523358 CTMP 5383, Tecnólogo Médico del Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN), Investigadora del Proyecto de Investigación: “Perfil Renal y Dosaje de Fármacos Antiepilépticos Clásicos, en Pacientes con Epilepsia Del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, enero 2019 a febrero del 2020”.

Desde el inicio de mi trabajo y en adelante, sin importar en que Institución o dependencia trabaje, me comprometo a guardar confidencialidad y no divulgar bajo cualquier forma de difusión, la información que tenga que manejar como parte de mi permanencia en el INCN incluyendo nombres de las personas e identificación de las familias a las que pertenecen, resultados clínicos encontrados y otros no directamente especificados en este documento pero que pongan en riesgo la confidencialidad debido a las personas directa o indirectamente afectadas que acuden para la atención. Igualmente me comprometo a guardar confidencialidad bajo las mismas características antes mencionadas, con respecto a la base de datos y técnicas que se empleen en el INCN, y a no modificar ni copiar base de datos, protocolos clínicos o técnicos y resultados antes mencionados.

Barrios Altos, ..... de ..... de 2021

.....  
Vilma Agustina Monsalve Salas

DNI:16523358