

Niveles de vitamina D en pacientes con tratamiento anticonvulsivante para epilepsia que asistieron a la consulta externa de un hospital de tercer nivel de Colombia

Vitamin D levels in patients receiving anticonvulsant treatment for epilepsy in an outpatient clinic in Colombia

Guillermo Gonzalez-Manrique (1, 4), Alejandro Pinzón-Tovar (2, 3-5), Carol Paola Salcedo-Cerquera (2, 3), Juan Diego Dominguez-Ruiz (2, 3), María Elcy Puentes-Castrillon (2, 3), Katherine Viviana Claros Ortiz (1)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la vitamina D actúa en múltiples tejidos y procesos fisiológicos. El objetivo del estudio fue determinar los niveles de vitamina D en pacientes con epilepsia tratados con anticonvulsivantes.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio observacional, descriptivo, de corte transversal en pacientes con diagnóstico de epilepsia que asistieron al servicio de consulta externa de un hospital de tercer nivel de atención de Neiva, Colombia, entre marzo y octubre de 2018. Se midieron los niveles séricos de vitamina D, paratohormona, albúmina y calcio.

RESULTADOS: Una muestra de 90 pacientes. La mediana de edad fue de 36,5 (rango 18-81 años), 46 (51,1%) presentaron niveles bajos de vitamina D (38,8% en rango de insuficiencia y 12,2% rango de deficiencia). Se documentó asociación entre el sexo femenino y niveles insuficientes y deficientes de vitamina D, el no realizar ejercicio con niveles insuficientes de vitamina D, la exposición diaria al sol menor de 15 minutos y el no realizar caminata con niveles deficientes de vitamina D. El déficit de vitamina D se asoció con incremento de los niveles de paratohormona, mediana 103,9 pg/ml (rango 30,7-182,9 pg/ml, $P < 0,01$). No se encontraron diferencias entre los niveles de vitamina D y el uso de monoterapia, politerapia, ni con la utilización fármacos inductores enzimáticos.

CONCLUSIONES: en pacientes con terapia anticonvulsivante es frecuente encontrar niveles insuficientes/ deficientes de vitamina D aunque no se encontró asociación con el uso de monoterapia, politerapia o inductores enzimáticos hepáticos.

PALABRAS CLAVE: anticonvulsivantes, deficiencia, epilepsia, vitamina D (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Vitamin D acts in many tissues and different physiological processes. The objective was to determine vitamin D levels in patients with epilepsy treated with anticonvulsants.

MATERIALS AND METHOD: Observational, descriptive, cross-section study in consecutive patients with epilepsy who attended the Neurology outpatient service of a university hospital in Neiva, Colombia, between March and October 31, 2018. We obtained serum levels of vitamin D, parathormone, albumin and calcium.

RESULTS: There were 90 patients with a median age of 36.5 (range 18-81 years), 46 (51.1%) had low levels

- (1) Departamento de Neurofisiología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia.
- (2) Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.
- (3) Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia.
- (4) Grupo de Investigación MI Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.
- (5) Semillero de Investigación en Medicina Interna SIMI, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

of vitamin D (38.8% in the range of insufficiency and 12.2% with deficiency). Females had more insufficient and deficient levels of vitamin D; not exercising was associated with insufficient levels of vitamin D, daily exposure to the sun under 15 minutes and not walking, with deficient levels of vitamin D. Vitamin D deficiency was associated with an increase in parathyroid hormone levels, median 103.9 pg / ml (range 30.7 - 182.9 pg / ml, $P < 0.01$). No difference was found between vitamin D levels and the use of monotherapy, polytherapy, or the use of enzyme-inducing drugs.

CONCLUSIONS: in epileptic patients with anticonvulsants it is common to find insufficient / deficient levels of vitamin D although we found no association with the use of monotherapy, polytherapy or hepatic enzyme inducers.

KEYWORDS: antiepileptic drugs, deficiency, epilepsy, vitamin D (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Desde la década del sesenta, el estudio de la vitamina D ha ganado importancia por su función como hormona esteroidea que actúa en múltiples tejidos y en numerosos procesos fisiológicos (1,2). Su papel fundamental se ha descrito en el metabolismo óseo, sin desconocer su contribución en trastornos autoinmunes, procesos oncológicos, enfermedades cardiovasculares y neurológicas, como demencia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esquizofrenia (3-8).

La hipovitaminosis D es un importante problema de salud pública a nivel global, y se estima que mil millones de personas podrían padecer insuficiencia. Los niveles menores de 30 ng/ml prevalecen en todas las regiones del mundo y niveles menores 10 ng/ml son más comunes en el sur de Asia y Medio Oriente (9-11). Se ha postulado que 75% de los adultos tendrían niveles insuficientes de vitamina D (12). En Estados Unidos la tasa general de deficiencia de vitamina D sería de 41,6%, más alta observada en personas de raza negra (82,1%), y en hispanos (69,2%) (13). En América Latina se ha documentado hipovitaminosis D entre diferentes grupos de población (14). Los estudios realizados en nuestro país muestran que 55% de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis presentaron niveles de insuficiencia de vitamina D, con un estudio local que muestra 35,5% de niveles de deficiencia y 53,5% de insuficiencia (15).

La deficiencia de vitamina D puede ocurrir como resultado de la disminución de la ingesta o de la absorción, la exposición reducida al sol, el aumento del catabolismo hepático o la disminución de la síntesis endógena (16,17).

Tanto la epilepsia como los medicamentos antiepilepticos se asocian con efectos adversos en la salud ósea (18-22). Los anticonvulsivantes en monoterapia como en politerapia pueden generar disminución de la vitamina D, realizan inducción de la citocromo P450 del sistema hepático produciendo metabolitos inactivos, alteración de absorción de calcio intestinal e hiperparatiroidismo secundario, lo que aumenta la movilización de las reservas óseas de calcio y

el posterior recambio óseo (23-25). La evidencia sugiere un mayor riesgo de niveles bajos de vitamina D y fracturas en pacientes tratados con inductores enzimáticos (26-30).

Aunque no hay directrices claras sobre el estudio de la salud ósea en la población específica de pacientes con epilepsia, la Sociedad Americana de Endocrinología al igual que el consenso colombiano de vitamina D, recomiendan la evaluación de niveles de vitamina D de forma general en individuos con factores de riesgo, dentro los cuales están los pacientes con tratamiento anticonvulsivante para epilepsia por más de tres meses (16,17). En Colombia solo 41 % de los neurólogos infantiles, y 24% de los neurólogos de adultos, realiza tamizaje del estado de vitamina D y salud ósea en los pacientes con epilepsia, y 9% formula rutinariamente profilaxis con vitamina D (30-33).

El objetivo principal del estudio fue determinar los niveles de vitamina D en pacientes con más de tres meses de tratamiento anticonvulsivante en epilepsia que asistieron a la consulta externa de neurología de un hospital de alta complejidad, describir sus características sociodemográficas, definir la prevalencia de valores de deficiencia e insuficiencia de vitamina D, comportamiento de los otros parámetros del metabolismo óseo, el impacto del uso de monoterapia vs politerapia y la utilización anticonvulsivantes inductores enzimáticos. También se describe cómo influyen hábitos de los pacientes como el grado de exposición al sol y la actividad física.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal, realizado en pacientes adultos, consecutivos, de la consulta externa de Neurología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con diagnóstico de epilepsia, que consultaron entre el 1 de marzo y el 31 de octubre del 2018.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, que tuvieran más de 3 meses de tratamiento anticonvulsivante.

vante, se excluyeron aquellos con diagnóstico de linfomas y neoplasias hematológicas, mujeres embarazadas o lactando, antecedente de enfermedad renal crónica grado 3, 4 y 5 o cirrosis hepática Child Pugh grado A, B o C.

El trabajo fue sometido y aprobado por el comité de ética médica del Hospital. Previa firma del consentimiento informado por parte de los pacientes, se les aplicó una encuesta a cargo de los investigadores, posteriormente se realizó la toma de una muestra de sangre por personal capacitado de enfermería para realizar la respectiva medición de los niveles de vitamina D, paratohormona, albúmina y calcio sérico.

Las muestras fueron procesadas en el laboratorio del hospital, se usaron 2 kits de Vidas® 25 OH Vitamina D que fueron efectuados en el equipo Vidas mediante técnica inmunoenzimática ELFA (análisis enzimático ligado a fluorescencia), 2 kits de paratohormona intacta que fueron hechos en el equipo Advia centaur XP por técnica de quimioluminiscencia, 1 kit de calcio en el equipo Dimension RxL Max Siemens mediante técnica de quimioluminiscencia y 1 kit de albumina corrido en el equipo Dimension RxL Max Siemens mediante técnica de quimioluminiscencia.

Para el análisis de datos se usó el paquete estadístico SPSS 25.0. Las variables numéricas se resumieron como medias con sus desviaciones estándar (\pm DE). Las variables categóricas fueron resumidas como proporciones (%) o prevalencias (%), con sus correspondientes intervalos de confianza (IC 95%), se usó como valor de significancia $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 90 pacientes (ver Tabla 1), 42 hombres (47%) y 48 mujeres con una mediana de edad fue de 36,5 años con un rango entre (18-81 años). La mayoría de los pacientes (89, 9%) pertenecían a la raza mestiza, el 39 % tenían un nivel educativo de primaria y el estrato socioeconómico 1 (en la escala de 1 a 6) fue el más común (61 pacientes, 68%). La mitad (45 pacientes) pertenecía a una aseguradora del régimen subsidiado (población sin capacidad de pago subsidiada por el Estado) y el 40% tuvo como ocupación labores del hogar.

84 pacientes (93%) tenía diagnóstico de epilepsia secundaria y 50% recibió tratamiento en monoterapia, siendo la carbamazepina el medicamento más usado (33%). En cuanto al uso de politerapia fue formulada en el 50% de los pacientes, siendo la carbamazepina + levetiracetam la más formulada en el 20% de los pacientes, seguido de la fenitoina + levetiracetam en el 18%.

De los paraclínicos realizados, la mediana de paratohormona fue de 49,3 pg/ml con un rango entre 18,4 y 182,9 y el promedio de vitamina D fue de 31,1ng/ml con

una desviación estándar de 10,0. Del total de la población, 51% (n=46) presentó niveles bajos de 25-hidroxivitamina D, 39% (n=35) en rango de insuficiencia y 12% (n=11) en rango de deficiencia. Para la insuficiencia de vitamina D se encontró asociación con el sexo femenino y el hecho de no realizar ejercicio, y respecto al déficit de vitamina D se encontró asociación con el sexo femenino, exposición diaria al sol menor de 15 minutos y el no realizar caminata.

De los paraclínicos realizados, los pacientes con déficit de vitamina D presentaron niveles menores de albúmina y niveles mayores de paratohormona con respecto a los pacientes con niveles normales de vitamina D, sin embargo, no presentaron alteración en el calcio sérico ni en el calcio corregido.

En las tablas 1 y 2 se resumen las características socio-demográficas, terapéuticas, medidas antropométricas, paraclínicos y hábitos asociados a insuficiencia y déficit de vitamina D de los pacientes con tratamiento anticonvulsivante estudiados.

DISCUSIÓN

Los efectos de los anticonvulsivantes sobre los niveles de vitamina D, el metabolismo óseo y el sistema endocrino no se conocen por completo. La mayoría de los pacientes con epilepsia requiere una terapia a largo plazo por lo cual están expuestos a los posibles efectos secundarios metabólicos negativos del tratamiento farmacológico sobre el impacto óseo (25, 34). Esta es una circunstancia particularmente desfavorable porque la epilepsia aumenta la pérdida ósea y el riesgo de fracturas por diversos mecanismos, como la reducción de la actividad física impuesta por las convulsiones, los déficit neurológicos coexistentes y las caídas relacionadas con las convulsiones (25,35,36).

Los resultados de este estudio indican que de los 90 pacientes incluidos que toman anticonvulsivantes por más de 12 semanas, el 93,3% tenía diagnóstico de epilepsia secundaria. Su edad y su distribución por sexo fueron muy similares a los presentados por Teagarden et al. en Estados Unidos, en un estudio observacional que incluyó 596 pacientes con edad media de 41 años (desviación estándar 14; rango = 18-81), 56% mujeres y de raza/etnia predominantemente caucásica (55%) (30); bajo nivel educativo, y bajo estrato socioeconómico se asemejan a la población estudiada en nuestro país donde aproximadamente el 86,8% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia tienen un nivel socioeconómico bajo, Jovel et al (37).

Es conocido que algunos de los medicamentos anti-epilépticos inducen las enzimas hepáticas citocromo P450, aumentan la conversión de la vitamina D a metabolitos inactivos lo que conduce a una reducción de la absorción de calcio, con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario,

Tabla 1. Características sociodemográficas, terapéuticas y hábitos asociados a insuficiencia y déficit de vitamina D de los pacientes con tratamiento anticonvulsivante. Fuente de los autores.

DATOS	Normal	Insuficiencia	p	Déficit	p
	N= 44	N= 35		N= 11	
SEXO					
Femenino (%)	14 (32)	25 (71,4)	<0,01	10 (91)	<0,01
EDAD Mediana (Rango IC)	36,5 (19-81)	34 (18-72)	0,47	48 (28-76)	0,09
TERAPIA RECIBIDA					
Monoterapia (%)	22 (50)	17 (49)		6 (55)	
Politerapia (%)	22 (50)	18 (51)	0,90	5 (46)	0,79
FÁRMACO INDUCTOR ENZIMÁTICO					
Si	28 (64)	19 (54)	0,40	10 (91)	0,14
EXPOSICIÓN DIARIA AL SOL					
Menor a 15 minutos (%)	9 (21)	12 (34)		8 (73)	
Mayor a 15 minutos(%)	35 (80)	23 (66)	0,17	3 (28)	<0,01
REALIZA EJERCICIO					
Si (%)	11 (25)	1 (3)	<0,01	2 (18)	0,94
Mediana (Rango)	60 (15-180)	NA	NA	27,5 (10-45)	0,23
REALIZA CAMINATA					
Si (%)	32 (73)	20 (57)	0,15	3 (27)	<0,01
Mediana (Rango)	35 (10-420)	30 (10-120)	0,71	15 (15-60)	0,23
TABAQUISMO					
Si (%)	5 (11)	1 (3)	0,22	0 (0)	0,57

Tabla 2. Medidas antropométricas y paraclínicos asociados a insuficiencia y déficit de vitamina D de los pacientes con tratamiento anticonvulsivante. Fuente de los autores.

	Normal	Insuficiencia	p	Déficit	p
	N= 43	N= 35		N= 11	
Antropométricas					
Peso kg media (DE)	66 (14)	63 (11)	0,19	65 (14)	0,86
Talla m media (DE)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	<0,01	1,6 (0,1)	0,11
Imc mediana (rango IC)	24 (20-35)	24 (18-34)	0,87	23 (22-33,)	0,68
Paratohormona pg/ml					
Mediana (Rango IC)	43 (22-86)	49 (18-133)	0,21	104 (31-183)	<0,01
Albúmina sérica g/dl					
Media (DE)	4,0 (0,4)	3,9 (0,3)	0,20	3,7 (0,3)	0,02
Calcio total mg/dl					
Media (DE)	9,2 (0,7)	9,1 (0,5)	0,68	9,1 (0,7)	0,84

mayor reabsorción ósea y aceleración de pérdida de masa ósea (24,38,39). La mitad de nuestra población estudiada recibió tratamiento en monoterapia, la mayoría de ellos con carbamazepina, o politerapia, combinando este medicamento con levetiracetam, o este último con fenitoina. No encontramos diferencias entre los niveles de vitamina D y el uso de monoterapia o politerapia, así como con la utilización fármacos inductores enzimáticos, concordante con varios estudios (23,30,40). Se resalta que se presentó una tendencia a mayor déficit de vitamina D en los pacientes con inductores enzimáticos, así como lo reportado en otros estudios con mayor poder estadístico (36,41).

Se documenta con niveles deficientes de vitamina D incremento de la paratohormona (mediana 103,9 pg/ml, $P < 0,01$) y niveles más bajos de albúmina (media: 3,7g/dl, $P 0,02$), resultados esperados dentro del metabolismo de esta vitamina como respuesta se presenta hiperparatiroidismo secundario (42). Misra et al. demostraron que en respuesta a niveles bajos de vitamina D, los niveles séricos de paratohormona intacta se aumentaron en 75% de los pacientes después del uso de carbamazepina (43).

Se estima que entre el 20 y el 100% de los hombres y mujeres de edad avanzada estadounidenses, canadienses y europeos tienen deficiencia de vitamina D, los niños y los adultos jóvenes tienen un riesgo igualmente alto de hipovitaminosis D en todo el mundo (42). En una cohorte canadiense de 1.912 adultos mayores de 35 años, 18,1% tenían insuficiencia de vitamina D (44). Igualmente, Suarez-Martínez et al en su cohorte de 4.090 individuos sanos con promedio de 55,4 años, 83,5% fueron mujeres, 24,9% presentaron deficiencia y 43,6% insuficiencia de vitamina D (45). En el estudio NHANES III, que incluyó 18.883 pacientes, se observó insuficiencia de vitamina D en 50% de los hombres y 40% de las mujeres (46).

En nuestro estudio el promedio de 25-hidroxivitamina D fue de 31,1 ng/ml, similar a lo encontrado en otros estudios (30,36). Del total de la población, 51,% presentaron niveles bajos de vitamina D, el 39% rango de insuficiencia y 12% rango de deficiencia, datos similares a los reportados en otros estudios que informan hipovitaminosis en paciente epilépticos con terapia anticonvulsivante (23,47). En los pacientes con insuficiencia se encontró asociación con sexo femenino y con el hecho de no realizar ejercicio; respecto al déficit se encontró asociación con el sexo femenino,

exposición diaria al sol menor de 15 minutos y el no realizar caminata, datos que se correlacionan con lo encontrado en la literatura, como lo es la importancia de exposición al sol dentro del metabolismo de la vitamina D, una de las principales causas de déficit (12,48,49).

En la actualidad, no existen pautas para la evaluación de la vitamina D y la salud ósea en pacientes con epilepsia, a excepción de la recomendaciones del consenso colombiano de vitamina D y la Sociedad Americana de Endocrinología, que recomiendan la evaluación de los niveles de vitamina D en este grupo de pacientes con en el grupo de pacientes con este factor de riesgo (16,17).

La alta frecuencia de niveles insuficientes y deficientes de vitamina D en la población con epilepsia como hallazgo de nuestro estudio, destaca la importancia de la detección temprana y el manejo oportuno, dado el mayor riesgo de osteoporosis y fracturas en esta población. Los estudios de suplementación en población pediátrica con epilepsia han mostrado efectos positivos en la densidad mineral ósea o biomarcadores óseos (50).

El estudio presenta algunas limitaciones. En primera medida debido al tamaño muestral no se logró realizar un análisis estratificado teniendo en cuenta el ciclo vital individual o tratamiento recibido. No se incluyeron algunas variables importantes como el tiempo de la enfermedad o algunas comorbilidades que pueden generar deficiencia de vitamina D. Por último, teniendo en cuenta que es un diseño transversal no se puede establecer una asociación causal.

CONCLUSIONES

En la población estudiada de pacientes con epilepsia que se encuentran en manejo con anticonvulsivantes, se encontró que los niveles insuficientes/deficientes de 25-hidroxivitamina D es frecuente, a pesar de que nos encontramos en un país tropical, donde se consideraría que fuera baja, dada la alta radiación solar, particularmente en nuestra región. Es importante resaltar que no se encontró asociación con el uso de monoterapia, politerapia o anticonvulsivantes inductores enzimáticos hepáticos.

Conflicto de interés

Los autores se declaran sin ningún conflicto de interés en este trabajo original.

REFERENCIAS

- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskelatal actions of vitamin d: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2018;40(4):1109-51. doi:10.1210/er.2018-00126.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JPA. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014;348:g2035. doi:10.1136/bmj.g2035.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-261. doi: 10.2105/AJPH.2004.045260.
- Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, Theodoratou E, Campbell H, Dunlop MG, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2017;116(8):1092-110. doi: 10.1038/bjc.2017.44.
- Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):359-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.020.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
- Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin d supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study : a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-16. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0175.
- Hollo A, Clemens Z, Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci.* 2014;124(6):387-93. doi: 10.3109/00207454.2013.847836.
- Navarro Mendoza E-P, Tejada Marín J-W, Carrillo DC, Guzmán GE, Arango LG. Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23(1):17-23. doi: 10.1016/j.rcreu.2015.12.006.
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6.
- Hansen KE, Johnson MG. An update on vitamin D for clinicians. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(6):440-4. doi: 10.1097/MED.0000000000000288.
- Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011;31(1):48-54. doi: 10.1016/j.nutres.2010.12.001.
- Quintana Duque M, Toro C, Restrepo J. Vitamina D en America Latina. *Rev Metab Óseo Miner.* 2007;5:403-10.
- Tovar AP, Vásquez N, Celemin C. Niveles de vitamina D en pacientes con osteoporosis en la ciudad de Neiva, Huila, Colombia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* 2017;2(3):44-50.
- Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz A, González MÁ, Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes JI, et al. Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Medicina (Bogotá).* 2017;39(2):140-57.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004;45(11):1330-7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.18804.x.
- Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia.* 2006;47(3):510-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00460.x.
- Jette N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie WD. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis. *Arch Neurol.* 2011;68(1):107-12. doi: 10.1001/archneurol.2010.341.
- Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia.* 2005;46(2):304-10. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.23804.x.
- Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2014;64:246-53. doi: 10.1016/j.bone.2014.04.018.
- Nagarjunakonda S, Amalakanti S, Uppala V, Rajanala L, Athina S. Vitamin D in epilepsy: vitamin D levels in epilepsy patients, patients on antiepileptic drug polytherapy and drug-resistant epilepsy sufferers. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(1):140-2. doi: 10.1038/ejcn.2015.127.
- Ramírez-Jiménez JJ, Alfaro-Velásquez JM. Efecto de los medicamentos antiepilépticos en el metabolismo de la vitamina D y el impacto negativo relacionado al déficit. *Med Lab.* 2015;21(3-4):131-48.
- Menon B, Harinarayan CV. The effect of anti epileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism--a longitudinal study. *Seizure.* 2010;19(3):153-8. doi: 10.1016/j.seizure.2010.01.006.
- Fraser LA, Burneo JG, Fraser JA. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and fractures in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res.* 2015;116:59-66. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.07.003.
- Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure.* 2013;22(1):37-42. doi: 10.1016/j.seizure.2012.10.002.
- Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology.* 2008;70(18):1586-93. doi: 10.1212/01.wnl.0000310981.44676.de.
- Phabphal K, Geater A, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Leelawattana R. Effect of switching hepatic enzyme-inducer antiepileptic drug to levetiracetam on bone mineral density, 25 hydroxyvitamin D, and parathyroid

- hormone in young adult patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(6):e94-8. doi: 10.1111/epi.12162.
30. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108(8):1352-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.06.008.
 31. Gutiérrez-Álvarez AM, Gavilanes AV, Velosa DM. Enfermedad ósea asociada al uso de antiepilépticos: la buscan los neurólogos? *Acta Neurol Colomb*. 2008;24(4).
 32. Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, Gagnon D, Baker E, Davis SA, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy--antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia*. 2013;54(11):1997-2004. doi: 10.1111/epi.12351.
 33. Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2018;59(4):885-96. doi: 10.1111/epi.14015.
 34. Miziak B, Blaszczyk B, Chroscinska-Krawczyk M, Danilkiewicz G, Jagiello-Wojtowicz E, Czuczwar SJ. The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(7):935-46. doi: 10.1517/14740338.2014.919255.
 35. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42. doi: 10.1111/epi.13671.
 36. Suljic EM, Mehicevic A, Mahmutbegovic N. Effect of long-term carbamazepine therapy on bone health. *Med Arch*. 2018;72(4):262-6. doi: 10.5455/medarch.2018.72.262-266.
 37. Jovel CE, Pardo C, Moreno C, Vergara J, Hedmont D, Mejía FS. Demographic and social profile of epilepsy in a vulnerable low-income population in Bogotá, Colombia. 2016;31(8):528-34. doi: 10.1016/j.nrl.2014.10.016. Epub 2014 Dec 15.
 38. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1814(1):186-99. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.06.022.
 39. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav*. 2004;5 Suppl 2:S3-15. doi: 10.1016/j.yebeh.2003.11.026.
 40. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia*. 2002;43(12):1488-92. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.13002.x.
 41. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(1):1-10. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.10.011.
 42. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(3):248-54. doi: 10.1056/NEJMc1101911.
 43. Misra A, Aggarwal A, Singh O, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on vitamin D and parathormone in epileptic children. *Pediatr Neurol*. 2010;43(5):320-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.013.
 44. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int*. 2011;22(5):1389-99. doi: 10.1007/s00198-010-1362-7.
 45. Suarez-Martinez EB, Perez CM, Cruz SK, Khorsandi S, Chardon C, Ferder L. Importance of vitamin D and vitamin D levels status in Puerto Ricans. *J Health Care Poor Underserved*. 2013;24(4 Suppl):38-47. doi: 10.1353/hpu.2014.0000.
 46. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA, Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):626-32. doi: 10.1001/archinternmed.2008.604.
 47. Tombini M, Palermo A, Assenza G, Pellegrino G, Benvenga A, Campana C, et al. Calcium metabolism serum markers in adult patients with epilepsy and the effect of vitamin D supplementation on seizure control. *Seizure*. 2018;58:75-81. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.008.
 48. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013;5(9):3605-16. doi: 10.3390/nu5093605.
 49. Cebeci AN, Ekici B. Epilepsy treatment by sacrificing vitamin D. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(5):481-91. doi: 10.1586/14737175.2014.905742.
 50. Harijan P, Khan A, Hussain N. Vitamin D deficiency in children with epilepsy: Do we need to detect and treat it?. *J Pediatr Neurosci*. 2013;8(1):5-10. doi: 10.4103/1817-1745.111413