

Déficit de vitamina D en niños y adolescentes que reciben tratamiento antiepiléptico. Estudio descriptivo

Lili M. Duarte-Donneys*
Juan J. Ramírez**
José W. Cornejo***
Óscar F. Suárez-Brochero****
Christian A. Rojas-Cerón*****

*Médico, Especialista en Pediatría, Universidad del Valle. Pediatra, Hospital San Juan de Dios, Cali. Docente cátedra, Pontificia Universidad Javeriana y Universidad Santiago de Cali. Cali. Colombia.

**Médico endocrinólogo pediatra. Universidad de Antioquia. Docente cátedra, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Colombia.

***Médico, Msc en epidemiología. Profesor titular de neurología infantil, Universidad de Antioquia. Coordinador grupo de investigación PEDIACIENCIAS. Miembro del Grupo de Investigación Genética Molecular (Genmol). Miembro de la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) y la Asociación Colombiana de Neurología Infantil (Asconi). Medellín. Colombia.

****Médico, Msc en epidemiología. Docente, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Colombia.

*****Neurólogo infantil, Hospital Universitario del valle. Profesor asociado, Universidad del Valle. Cali. Colombia.

Correspondencia: Dra. Lili M. Duarte-Donneys. Correo electrónico: Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6193-7222>

Resumen

Introducción: la hipovitaminosis D es un problema prevalente en la población general y muy frecuente en niños; relacionado a diferentes patologías o factores como el uso de medicamento antiepilépticos (MAEs), principalmente aquellos inductores enzimáticos del citocromo P450, ampliamente relacionados con la salud ósea. Razón por la que este estudio busca determinar la distribución de insuficiencia de Vitamina D en niños tratados farmacológicamente para la epilepsia, así como establecer factores asociados basándose en características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas. **Metodología:** estudio descriptivo, transversal, retrospectivo con 103 pacientes con epilepsia en manejo con MAEs, asistentes a la consulta de neuropediatría en un hospital de tercer nivel, se tomó información de las historias clínicas de niños entre 0 y 18 años durante enero del 2016 y junio del 2019. Se construyó un modelo multivariado en relación a la presencia de insuficiencia de vitamina D y valores normales de esta. **Resultados:** el 44,7% presentaron insuficiencia de vitamina D, mientras 6,8% de pacientes presentó deficiencia, de los cuales 4 tenían historia de fracturas. Se encontró asociación estadísticamente significativa con la insuficiencia en pacientes que residen en área rural (ORa=4,2 (IC95%=1,3-13,4) p=0,013), pertenecen a nivel socio económico bajo (Ora=2,9 (IC95%=1,1-7,7) p=0,030) y padecen epilepsia refractaria (Ora=3,1 (IC95%=1-8,7) p=0,033). **Conclusiones:** la hipovitaminosis D es frecuente en paciente con epilepsia en manejo farmacológico con MAE. La insuficiencia se asoció con epilepsia refractaria, nivel socioeconómico bajo y provenir de área rural, por lo que se recomienda vigilancia rutinaria de los niveles de vitamina D y suplementación en aquellos pacientes con déficit. **MÉD.UIS.2022;35(1): 71-9**

Palabras clave: Deficiencia de Vitamina D. Epilepsia. Anticonvulsivantes. Fracturas Óseas.

Vitamin D deficiency in children and adolescents receiving antiepileptic treatment. Descriptive study

Abstract

Hypovitaminosis D is a prevalent problem in the general population and very common in children; related to different pathologies or factors such as the use of antiepileptic drugs (MAEs), mainly those enzymatic inducers of cytochrome P450, broadly related with bone health. Reason why this study seeks to determine the distribution of vitamin D insufficiency in children with epilepsy in pharmacological treatment and to establish associated factors based on sociodemographic, clinical, and therapeutic characteristics. **Methodology:** descriptive, cross-sectional, retrospective study with 103 patients with epilepsy in management with MAEs, attending the neuropaediatric consultation in a

third-level hospital, information was taken from the medical records of children between 0 and 18 years of age during January 2016 and June 2019. A multivariate model was built in relation to the presence of vitamin D insufficiency and its normal values. **Results:** 44.7% of patients had vitamin D insufficiency, while 6.8% had deficiency, of which 4 had a history of fractures. A statistically significant association with insufficiency was found in patients residing in rural areas (ORa=4.2 (IC95=1.3-13.4) $p=0.013$), they belong to a low socio-economic level (Ora=2.9 (95% CI=1.1-7.7) $p=0.030$) and suffering from refractory epilepsy (Ora=3.1 (95% CI=1-8.7) $p=0.033$). **Conclusions:** hypovitaminosis D is frequent in a patient with epilepsy under pharmacological management with MAE. Insufficiency was associated with refractory epilepsy, low socioeconomic status and coming from rural areas, so routine monitoring of vitamin D levels is recommended in those patients with deficits. **MÉD.UIS.2022;35(1): 71-9**

Keywords: Vitamin D Deficiency. Epilepsy. Anticonvulsants. Bone diseases.

¿Cómo citar este artículo?: Duarte-Donneys LM, Ramírez JJ, Cornejo JW, Suárez-Brochero OF, Rojas-Cerón CA. Déficit de vitamina D en niños y adolescentes que reciben tratamiento antiepiléptico. Estudio descriptivo. MÉD.UIS.2022;35(1):71-9. doi: 10.18273/revmed.v35n1-2022007

Introducción

La vitamina D es una molécula importante en el metabolismo óseo, dada su intervención en la homeostasis del calcio y el fósforo; sin embargo, actualmente se han establecido otras funciones diferentes a la salud ósea, como en el sistema cardiovascular, muscular e inmunológico; se ha establecido su participación en la regulación de la glucosa y la prevención de tumores, funciones todas importantes, por lo que niveles deficientes de esta molécula se relacionan a trastornos en la función de estos sistemas¹.

La epilepsia es una patología frecuente en la infancia dado la exposición a diferentes factores como hipoxia, hipoglucemia e infecciones que pueden alterar la estabilidad neuronal. Se reconocen tres tipos de epilepsia: idiopática (la cual se caracteriza por tener un origen genético), sintomática (relacionada a lesión cerebral estructural) y criptogénica (de origen desconocido)².

La deficiencia de vitamina D (niveles menores a 15ng/mL) es común en los niños, con una prevalencia estimada de 9%, en niños estadounidenses en edades entre 1 a 21 años³, sin embargo, no se dispone de información sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en la población infantil colombiana. La asociación de vitamina D, anticonvulsivantes y alteraciones en la salud ósea es reconocida desde 1979⁴ y es particularmente relevante en la niñez dado que este es el periodo de mayor mineralización ósea. Los niños y adolescentes tratados con medicamentos antiepilépticos, presentan alteraciones en el metabolismo óseo debido a que la mayoría de fármacos anticonvulsivantes son inductores

del sistema de citocromo P450 hepático con un incremento en el catabolismo de la vitamina D. De estos lo antiepilépticos más relacionados con esta condición son, fenitoína, primidona, carbamazepina y fenobarbital, ellos generan un aumento en los metabolitos inactivos de esta vitamina D, lo que resulta en un depósito insuficiente de calcio y otros minerales en la matriz ósea⁵. Por otro lado, es importante resaltar también, que existe otro grupo de anticonvulsivantes que no inducen el citocromo P450 y también se relacionan con enfermedad ósea a través de otro mecanismo, por inhibición de la anhidrasa carbónica II, suprimiendo el crecimiento óseo (valproato, lamotrigina)². Se reconocen factores de confusión como: la disminución de la movilidad, desnutrición, obesidad y disminución de la exposición solar⁵. La relación entre déficit de vitamina D y mal control de crisis aún no es clara.

La densidad mineral ósea de pacientes pediátricos con epilepsia, y la bioquímica ósea en niños tratados con antiepilépticos frente a controles sanos, presenta diferencias significativas, encontrándose que la prevalencia de déficit de vitamina D en los pacientes tratados con anticonvulsivantes, varía entre 25 y 75%⁶. Existe una variabilidad en las investigaciones respecto al control de las variables de confusión.

En pacientes con epilepsia en tratamiento con MAE que inducen citocromo P450 frente a los que no, se encontró mayor riesgo de fracturas en pacientes tratados con MAE inductores de enzimas⁷. Por otro lado, se ha identificado que el nivel de vitamina D fue significativamente menor en pacientes con epilepsia que en el grupo control sano (p valor <0.05); la fosfatasa alcalina fue significativamente mayor entre pacientes epilépticos⁸.

Enero-abril

Holick y colaboradores definen como deficiencia de vitamina D los niveles plasmáticos de 25-OH vitamina D₃ inferiores a 20 ng/ml y los niveles entre 20 y 30 ng/ml, son considerados como insuficiencia. Los niveles óptimos no asociados a estados patológicos a largo plazo son los mayores de 30 ng/ml⁹.

No se dispone en nuestro conocimiento de estudios poblacionales en niños, niñas y adolescentes colombianos que evalúen la prevalencia de déficit de vitamina D en la población general, ni tampoco de estudios específicos en población pediátrica con epilepsia en el país. Por lo anterior, los datos obtenidos en esta investigación llenan un vacío en el conocimiento y constituyen información clínica relevante.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en una población pediátrica que padece epilepsia en tratamiento anticonvulsivante e identificar los factores asociados a esta condición.

Metodología

El diseño del presente estudio es de corte transversal, descriptivo y retrospectivo. Se ingresaron al estudio los niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de epilepsia en tratamiento antiepiléptico farmacológico durante al menos 6 meses que asistieron a la consulta de neurología infantil, en un hospital de la ciudad de Cali, en el periodo comprendido entre enero del 2016 y junio de del 2019 y que contaran con medición sérica de los niveles de 25-hidroxicolecalciferol.

La muestra se conformó de manera no aleatoria por conveniencia, obteniendo la información de los registros de historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron los pacientes con condiciones que alteran la homeostasis de la vitamina D como la obesidad, desnutrición aguda o crónica, en terapia con dieta cetogénica, parálisis cerebral, consumo de suplementos de calcio o vitamina D, síndrome de malabsorción, enfermedades del metabolismo óseo, insuficiencia renal crónica o enfermedades inflamatorias crónicas. En total, se obtuvo una muestra de 131 pacientes, sin embargo, fueron excluidos por las anteriores razones 34 pacientes del estudio, obteniendo un número final de 103 pacientes.

Los datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio se obtuvieron de la revisión de los registros de las historias clínicas. En los países ecuatoriales no existen estaciones climáticas, por lo que las variaciones estacionales que afectan la exposición solar no se tuvieron en cuenta para la toma de los niveles séricos de vitamina D. Los niveles de vitamina D se obtuvieron por la técnica de radioinmunoensayo en un laboratorio de referencia, midiéndose 25-hidroxicolecalciferol. Los pacientes identificados con deficiencia de vitamina D recibieron terapia suplementaria por parte del médico tratante. Este estudio recibió aprobación del comité de ética.

Se realizó un análisis exploratorio de datos; las variables cualitativas se presentan como frecuencias y proporciones, mientras que aquellas de tipo cuantitativo se presentaron como medianas y rangos intercuartiles, toda vez que no presentaron ajuste a la distribución normal evaluado con la prueba de Shapiro - Wilks. Se realizó un análisis exploratorio buscando la fuerza de asociación de las diferentes variables recolectadas, para el análisis bivariado en relación a la presencia o no de insuficiencia de vitamina D (definiéndose deficiencia con niveles <20 ng/dl e insuficiencia con niveles ≤ 30 ng/dl, valor utilizado por el laboratorio de referencia). Se compararon las proporciones con la prueba de Chi cuadrado en todos los casos, excepto cuando se obtuvieron valores esperados menores a 5, donde se utilizó la prueba exacta de Fisher. Las medianas se compararon por la prueba de U de Mann Whitney. Se construyó un modelo de regresión logística múltiple con aquellas variables con valores de $p < 0,25$ en el análisis bivariado, además de los confesores potenciales; se realizó selección a través de la estrategia Backward stepwise. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos obtenidos se ingresaron en Excel MS y se exportaron a STATA versión 12 (STATA CORP) para su análisis.

Consideraciones éticas

Este estudio se acoge a los acuerdos internacionales de investigación según el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la Declaración de Helsinki. Basándose en la Resolución No. 008430 de 1993 que reglamenta la investigación en Colombia, los datos en este proyecto fueron tomados con previa autorización del Comité de Ética del Hospital Universitario Del Valle. Los datos

de identificación fueron reemplazados por códigos alfanuméricos para mantener la confidencialidad de la información. Los datos obtenidos se guardaron en un disco duro bajo custodia única del investigador.

Resultados

Características demográficas de la población

Las edades se distribuyeron entre los 0 y 18 años, encontrándose que la mayoría de la población corresponde a pacientes entre 5 y 14 años de edad. El 41,7% fueron mujeres, el 65,9% de la población estudiada pertenecía a bajo nivel socioeconómico. Otras de las características demográficas y antropométricas de esta población se describen en la (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y antropométricas en 103 niños y adolescentes con epilepsia.

Características sociodemográficas y antropométricas	
Mediana de Edad	9 años (5 – 14 años)
Mujeres %	43 (41,7%)
Niños procedencia de área rural (%)	23 (22,3%)
Bajo nivel socioeconómico (%)	64 (65,9%)
Mediana de peso	30kg (18,6 – 47,2kg)
Mediana de talla	135,6cm (112 – 155cm)
Mediana de IMC	17.5 (15 – 20,9)

Fuente: autores.

Características de la epilepsia y su tratamiento

En la evaluación de la epilepsia, se encontró que el 38,2% de los pacientes padecen de epilepsia sintomática. El 63,1% de los pacientes tenían crisis epilépticas controladas, definida como ausencia de crisis en un periodo mayor a 12 meses. Por otra parte, se destaca que el 25,2% de los niños evaluados fue clasificado como epilepsia refractaria descritos en la (Tabla 2).

Más de tres cuartas partes de los pacientes usan anticonvulsivantes “clásicos” (fenitoína, clonazepam, carbamazepina, ácido valproico, primidona y fenobarbital), 6,8% usan medicamentos de nueva generación (vigabatrina, lamotrigina, levetiracetam, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina), mientras que los demás usan terapia mixta. El 82,2% recibía ácido valproico, seguido por el levetiracetam con 21,3%; el anticonvulsivante menos

utilizado es la fenitoína (0,9%). La mitad de los niños venían recibiendo medicación anticonvulsivante por al menos tres años, mientras que una cuarta parte lo tomaban por más de cuatro años. El 50% de los niños usan monoterapia anticonvulsivante (Tabla 3).

Tabla 2. Características clínicas y de la epilepsia en 103 niños y adolescentes con epilepsia.

Características de la epilepsia	
Control de crisis	65 (63,1%)
Tipo de epilepsia:	
Idiopática	61 (59,8%)
Sintomática	39 (38,2%)
Criptogénica	2 (1,9%)
Mediana de frecuencia mensual de crisis*	2 (1 - 4 crisis mensuales)
Niños con crisis refractarias (%)	26 (25,2%)

Fuente : autores.

Tabla 3. Características de la terapia anticonvulsivante prescrita en 103 niños y adolescentes con epilepsia.

Características de la terapia anticonvulsivante	
Tipo anticonvulsivante	
Clásico	81 (78,6%)
Nueva generación	7 (6,8)
Mixtos (clásicos + nueva generación)	15 (14,6%)
Frecuencia de uso: *	
Ácido valproico	85 (82,5%)
Levetiracetam	22 (21,3%)
Fenobarbital	16 (15,5%)
Carbamazepina	15 (14,6%)
Clobazam	10 (9,7%)
Oxcarbazepina	6 (5,8%)
Vigabatrina	4 (3,9%)
Topiramato	4 (3,9%)
Lamotrigina	3(2,9%)
Fenitoína	1 (0,9%)
Niños con monoterapia	50 (48,5%)
Mediana del tiempo de uso de anticonvulsivantes (meses)	36 meses (18 a 60 meses)

*Los porcentajes no suman 100% porque hay pacientes con más de 1 medicamento

Fuente: autores.

Enero-abril

Niveles de vitamina D y epilepsia

La mediana del nivel plasmático de vitamina D fue de 32 ng/ml (RIQ 24,9-41,5ng/mL). La insuficiencia de vitamina D está presente en el 44,7% de los niños evaluados, mientras que los niveles normales se encontraron en el 48,5% de los pacientes. Se encontraron 7 (6,7%) pacientes con valores de vitamina D compatibles con deficiencia (valores <20 ng/dl. De los pacientes con insuficiencia, 4 presentaron fracturas, mientras que de los pacientes con valores normales de vitamina D no se documentó ninguna fractura (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción de los niveles séricos de vitamina D y hormona paratiroidea en 103 niños y adolescentes con epilepsia.

Niveles de vitamina D y hormona paratiroidea en niños con terapia anticonvulsivante	
Mediana de Vitamina D	32 ng/ml (24,9 – 41,5 ng/ml)
Prevalencia de insuficiencia de Vitamina D	46 (44,7%)
Prevalencia de deficiencia Vitamina D	7 (6,7%)
Valores normales	50 (48,5%)

Fuente: autores.

Se presenta a continuación el análisis bivariado considerando como punto de corte valores iguales o menores de 30 ng/ml para pacientes con insuficiencia de vitamina D (Tabla 5).

El análisis multivariado mostró la asociación entre insuficiencia de vitamina D y procedencia del área rural, de nivel socioeconómico bajo y presentar epilepsia refractaria (Tabla 6). En este estudio no se evidenció colinealidad entre el estrato socioeconómico y el área rural (valor de $p = 0,102$).

Discusión

En este estudio se encontró una prevalencia de insuficiencia de vitamina D del 44,7%, lo cual sugiere una relación entre hipovitaminosis D y MAEs; estos hallazgos también son consistentes con estudios, como el realizado por Seung Ho Lee et al, el cual evaluó a 198 niños (edades entre 7 y 15 años), con diagnóstico de epilepsia en el Departamento de

Pediatría del Hospital Universitario de Dankook: donde se estimó una prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población estudiada del 62,2% (124 niños) y se establecieron 2 factores de riesgo importantes, la presencia de estaciones (invierno y primera), y la edad mayor de 12 años¹⁰. Esta diferencia en la prevalencia podría relacionarse a la cantidad de exposición solar, dado que en nuestro país no hay estaciones climáticas. Otros dos estudios también mostraron prevalencia de deficiencia de vitamina D en relación al uso de antiepilépticos, diferente a la mencionada, también atribuido posiblemente a diferencias climáticas. Estos estudios fueron realizados en el sur de Queensland, Australia y Ann Arbor, Michigan, donde incluyeron 146 niños con epilepsia entre 0 y 18 años y 78 niños con epilepsia de 3 a 17 años de edad respectivamente^{11,12}. En Colombia no se cuenta con estudios que hayan identificado valores de referencia para la vitamina D en su población.

En un estudio en Turquía se analizaron 849 niños sanos, que se agruparon en tres niveles: entre valores con deficiencia (<20 ng/ml), insuficiencia (entre 20 – 29 ng/ml) y valores normales de vitamina D (>30 ng/ml); se encontró que el 25,5% tenían insuficiencia de vitamina D¹³. En nuestro estudio, los pacientes con epilepsia mostraron mayor prevalencia de insuficiencia de vitamina D que en este estudio con pacientes sanos, a pesar de tener una muestra mucho mayor, se refuerza la idea de que el uso de anticonvulsivantes disminuye los valores de vitamina D. Estos estudios fueron realizados en áreas geográficas con estaciones, por lo que los hallazgos reportados en nuestro estudio son novedosos e identifican el riesgo de hipovitaminosis D incluso en áreas con exposición solar continua.

Por otro lado, en el mismo estudio, también se compararon variables de ruralidad, sexo, edad, talla y peso como factores relacionados con valores bajos de vitamina D; sin embargo, las características de estos niños fueron similares y no se relacionaron con factores de riesgo, mientras que en nuestro estudio los pacientes menores de 10 años y el nivel socioeconómico bajo se asociaron estadísticamente con insuficiencia de vitamina D. Sin embargo, no se encontraron otros estudios relacionados en donde se describa el bajo nivel socioeconómico como factor de riesgo.

Tabla 5. Análisis bivariado.

Característica	Sin Insuficiencia	Con Insuficiencia	Valor de p
	(n = 50)	(n = 46)	
Mediana de Edad	7 años (4 - 13)	11 años (6 - 14)	0.001
% de mujeres	38.60%	45.60%	0.47
% de niños procedentes de área rural	14.00%	32,6%%	0.024
% Nivel Socio económico (I – III)	54.70%	79.50%	0.010
Mediana de peso	29kg (15,5 - 45 kg)	32,3 kg (21,3 - 53 kg)	0.249
Mediana de talla	127cm (103 - 155 cm)	140,1cm (116,3 - 114 cm)	0.298
Promedio de IMC	17,6 (15 - 20,5)	17,4 (15,1 – 25,4)	0.81
Tipo de epilepsia:			
Idiopática	57.90%	62.20%	0.436
Criptogénica	3.50%	0%	
Sintomática	38.60%	37.80%	
% de niños con crisis controladas	70.20%	54.30%	0.098
Mediana de la frecuencia de las crisis (Numero de crisis por mes)	1 (1 - 4)	2 (1 a 4)	0.779
% de niños con epilepsia refractaria	17.50%	34.80%	0.045
Tipo de anticonvulsivante:			
Clásico	87.70%	67.40%	0.043
Nuevos	3.51%	10.90%	
Mixtos	8.70%	21.70%	
Porcentaje de niños que usan:			
Ácido valproico	89.50%	73.90%	0.039
Levetiracetam	14%	30.40%	0.043
Carbamazepina	8.80%	21.70%	0.064
Lamotrigina	0%	6.50%	0.086
Clobazam	7%	13%	0.336
Fenitoína	0%	2.20%	0.447
Fenobarbital	15.80%	15.20%	0.936
Oxcarbazepina	1.75%	10.90%	0.087
Vigabatrina	3.50%	4.40%	1
Topiramato	1.70%	6.50%	0.322
Niños que usan monoterapia	59.60%	34.80%	0.012
Tiempo en meses de uso de anticonvulsivantes	24,5 meses (13,5 - 54)	45 meses (24 - 72)	0.143

Fuente: autores.

Enero-abril

Tabla 6. Análisis multivariado sobre factores asociados a la insuficiencia de vitamina D en niños en tratamiento anticonvulsivante

	OR crudo	Valor p	OR ajustado A	Valor p	OR ajustado B	Valor p
	(IC 95%)		(IC 95%)*		(IC 95%)**	
Edad (<10años)	0,61 (0,25 – 1,4)	0,216	0,45 (0,18- 1,14)	0,095	0,5 (0,16- 1,5)	0,235
Rural	2,9 (1,02 – 8,9)	0,024	4,2 (1,3- 13,4)	0,013	4,1 (1,2- 13,5)	0,022
Estrato I, II, III	3,2 (1,2 – 9,0)	0,01	2,9 (1,1 – 7,7)	0,03	3,3 (1,2- 9,5)	0,021
Epilepsia refractaria	2,5 (0,9 – 7,0)	0,045	3,1 (1,0 – 8,7)	0,033	3,3 (1,07- 10,2)	0,037

*Modelo A de regresión logística ajustado por las variables significativas. Pseudo R²=0,147

** Modelo B de regresión logística ajustado por las variables del modelo A además del IMC, el sexo y el tiempo

Fuente: autores.

En cuanto a la edad, Lee SH y Yu J, lograron determinar en su estudio que la hipovitaminosis D se relacionó con mayor frecuencia en niños mayores de 12 años ($p=0,002$)¹⁰, por otro lado, el estudio Shellhaas et al. no mostró asociación significativa con la edad¹². En nuestro estudio se identificó la edad como un factor relacionado, pudiendo estar en relación con factores dietarios o el nivel de exposición solar, también se encontró mayor frecuencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes provenientes de área rural, con significancia estadística y sin colinealidad entre el estrato socioeconómico y el área rural.

Oden Akman et al. Documentaron en un estudio realizado en Turquía, donde se incluyó 849 niños menores de 16 años que se presentó mayor riesgo de insuficiencia en pacientes residentes en área urbana ($p = 0,016$), las diferencias entre niños y niñas del área rural no fueron significativas¹³.

La mayoría de los pacientes con monoterapia presentaron niveles normales de vitamina D, lo que sugiere que los pacientes con politerapia tienen mayor riesgo de presentar insuficiencia de vitamina D, un estudio en Turquía, encontró que los niños con politerapia (definida como 2 o más anticonvulsivantes), presentan mayor riesgo de deficiencia e insuficiencia de vitamina D¹⁴; además, estos hallazgos también se han documentado en otros estudios, como Nettekoven et al, quien

coincide en la mayor prevalencia de hipovitaminosis D en aquellos paciente con politerapia^{15,16}.

En cuanto a la relación del tipo de anticonvulsivante con la hipovitaminosis D, en nuestro estudio el ácido valproico, levetiracetam y carbamazepina fueron los tres anticonvulsivantes más frecuentemente relacionados con insuficiencia de vitamina D. Sin embargo, las diferencias en este último no tienen significancia estadística, estos resultados son comparables con los de un estudio realizado en el Hospital Yashoda, India, entre 2011 a 2014, donde se reclutaron prospectivamente 100 pacientes que recibían anticonvulsivantes y se compararon con 50 casos sin anticonvulsivante, encontrando que la prevalencia de hipovitaminosis D fue más alta en los pacientes con anticonvulsivantes, principalmente aquellos tratados con ácido valproico y carbamazepina, esta vez con diferencias estadísticamente significativas¹⁷. Este hallazgo también se documentó en el estudio realizado por Ayse Aksoy et al. en donde se observó que la carbamazepina tiene una amplia relación con la deficiencia de vitamina D¹⁸. Otro estudio documentó mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes tratados con MAEs inductores enzimáticos (valproico, fenitoína, primidona, carbamazepina y fenobarbital) que en aquellos tratados con otros tipos de medicamentos¹⁹. Existen múltiples estudios donde se demuestra la influencia de medicamentos como el valproato de sodio y carbamazepina (y sus derivados), sobre los niveles de vitamina D y salud ósea^{20,21}.

Es importante mencionar también la relación que se observó entre insuficiencia de vitamina D y el uso de anticonvulsivantes clásicos, lo cual coincide con los hallazgos obtenidos por Jung-Hyun Baek, et al. En donde se obtuvo niveles más bajos de vitamina D en pacientes con oxcarbazepina y ácido valproico en comparación a otros anticonvulsivantes como levetiracetam, lamotrigina y topiramato²². Aunque el estudio comparó específicamente el impacto que tuvo la oxcarbazepina versus ácido valproico sobre los niveles de vitamina D se encontró que los anticonvulsivantes nuevos tienen menor asociación.

Por otro lado, el tratamiento a largo plazo en diferentes estudios se ha relacionado con un alto nivel de deficiencia e insuficiencia de vitamina D, como en el estudio que se realizó en una población hospitalaria del sur de Queensland, en donde se encontró que el 22% y el 41% de los pacientes evaluados presentaban valores compatibles con deficiencia e insuficiencia

de vitamina D respectivamente¹¹. Comparados con nuestro estudio, en donde se encontró que los pacientes que tienen terapia anticonvulsivante entre 25 y 72 meses, con una media de 45, tienen mayor riesgo de presentar insuficiencia de vitamina D, en comparación con los pacientes que llevan menos tiempo en tratamiento anticonvulsivante, sin embargo, estos resultados no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa.

La epilepsia refractaria es otro factor relacionado con bajos niveles de vitamina D según los resultados obtenidos en nuestro estudio, esto puede explicarse por el uso de dosis anticonvulsivantes mayores respecto a los no refractarios. Estos hallazgos son consistentes con un estudio en donde se informó bajos niveles de vitamina D en 12 de 13 niños con epilepsia refractaria, además se demostró que los pacientes con epilepsia de difícil control tienen mayor riesgo de insuficiencia de vitamina D¹⁴.

Se han creado diferentes protocolos a través de estudios realizados en niños con epilepsia en quienes se ha documentado alta prevalencia de hipovitaminosis D; y se realizan recomendaciones acerca de la suplementación de 25 hidroxivitamina D y evaluación periódica de la salud ósea en estos niños²³. Por otro lado, en un estudio donde se buscaba demostrar que la administración de vitamina D, puede disminuir el número de crisis en pacientes con epilepsia, encontrando que dicha suplementación puede mejorar la gravedad de las convulsiones²⁴. Es claro que la suplementación de vitamina D ha sido ampliamente recomendada en pacientes con condiciones especiales, principalmente en aquellos en manejo con MAEs^{25,26}.

Este trabajo de investigación presenta limitaciones en relación a la no descripción de aspectos de la dieta, el tiempo de exposición solar ni la frecuencia de uso de protectores solares de los pacientes, ya que son factores que podrían estar relacionados con bajos niveles de vitamina D. Tampoco se determinó las dosis de los anticonvulsivantes usados por los pacientes, lo cual también podría relacionarse como factor de riesgo relacionado a dosis altas de estos medicamentos. Sin embargo, una de las fortalezas de este estudio es que se excluyeron todos los pacientes con enfermedades y comorbilidades que afectan el mecanismo fosfocálcico, por otro lado,

proporciona información en una población residente en la zona intertropical, desprovista de temporadas y donde el clima es más o menos estable.

Declaramos no tener ningún conflicto de interés con la realización de este estudio ni haber recibido algún tipo de financiación o patrocinio.

Conclusiones

La hipovitaminosis D fue frecuente en niños con epilepsia en manejo farmacológico con MAE a pesar de residir en una zona geográfica tropical desprovista de estaciones. La insuficiencia de vitamina D se asoció con la edad menor de 10 años, residencia en zona rural, bajo nivel socioeconómico y epilepsia refractaria. Se recomienda vigilancia rutinaria de los niveles de vitamina D, incluso en los países desprovistos de estaciones y suplementación en aquellos pacientes con déficit.

Agradecimientos

Agradecemos al comité de ética médica del Hospital Universitario Del Valle por aprobar y permitirnos llevar a cabo este estudio.

Conflictos de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de interés en la realización de este estudio.

Financiación

No recibimos ningún tipo de financiación para la realización de este estudio.

Referencias bibliográficas

1. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):429-41.
2. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics.* 2009;124(3):362-70.
3. 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.
4. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):381-400.

Enero-abril

5. Offermann G, Pinto V, Kruse R. Antiepileptic drugs and vitamin D supplementation. *Epilepsia*. 1979 Feb;20(1):3-15. doi: 10.1111/j.1528-1157.1979.tb04771.x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/217680/>
6. Millichap JG. Vitamin D Insufficiency in Children with Epilepsy. *Pediatr Neurol Briefs* [Internet]. 2010;24(6):45. doi: 10.15844/pedneurbriefs-24-6-6
7. Fraser LA, Burneo JG, Fraser JA. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and fractures in people with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res* [Internet]. 2015 Oct;116:59-66. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.07.003 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26354168/>
8. Habeeb S, Hameed R. 25-hydroxy vitamin D in children with epilepsy in Basra. *Int. J. Curr. Res* [Internet]. 2017; 9(9):57788-92 Disponible en: <https://www.journalcra.com/article/25-hydroxy-vitamin-d-level-children-epilepsy-basra>
9. Sovereign 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.
10. Lee SH, Yu J. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(4):198-205.
11. Fong CY, Riney CJ. Vitamin D Deficiency Among Children With Epilepsy in South Queensland. *J Child Neurol*. 2014;29(3):368-73.
12. Shellhaas RA, Barks AK, Joshi SM. Prevalence and Risk Factors for Vitamin D Insufficiency Among Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010;42(6):422-26.
13. Oden Akman A, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Cayci B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*. 2011;53(6):968-73.
14. Karaoğlu P, Polat Aİ, Ayanoğlu M, Yiş U, Hız S. Evaluation of vitamin D status in children with refractory epilepsy. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital* [Internet]. 2014;4(3):167-170. DOI:10.5222/buchd.2014.167
15. Lee YJ, Park KM, Kim YM, Yeon GM, Nam SO. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: Prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2015;52(2):153-159. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.008
16. Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, et al. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur. J. Pediatr* [Internet]. 2008;167(12):1369-1377. doi:10.1007/s00431-008-0672-7
17. 김수범 Su Beom Kim 신은규 Eun Kyu Shine 정기택 Kee Taig Jung. Original Article: 민영건강보험하에서 의료수요의 가격탄력성에 관한 실증 분석 -법정본인부담금 보장금지 정책을 중심으로. *의료경영학연구* [Internet]. 2010;4(1):1-7. http://kiss.kstudy.com/journal/thesis_name.asp?tname=kiss2002&key=3183676
18. Aksoy A, Mütgan Sönmez F, Deger O, Hosver I, Karagüzel G. The effects of antiepileptic drugs on the relationships between leptin levels and bone turnover in prepubertal children with epilepsy. *J Pediatr Endocrinol* [Internet] *Metab*. 2011 [citado 6 de mayo 2022];24(9-10):703-708. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem.2011.019/html>
19. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2014 [citado 6 de mayo 2022];108(8):1352-1356. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149948/>
20. Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H, Matsinos Y, Papadopoulou A, Fretzayas A, et al. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: Prospective monitoring study. *J Child Neurol* [Internet]. 2006 [citado 6 de mayo 2022];21(3):205-209. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.2310/7010.2006.00050?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&S0887899408003214?via%3Dihub
21. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, Hirfanoglu TL, Camurdan O, Gülbahar O, et al. Evaluation of Bone Turnover in Epileptic Children Using Oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2008 [citado 6 de mayo 2022];39(4):266-271. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899408003214?via%3Dihub>
22. Baek J, Seo Y, Kim G, Kim M, Eun B. Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Antiepileptic Drug Treatment. *Yonsei Med J*. 2014;55(2):417-421. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.417>
23. Al Khalifah R, Hudairi A, Al Homyani D, Hamad MH, Bashiri FA. Vitamin D supplementation to prevent Vitamin D deficiency for children with epilepsy: Randomized pragmatic trial protocol. *Medicine*. 2018;97(40). doi:10.1097/MD.00000000000012734
24. Kalueff A V, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1,25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull*. 2005;67(1-2):156-160. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.06.022
25. Mikati MA, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Rahi AC, Fuleihan GE-H. Two randomized vitamin D trials in ambulatory patients on anticonvulsants: Impact on bone. *Neurology*. 2006;67(11): 2005-14. Doi: 10.1212/01.wnl.0000247107.54562.0e
26. 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