

Hipovitaminosis D en menores de 15 años en tratamiento crónico con antiepilépticos. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Julio - Septiembre 2023

Hypovitaminosis D in children under 15 years of age on chronic treatment with antiepileptics. Centro Hospitalario Pereira Rossell, July - September 2023

AGUSTINA CABRERA ⁽¹⁾, ALDANA GUTIERREZ ⁽¹⁾, DAYANA GOLLY ⁽¹⁾, ESTEPHANIA IBARRA ⁽¹⁾, MALENA MORAES ⁽¹⁾, NATALIA MAESO ⁽¹⁾, ANA LAURA CASURIAGA ⁽²⁾, CARLOS ZUNINO ⁽²⁾, GUSTAVO GIACHETTO ⁽²⁾

(1) Ciclo de Metodología Científica II 2023.
Facultad de Medicina, Universidad de la
República, Montevideo, Uruguay.

La contribución en la realización del trabajo fue
equivalente a la de los demás estudiantes.

(2) Docente supervisor. Unidad Académica
Pediatria "C". Facultad de Medicina, Universidad
de la República, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico de contacto:
Dra. Ana Laura Casuriaga.
anitacasuriaga7@gmail.com

Ciclo de Metodología Científica II 2023, Grupo
96.

RESUMEN

La hipovitaminosis D es un problema de salud frecuente. Puede ser determinada por muchas causas, entre ellas el uso crónico de fármacos antiepilépticos (FAE).

El objetivo del trabajo fue conocer la frecuencia de hipovitaminosis D en menores de 15 años en tratamiento crónico con FAE, hospitalizados en cuidados moderados del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) entre julio y setiembre de 2023.

Es un estudio observacional, transversal que incluyó los menores de 15 años en tratamiento crónico con FAE hospitalizados en cuidados moderados del CHPR entre julio – setiembre 2023. Variables: género, edad, tipo de AE, motivo de prescripción, tiempo de tratamiento, suplementación con vitamina D (dosis, dosificación), concentración de vitamina D en sangre, factores de riesgo para hipovitaminosis.

Se incluyeron 50 pacientes, media de edad de 8 años, el 60% presentaban factores de riesgo. El 62% utilizaban FAEs para el control de una epilepsia; 66% eran no inductores; 46% lo tenían prescripto hace más de un año. El 78% no recibían suplementación con vitamina D. Ninguno contaba con dosificación previa. Se dosificó la vitamina D en sangre en el 36%, de los cuales todos resultaron con una concentración menor a 30 mg/dl (hipovitaminosis).

En todos los pacientes con dosificación de vitamina D realizada, se encontraron niveles debajo de la normalidad. Se encontró una proporción importante de pacientes sin suplementación o con dosis por debajo de lo indicado en las pautas nacionales. Es importante continuar investigando y protocolizando estos aspectos.

Palabras clave: fármacos antiepilépticos, niños, adolescentes, hipovitaminosis, vitamina D, 25-hidroxivitamina D

ABSTRACT

Hypovitaminosis D is a common health problem, it can be determined by many causes, including the chronic use of antiepileptic drugs (AEDs).

The aim of the study was to describe the frequency of hypovitaminosis D in children under 15 years of age undergoing chronic treatment with AEDs hospitalized in moderate care at the Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) between July and September 2023.

This is an observational, cross-sectional study that included children aged between 1 month and 15 years under chronic treatment with AEDs hospitalized in moderate care at the CHPR between July – September 2023. Variables: gender, age, type of AEDs, reason for prescription, treatment time, vitamin D supplementation (dosage), vitamin D concentration in the blood, risk factors for hypovitaminosis.

Fifty patients were included, with a mean age of 8 years, 60% of whom had risk factors. 62% used AEDs for epilepsy control. 66% were non-inducers. 46% had been prescribed more than a year ago. 78% did not receive vitamin D supplementation. None had previous dosing, 36% had blood vitamin D dosed, of which all were with a concentration below 30 mg/dl (hypovitaminosis).

In all patients who were tested for vitamin D levels, levels below normal were found. A significant proportion of patients were without supplementation or with doses below those indicated in national guidelines. Further research is important to explore and standardize these aspects.

Key words: antiepileptics, children, adolescents, hypovitaminosis, vitamin D, 25-hydroxyvitamin D

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble y sus formas precursoras no son biológicamente activas, por esta razón deben ser hidroxiladas a nivel hepático y a nivel renal, produciéndose el metabolito activo 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)D₃), que permite su medición. En este metabolismo de la vitamina se ven involucradas principalmente oxidasas del citocromo P450^(1, 2). Se destaca su participación en el metabolismo del calcio y fósforo tanto la absorción, transporte y reabsorción de éstos. Los niños con raquitismo pueden presentar deformidades óseas, alteraciones dentarias y retraso de crecimiento. La gravedad de estas manifestaciones hace que sea imprescindible identificar las poblaciones susceptibles de presentar déficit de vitamina D y realizar un aporte suplementario adecuado. Las personas asintomáticas pueden someterse a exámenes de detección si tienen riesgo de deficiencia de vitamina D (p. ej., niños que reciben anticonvulsivantes o glucocorticoides a largo plazo; enfermedad renal crónica, estados de malabsorción, niños con discapacidades, enfermedades inflamatorias crónicas, etc.)^(3, 4). La epilepsia es una enfermedad crónica frecuente, se estima que la padecen alrededor de 10.5 millones de niños en el mundo^(5, 6). La principal causa que motiva el uso de antiepilépticos (FAE) es la epilepsia y el tratamiento agudo de las crisis convulsivas. También se pueden utilizar para tratar cefaleas, dolor neuropático y otras patologías neuropsiquiátricas⁽²⁾. Los antiepilépticos (FAE) se clasifican según un criterio temporal, generación y aprobación de uso. Existen, dos grandes grupos: los clásicos (benzodiazepinas, ácido valproico, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) y los de nueva estructura molecular (levetiracetam, vigabatrina, gabapentina, lamotrigina, topiramato, oxcarbamazepina)⁽⁷⁾. Otra forma de clasificarlos, es según su efecto sobre las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP450). Los inductores de éstas disminuyen la concentración de vitamina D dado que inducen su metabolización, entre ellos se encuentran el fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazepina, primidona y topiramato. Dentro de los no inductores se encuentran el ácido valproico que inhibe directamente a la enzima 25 hidroxilasa, responsable de la bioactivación de la vitamina D, levetiracetam, lamotrigina y clonazepam⁽⁸⁾. La monoterapia a la dosis máxima tolerada, da como resultado el control completo de las convulsiones en el 50% de los pacientes. Otros pacientes necesitarán de la politerapia para lograrlo⁽⁹⁾. El tratamiento con FAE puede provocar entre sus efectos adversos la inactivación metabólica de la vitamina D₃. Otros factores de riesgo para desarrollar bajos niveles de vitamina D son: la baja exposición a la luz solar, raza negra, la presencia de enfermedades malabsorbtivas, la obesidad, uso de fármacos antituberculosos, enfermedad hepática y renal⁽¹⁾. Existen controversias sobre la suplementación con vitamina D. Por un lado, en Estados Unidos se reconoce que drogas como los FAEs pueden disminuir la concentración de 25 –

dihidroxitamina D pero no recomiendan la suplementación profiláctica, sino que sólo después de su dosificación en sangre y de que esta dé por debajo del rango de valores normales. En Uruguay, las pautas nacionales recomiendan la suplementación con vitamina D a todos los niños, niñas y adolescentes que reciben FAE, independientemente de la edad. No es necesaria la dosificación previa. Las dosis recomendadas en este caso son de 800 UI/día y de 1200 UI/día en menores y mayores de 2 años respectivamente^(1, 10). En comunicaciones internacionales como la realizada en Corea en el año 2012, se ha reportado una prevalencia de 9% de deficiencia y 28% de insuficiencia de vitamina D. Dentro de los resultados reportados en este estudio, se destaca una relación estadísticamente significativa entre la edad, la duración del tratamiento y el uso de fármacos inductores de las enzimas CYP450 y el riesgo de hipovitaminosis. Se observó un aumento del riesgo a mayor edad y con tratamientos más prolongados. No se logró demostrar diferencias al considerar mono o politerapia, tipo de crisis ni para el nivel de control de la enfermedad⁽¹¹⁾. Años después en Colombia, entre el año 2016 y 2019, se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo con el objetivo de determinar la distribución de insuficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos con epilepsia tratados con FAE. Los resultados mostraron una prevalencia de insuficiencia de vitamina D del 45% y 7% de deficiencia⁽¹²⁾. En nuestro país, en el año 2017 se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se estudió la prevalencia de hipovitaminosis D en niños de 2 a 14 años y adultos de 50 a 70 años. En este estudio se describe una prevalencia global de insuficiencia de vitamina D de 89% y déficit de 60%. La diferencia de medias de vitamina D entre los grupos de expuestos y no expuestos a los FAE no fue estadísticamente significativa⁽¹³⁾. Otro antecedente en Uruguay es un estudio transversal que se realizó el año 2020 en menores de 15 años hospitalizados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) que utilizaban uno o más FAE, que tuvo como objetivo caracterizar el perfil de uso de FAE. Se obtuvo información sobre la suplementación de vitamina D asociada al uso de FAE y solo el 16% de los individuos la recibía al momento del estudio⁽¹⁴⁾. En este marco, se plantea la realización del presente estudio, considerando las escasas comunicaciones locales sobre la temática y que las pautas nacionales e internacionales sugieren la suplementación vitamínica.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de hipovitaminosis D en menores de 15 años en tratamiento crónico con FAE hospitalizados en el área de cuidados moderados del HP-CHPR entre julio y septiembre de 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer los niveles de vitamina D en menores de 15

años en tratamiento crónico con FAE, hospitalizados. Describir la posible relación entre el perfil de prescripción de FAE y la hipovitaminosis D. Conocer la frecuencia de la suplementación de vitamina D en estos pacientes. Describir las características de la suplementación vitamínica (dosis y tiempo).

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, que incluyó los pacientes pediátricos del subsector público que se asisten en el HP-CHPR con indicación crónica de FAE. Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, incluyendo a los niños, niñas y adolescentes entre 1 mes y 15 años de edad en tratamiento crónico con FAE hospitalizados en sala de cuidados moderados del HP - CHPR en el período de julio - setiembre de 2023, independientemente del motivo de la prescripción del FAE. Se excluyeron aquellos pacientes que se encontraban usando FAE por eventos agudos (ej.: traumatismo encéfalo craneano). Los pacientes fueron identificados desde el registro de la prescripción de al menos un FAE en los pases de guardia de las salas de cuidados moderados. Luego de que aceptaron participar, se verificó la prescripción del FAE y se obtuvieron datos sobre las variables de interés en la historia clínica. Además, se realizó a los cuidadores una encuesta de 12 preguntas elaboradas por el equipo de investigación. En la **Figura 1** se resumen las etapas de la investigación.

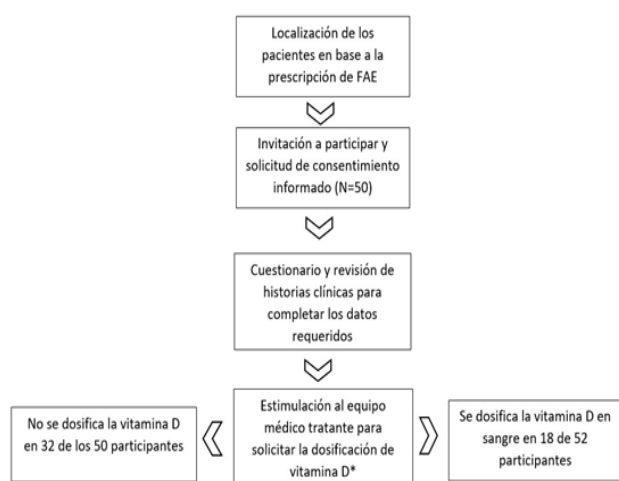


Figura 1. Etapas de la investigación

*No se registraron diferencias clínicas de ningún tipo entre los grupos con y sin dosificación
Fuente: elaboración propia

Las variables que se analizaron fueron: sexo (femenino/masculino); edad (en años), tipo de FAE indicado [inductores enzimáticos/ no inductores/ ambos]; motivo de prescripción de FAE [epilepsia/ no epilepsia], tiempo de tratamiento [< 6 meses / 6 - 12 meses / >12 meses]; indicación de suplementación de vitamina D [si/ no]; dosis de vitamina D ajustada a las pautas nacionales [si/ no]; dosificación de vitamina D en los 6 meses previos a la entrevista [si/ no];

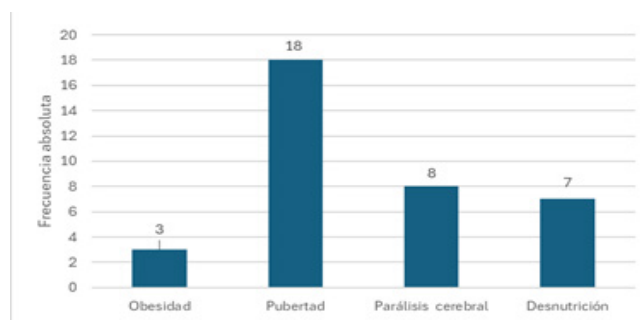
concentración de vitamina D en sangre. Esta última se clasificó según las siguientes categorías: ≥ 30 ng/ml o normal, < 30 ng/ml o hipovitaminosis. La hipovitaminosis se subclasificó en: Insuficiencia (< 20 -30 mg/dl ng/ml), deficiencia (11-20 mg/dl), deficiencia severa (≤ 10 mg/dl). Se registró la presencia de otro factor de riesgo para hipovitaminosis D [si/no]. Se consideraron como tales: raza negra, uso de fármacos antituberculosos, terapia con dieta cetogénica, parálisis cerebral, enfermedades malabsortivas, insuficiencia renal crónica, obesidad, desnutrición, pubertad (10-14 años para sexo femenino, 12-16 años para sexo masculino). Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central media, mediana, moda y medidas de dispersión usando desvío estándar. Se representaron gráficamente los hallazgos de mayor relevancia.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación de la institución, se realizó considerando la normativa vigente, Decreto 158/019 que regula la investigación con seres humanos en Uruguay.

RESULTADOS

En el período de estudio se incluyeron 50 pacientes de 4 meses a 15 años, media de edad 8,08 años y mediana de 9 años (rango 0,3 a 15 años) 54% (n= 27) de sexo masculino. El 60% (n=30) presentaron al menos un factor de riesgo, el más frecuente fue la pubertad, seguido de parálisis cerebral y desnutrición. En la **Gráfica 1** se muestran las frecuencias absolutas de cada uno de los factores de riesgo.



Gráfica 1. Frecuencias absolutas de los factores de riesgo
Fuente: elaboración propia

En la **Tabla 1** se muestran las características de la prescripción de los FAE. Lo utilizaban para el control de la epilepsia 31/50 pacientes (62%). La mayoría de los FAE utilizados eran no inductores 33/50 (66%) y lo tenían prescrito hace más de un año 23/50 (46%).

Del total de los participantes se destacó que 39/50 (78%) no recibían suplementación de vitamina D. Dentro de los que sí recibían (n=11) solo uno no hacía acorde al que establece la Pauta Pediátrica Nacional. En el resto la dosis era inferior a lo indicado.

Ninguno contaba con dosificación previa, considerando los últimos 6 meses al momento de la entrevista. Se dosificó la vitamina D en sangre en 18 participantes (36%) de los cuales todos resultaron con una concentración menor a 30 mg/dl, es decir, en rango de hipovitaminosis. La media de concentración de vitamina D en sangre fue de 18 mg/dl, mediana 18,5 mg/dl, el valor mínimo registrado fue 9 mg/dl y el máximo fue 28 mg/dl. En la **Tabla 2** se describen los grados de hipovitaminosis, según la clasificación establecida.

Tabla 1. Perfil de prescripción de los fármacos antiepilépticos. n=50

	Frecuencia Absoluta, (%)
Tipo de AE	
Inductores	9 (18)
No inductores	33 (66)
Ambos	8 (16)
Motivo de prescripción	
Epilepsia	31 (62)
No epilepsia	19 (38)
Tiempo de tratamiento	
< 6 meses	18 (36)
6-12 meses	9 (18)
>12 meses	23 (46)
Suplementación con vitamina D	
Si	11 (22)
No	39 (78)

Fuente: elaboración propia

Tabla 2. Grados de hipovitaminosis en los pacientes estudiados. n=18

	Frecuencia absoluta, (%)
Hipovitaminosis	
Insuficiencia (20-30 mg/dl)	6 (33,3)
Deficiencia (11-20 mg/dl)	11 (61,1)
Deficiencia Severa (<11 mg/dl)	1 (5,6)

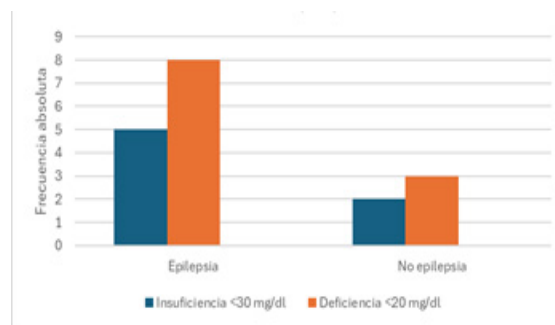
Fuente: elaboración propia

Respecto a dosificación de vitamina D y la presencia de factores de riesgo se obtuvieron los resultados descritos a continuación. Dentro de los que presentaron deficiencia: raza negra (1); enfermedad renal crónica (1); obesidad (2); pubertad (5). Dentro del grupo que presentó insuficiencia: enfermedad renal crónica (2); pubertad (2), obesidad (1). Deficiencia severa presentó un paciente y éste tenía enfermedad renal crónica y obesidad. Cinco de los participantes que fueron dosificados no presentaron ningún factor de riesgo.

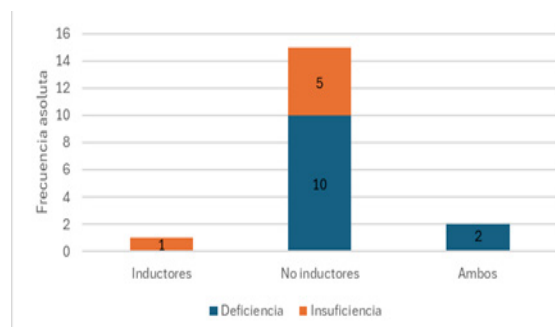
En la **Gráfica 2** se muestra la distribución de hipovitaminosis según el motivo del uso de FAE.

En la **Gráfica 3** se muestra cómo se distribuyen los niveles de vitamina D hallados en relación con el tipo de FAE que se utiliza.

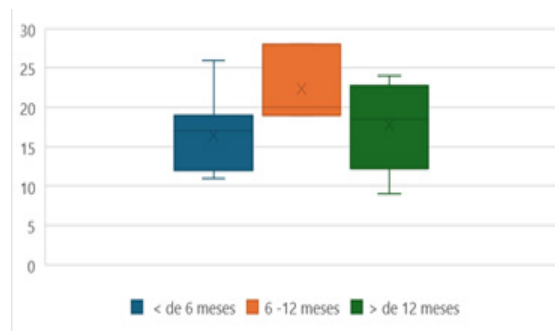
En la **Gráfica 4** se muestra la distribución de la dosificación de la Vitamina D según el tiempo del uso del FAE.



Gráfica 2. Distribución de hipovitaminosis según el motivo del uso de Antiepilépticos
Fuente: elaboración propia



Gráfica 3. Niveles de vitamina D en relación con el tipo de fármaco antiepiléptico que se utiliza
Fuente: elaboración propia



Gráfica 4. Distribución de la dosificación de la Vitamina D según el tiempo del uso del antiepiléptico
Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

Esta investigación contribuye al conocimiento del perfil de prescripción de vitamina D y la frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes que reciben FAE. Existen escasos antecedentes regionales, por lo que estos resultados son de interés y podrán aportar al desarrollo de futuros estudios. Sin embargo, presenta limitaciones metodológicas que son importantes tener en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados, atribuibles a que la investigación se enmarca dentro del curso de Metodología Científica II, lo cual limita el período de estudio y puede explicar el bajo n de pacientes incluidos. Por ejemplo, no se logró dosificar a todos los pacientes incluidos dado que al ser realizado el estudio por estudiantes, la indicación de la extracción de la muestra sanguínea dependía del equipo médico tratante. A pesar de los múltiples esfuerzos realizados por el equipo de investigación, los médicos tratantes no habían incorporado esta práctica en su proceso asistencial. Esta situación sugiere que la

dosificación de vitamina D en estos pacientes no es una conducta sistematizada en nuestro medio. Tampoco lo sería la suplementación de vitamina D acorde a la pauta. Los resultados más relevantes son que ningún participante tenía dosificación de vitamina D en los 6 meses previos, sumado a que en todas las mediciones realizadas durante esta investigación se constató una hipovitaminosis, registrándose incluso, un caso de deficiencia severa. La alta prevalencia global de déficit de vitamina D ya fue descrita como un problema en nuestro país en un estudio realizado en el 2017, pero no se logró demostrar una relación estadísticamente significativa asociada a la exposición a FAEs⁽¹³⁾. En los resultados obtenidos en investigaciones de países de la región, Brasil y Colombia, se describe una prevalencia de deficiencia de vitamina D menor a lo descrito en nuestro país, manteniéndose igualmente cercana al 50%. En estos países existe una mayor exposición solar debido a las características climáticas de la región, lo que se tuvo en cuenta a la hora de describir los resultados por parte de los investigadores. Los resultados de los estudios en países asiáticos son similares a los anteriormente mencionados^(11, 12, 15, 16, 17). A pesar de las diferentes situaciones climáticas y demográficas de los países donde se realizaron los citados estudios, en todos se describen altas prevalencias de déficit de vitamina D manteniendo como factor común el uso de FAE. La presente investigación permitió profundizar sobre el problema de la prescripción de vitamina D y la frecuencia de hipovitaminosis que se esbozó en los resultados de un estudio realizado en el CHPR en el año 2020⁽¹⁴⁾. En dicha investigación se informó una frecuencia de 16% de suplementación de vitamina D asociada al uso de FAE, no se ahondó en saber si la suplementación era a dosis adecuadas, tal y como se realizó en el presente estudio. Es así que los resultados de la presente investigación muestran que la prescripción de vitamina D a dosis adecuadas sigue siendo un problema, ya que en la mayoría de los casos suplementados la dosis era menor a la indicada. Se debería sensibilizar a todo el personal de la salud en la importancia de la correcta suplementación de esta vitamina en estos pacientes. También podría guiarse por el nivel de vitamina D plasmática en caso de dosificarla. Este estudio aporta datos de interés en relación a la frecuencia de hipovitaminosis D y determinadas variables de la prescripción de esta vitamina en relación con el uso de FAE. A pesar que este estudio, por las limitaciones explicadas, no permite asegurar asociaciones entre la hipovitaminosis D y el tipo de FAE utilizado ni con los factores de riesgo descritos en la literatura, se observaron en esta serie altos niveles de deficiencia en aquellos pacientes que utilizaban fármacos no inductores, cuya prescripción fue claramente predominante vs los inductores. En relación a la asociación en el tiempo y la hipovitaminosis, en este trabajo no se mostraron diferencias significativas entre las medias, seguramente por el escaso número de pacientes incluidos. Los resultados de este estudio coinciden

con otros, apreciando mayor frecuencia de hipovitaminosis en púberes y pacientes con parálisis cerebral, si bien no se realizaron análisis estratificados comparando púberes/prepúberes y pacientes con y sin parálisis cerebral⁽¹¹⁾. Una de las utilidades que se le puede atribuir a los resultados de esta investigación están relacionados a la importancia de generar a futuro intervenciones que fomenten el uso correcto de suplementación de vitamina D en la población objetivo, concientizando acerca de la importancia de esta acción y la dosificación de esta vitamina por parte de los equipos de salud tratantes. Además, estos resultados y las prácticas que se pudieron detectar permiten pensar en la necesidad de rever la pauta nacional vigente en cuanto a la solicitud de la dosificación de vitamina D.

CONCLUSIÓN

En todos los pacientes con datos de dosificación de vitamina D se encontraron niveles debajo de la normalidad. Se encontró una proporción importante de pacientes sin suplementación o con dosis por debajo de lo indicado en las pautas nacionales. Es importante continuar investigando y protocolizando estos aspectos.

AGRADECIMIENTOS:

El equipo de investigadoras desea expresar su profundo agradecimiento al personal de salud del Centro Hospitalario Pereira Rossell y de la Clínica Pediátrica C, que contribuyeron de manera significativa a la realización de esta monografía.

Especial agradecimiento a los participantes del estudio, cuya colaboración fue esencial para llevar a cabo la recopilación de datos.

Por último, agradecer al equipo docente del ciclo de Metodología Científica II.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Atención pediátrica: Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 9na edición. Oficina del Libro - FEFMUR, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay, 2020.
2. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*. 2014;21(3):319-29.
3. "Boletín farmacológico" Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay, 2017.
4. Directrices revisadas (2021) de la Academia India de Pediatría sobre la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo
5. J.A. Armijo y J.L. Herranz. Capítulo 29: fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes En: Florez, J. *Farmacología Humana*. 6ta edición, 2014. Pág: 476-500
6. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006;367(9509):499-524.
7. Yacubian EMT, Contreras-Cacedo G, Ríos-Pohl L. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. *Leitura médica Ltda*. San Pablo, Brasil. 2014
8. De Santis A, Catenaccio V, Speranza N, Ayudante B, De Farmacología D, Asistente P, et al. Hipovitaminosis D y antiepilépticos: revisión de la evidencia y recomendaciones. *Rev Méd Urug* 2019; 35(3):224-231
9. Misty D. Smith, Cameron S. Metcalf, Karen S. Wilcox. Capítulo 17: Farmacoterapia de la epilepsia. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13ma edición. McGraw Hill interamericana, México. 2019. Pág: 303-326.
10. Institute of Medicine of the National Academies. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington: National Academic Press, 2010
11. Baek JH, Seo YH, Kim GH, Kim MK, Eun BL. Niveles de vitamina D en niños y adolescentes con tratamiento farmacológico antiepiléptico. *Yonsei Med J*. 2014;55(2):417-421
12. Duarte-Donneys LM, Ramírez JJ, Cornejo JW, Suárez-Brochero Óscar F, Rojas-Cerón CA. Déficit de vitamina D en niños y adolescentes que reciben tratamiento antiepiléptico: estudio descriptivo. *Méd.UIS* 2022;35(1):71-9.
13. Catenaccio V, Xavier S, Santis AD, Speranza N, Bálsamo A, Galarraga F, et al. Hipovitaminosis D en niños y adultos en un prestador de salud del Uruguay y su relación con el uso de antiepilépticos. *Rev Méd Urug* 2021;37(2):e37203-e37203.
14. Rotunno F, Casuriaga A, Harley T, Zunino C, Giachetto G. Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el hospital pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2023; 94(2):e213
15. Likasitthananon N, Nabangchang C, Simasathien T, Vichutavate S, Phatarakijirund V, Suwanpakdee P. Hipovitaminosis D y factores de riesgo en niños con epilepsia pediátrica. *BMC Pediatr*. 2021; 21 (1): 432. doi: 10.1186/s12887-021-02906-7. PMID: 34600517; PMCID: PMC8487104.
16. Mishra S, Mishra D, Mahajan B, Mantan M, Khan AM. Effect of Daily Vitamin D Supplementation on Serum Vitamin D Levels in Children with Epilepsy Receiving Sodium Valproate Monotherapy: A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2023;90(5):450-6.
17. Junges C, Machado TD, Nunes Filho PRS, Riesgo R, Mello ED de. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2020;96(5):559-68