



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**“FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS ÓSEOS EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR: DRA. MARÍA CRISTINA MARTÍNEZ PACHECO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS: DR. HECTOR INFANTE SIERRA
DRA. AURORA ELIZABETH SERRALDE ZUÑIGA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

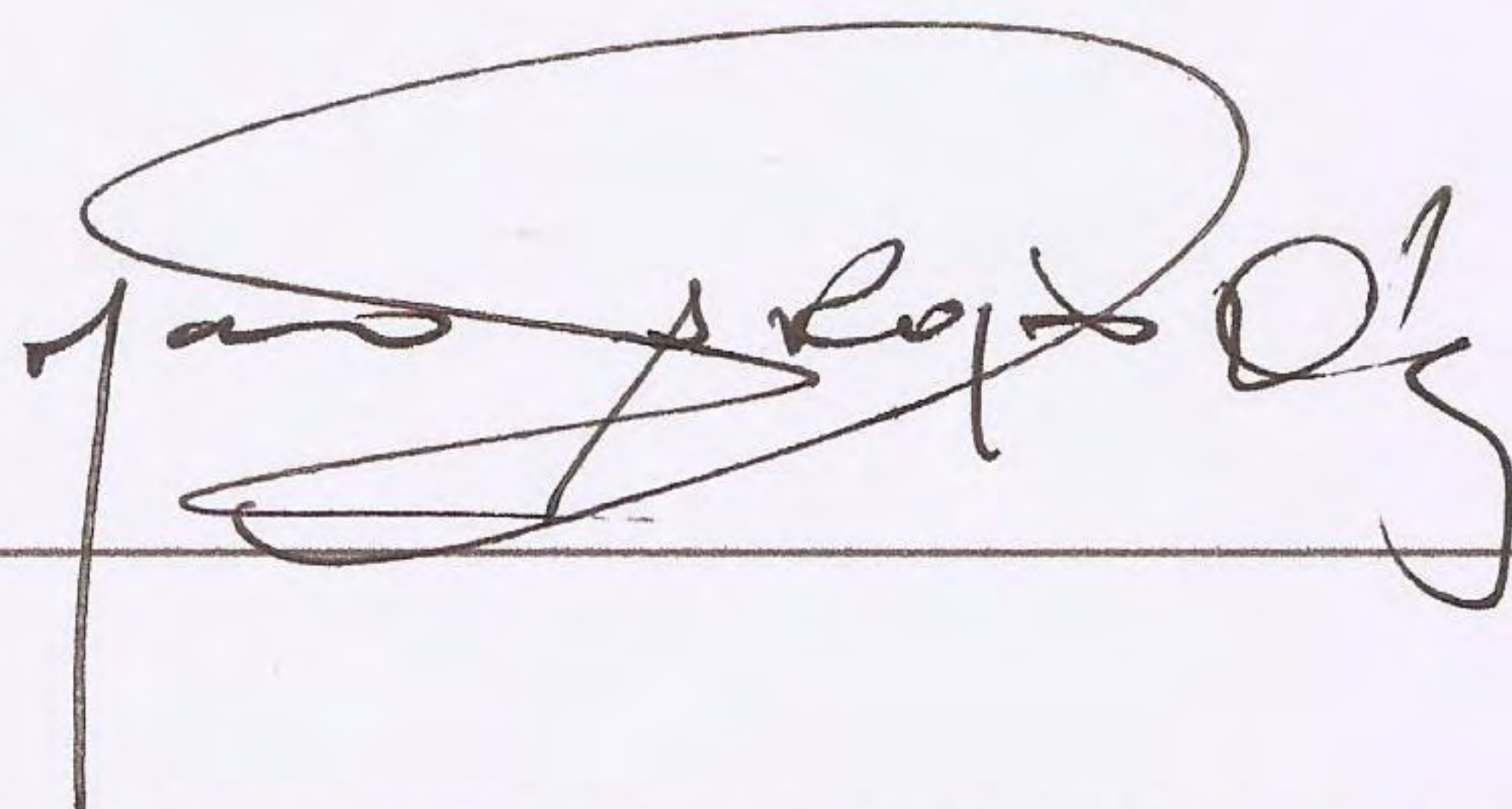
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS ÓSEOS EN PACIENTES
CON TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO"**

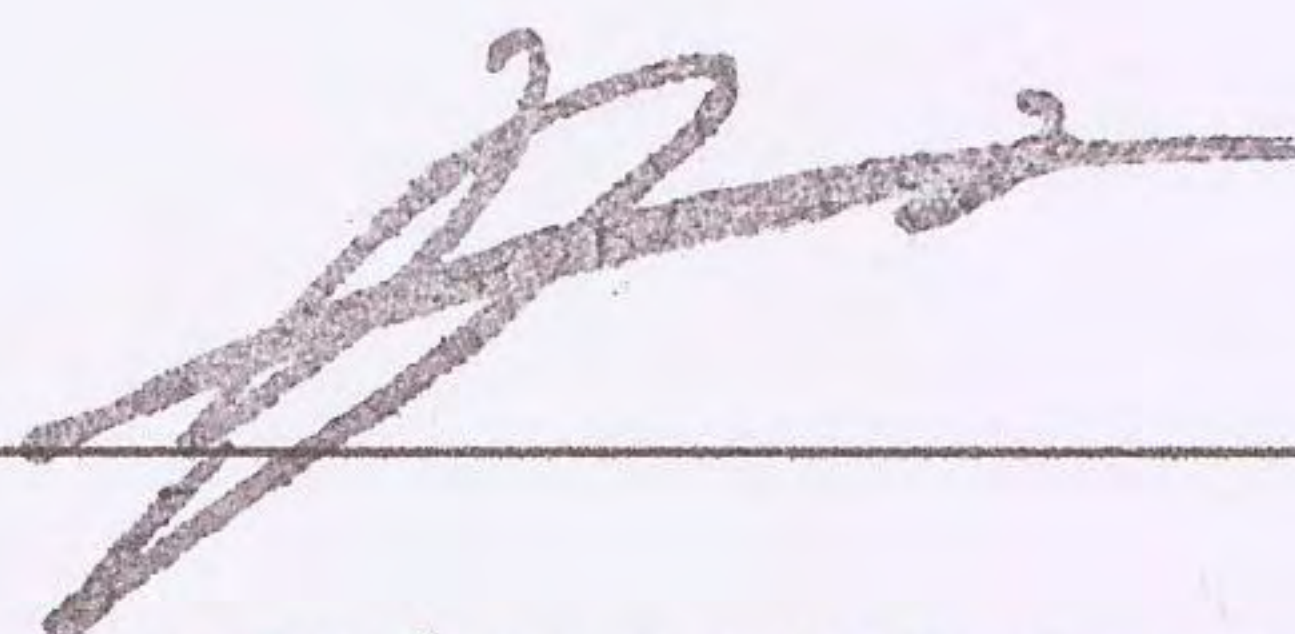
AUTORA: DRA. MARÍA CRISTINA MARTÍNEZ PACHECO

VO. BO.
MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

VO. BO.
DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMÍREZ



DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

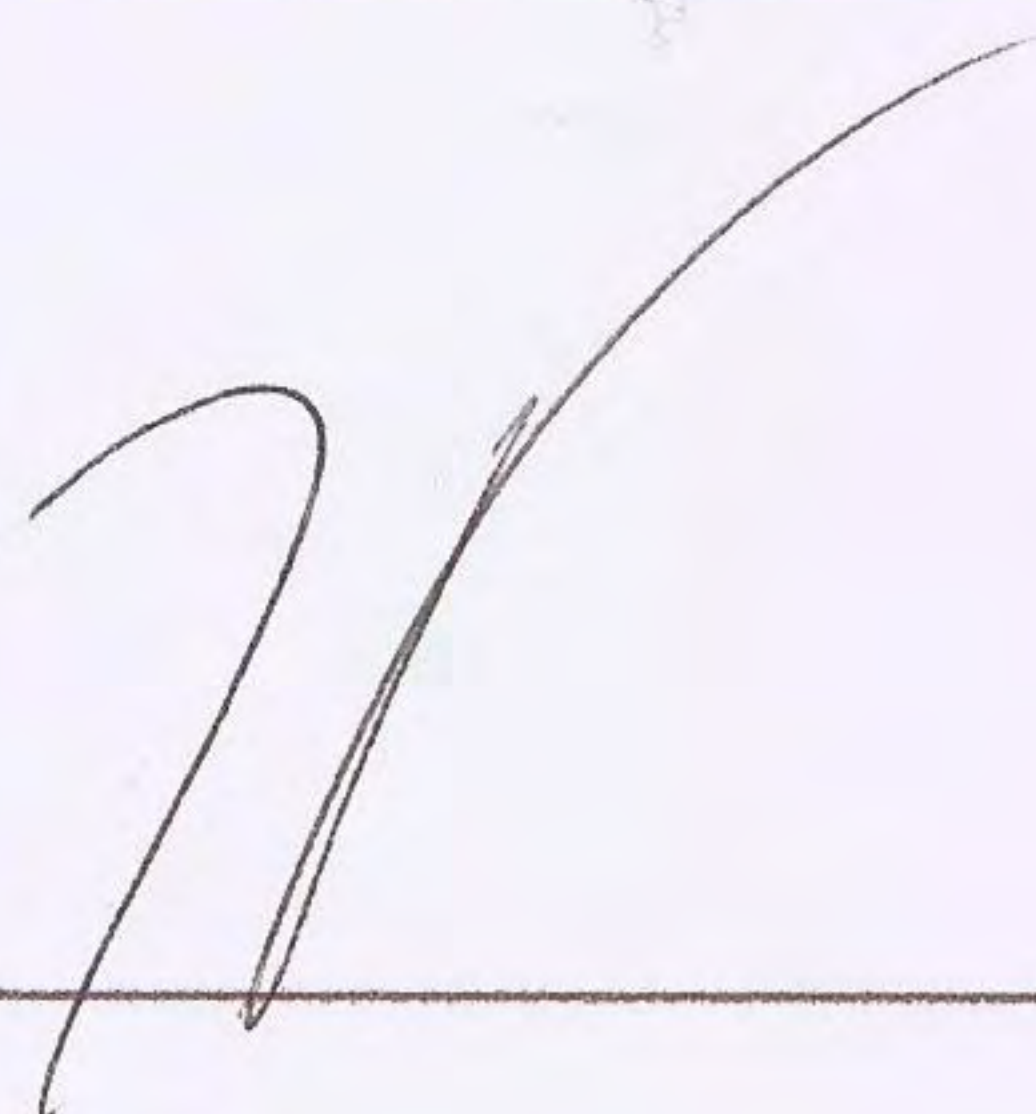


SECRETARÍA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN

**“FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS ÓSEOS EN PACIENTES
CON TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO”**

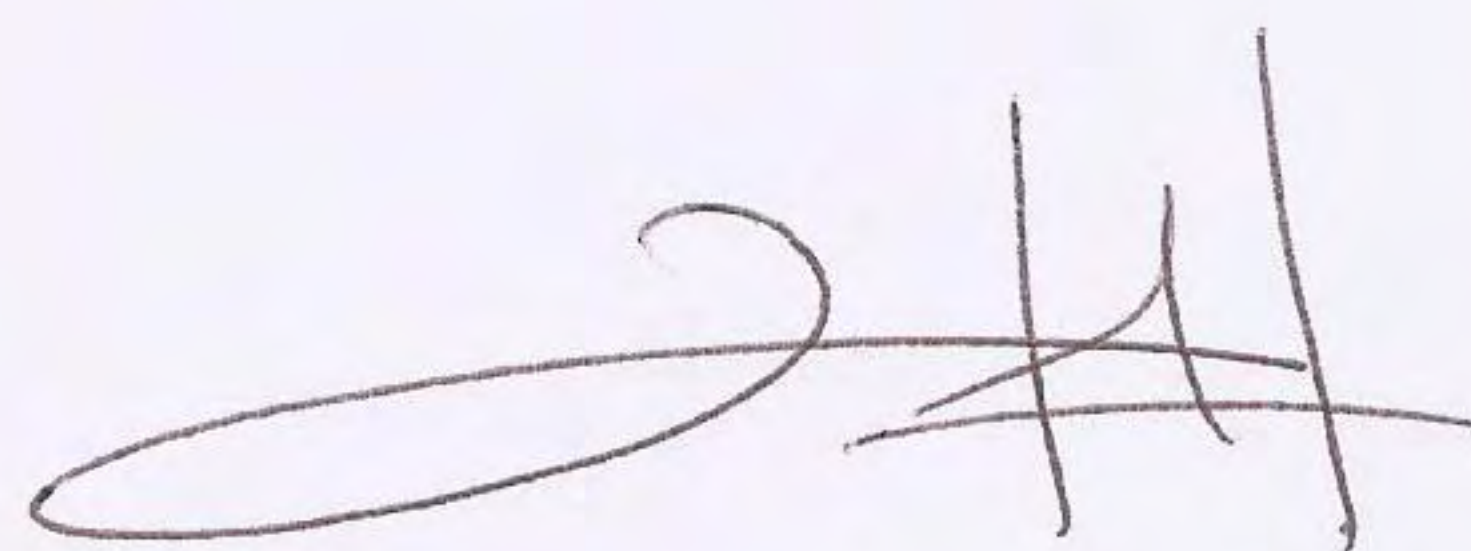
AUTORA: DRA. MARÍA CRISTINA MARTÍNEZ PACHECO

VO. BO.
DR. HÉCTOR INFANTE SIERRA



DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BELISARIO
DOMINGUEZ”.

VO. BO.
DRA. AURORA ELIZABETH SERRALDE ZUÑIGA



DIRECTORA DE TESIS
INVESTIGADORA EN CIENCIAS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS “SALVADOR
ZUBIRÁN”

CONTENIDO.

1. RESUMEN.	
2. INTRODUCCIÓN.....	PÁG. 1
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	PÁG. 10
4. RESULTADOS.....	PÁG. 20
5. DISCUSIÓN.....	PÁG. 33
6. CONCLUSIONES.....	PÁG. 36
7. RECOMENDACIONES.	PÁG. 36
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	PÁG.37

1. RESUMEN.

Los trastornos óseos caracterizados por una densidad mineral ósea disminuida se consideran un problema de alto impacto en la salud pública en el mundo. Tanto la epilepsia como los FAE están asociados con efectos adversos sobre la salud ósea. Es indiscutible el impacto de las fracturas por fragilidad; por esta razón, la identificación de la frecuencia real de los trastornos óseos asociados al uso de estos fármacos permitirá iniciar un tratamiento oportuno, disminuir las complicaciones asociadas y mejorar el pronóstico de los pacientes.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de los trastornos óseos en pacientes con tratamiento antiepiléptico.

MÉTODO: Se realizó un estudio de cohorte, observacional, analítico y prospectivo, en pacientes en tratamiento con antiepilépticos por más de 4 años, en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades "Dr. Belisario Domínguez". Se excluyeron pacientes con antecedente de consumo de otros fármacos inductores de trastornos óseos, mujeres embarazadas, pacientes con un peso >125 kg y aquellos que se negaron a la realización de la densitometría ósea. Se realizó densitometría ósea para evaluar la presencia de trastornos óseos con base en el T-score para cadera y columna lumbar.

RESULTADOS: Se contó con una población de 35 pacientes con una edad media de 40.7 años, de ambos sexos. Se identificó una frecuencia de trastornos óseos asociados al consumo de fármacos antiepilépticos de 54.28% de los cuales el 40% presentó un trastorno de tipo osteopenia, 5.7% osteoporosis y 8.57% se asoció a un trastorno mixto ya sea para columna o cadera. El promedio de fármacos para el control de la epilepsia fue de 2, con asociación negativa entre el T-score de cadera y el número de fármacos, lo que expone la modificación del T-score de acuerdo con el requerimiento de un mayor número de fármacos. El tiempo promedio de consumo del FAE fue de 10.2 años; adicionalmente se demostró que el T-score de columna y el tiempo de tratamiento farmacológico exhibía una correlación negativa, lo que hizo evidente que un mayor tiempo de tratamiento tendrá influencia sobre los cambios en el T-score. Se evaluó la asociación de trastornos óseos con consumo de DFH, encontrándose para la cadera un RR de 4.9; IC del 95%: 6.014-40.739, lo que implica que el tratamiento con DFH tiene 4.9 veces más riesgo de asociarse a un trastorno óseo de cadera que el tratamiento con otros fármacos antiepilépticos.

CONCLUSIÓN: El uso prolongado de antiepilépticos se asocia con una baja densidad mineral ósea y facilita así la ocurrencia de fracturas. Los antiepilépticos inductores de enzimas son los más asociados a este trastorno, en especial DFH.

PALABRAS CLAVE: Fármacos antiepilépticos. Osteoporosis. Osteopenia. DFH.

ABREVIATURAS.

FAE. Fármacos antiepilépticos.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

DMO. Densidad mineral ósea.

RR. Riesgo relativo.

IC. Intervalo de confianza.

HR. Hazard ratio.

WHI. The Women's Health Initiative.

IMC. Índice de masa corporal.

DXA. Absorciómetro de rayos X de energía dual.

PICP. Péptido de extensión C-terminal de procolágeno tipo I.

CTX. Telopéptido carboxilo terminal del colágeno humano tipo I.

NTX. N-telopéptidos reticulados del colágeno tipo I.

PTH. Hormona paratiroidea.

25 (OH) D. 25 Hidroxivitamina D.

SXR. Receptor de esteroides y xenobióticos.

PXR. Receptor de pregnano X.

CYP24. D3-24-hidroxilasa.

FRAX. Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura.

DX. Diagnóstico.

DFH. Difenilhidantoína.

2. INTRODUCCIÓN.

I. MARCO TEÓRICO.

Los trastornos óseos caracterizados por una densidad mineral ósea en el mundo se consideran un problema de alto impacto en la salud pública por su alta prevalencia; la osteoporosis es el más grave de ellos, se define como un trastorno esquelético caracterizado por una disminución de la resistencia ósea que conduce a un mayor riesgo de fractura. Actualmente se estima que más de 200 millones de personas en todo el mundo padecen esta enfermedad (1). Su prevalencia en México en mujeres y hombres mayores de 50 años es de 17 y 9% en columna lumbar y de 16 y 6% en cadera, respectivamente (2). Al menos el 40% de estas mujeres y el 15-30% de los hombres sufrirán una o más fracturas por fragilidad durante su vida útil restante (1). La osteopenia también es una disminución en la densidad mineral ósea, que puede ser una condición precursora de osteoporosis. Sin embargo, no todas las personas diagnosticadas de osteopenia desarrollarán osteoporosis. Más específicamente, la osteopenia se ha definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una T score menor a -1,0 y mayor a -2,5, determinada mediante la prueba de densitometría ósea (1).

La osteoporosis puede desarrollarse como resultado de una etiología primaria (dependiente de la edad, el sexo y trastornos endocrinos) o secundaria resultado de una serie de condiciones médicas subyacentes y medicamentos. Las causas secundarias de osteoporosis pueden aumentar la gravedad de la osteoporosis primaria (3).

La epilepsia por otro lado es una enfermedad crónica que afecta a personas de todas las edades; en el mundo, unos 50 millones de personas la padecen, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes. En México, la prevalencia es de alrededor de 1.5 millones de personas. Los fármacos antiepilépticos (FAE) siguen siendo el pilar del tratamiento para la epilepsia (4).

Tanto la epilepsia como los FAE están asociados con efectos adversos sobre la salud ósea. Las personas con epilepsia tratados con FAE han aumentado las tasas de pérdida ósea y anomalías en el metabolismo óseo y mineral. Estos efectos adversos pueden contribuir a un mayor riesgo de fractura (5). Los primeros informes que vinculan la terapia con FAE a la enfermedad esquelética se publicaron a finales de los años sesenta. Los pacientes afectados tenían enfermedad ósea florida con anomalías clínicas, bioquímicas e histológicas consistentes con raquitismo y osteomalacia. Sin embargo, estos primeros informes incluían principalmente pacientes institucionalizados (6). Los estudios actuales en los pacientes ambulatorios con epilepsia que reciben terapia FAE generalmente describen alteraciones radiológicas y bioquímicas más sutiles, incluyendo la disminución de la

densidad mineral ósea (DMO), el metabolismo anormal de la vitamina D, y la evidencia bioquímica de aumento de la actividad de remodelación ósea. Cada una de estas anomalías se asocia con una disminución de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fracturas en comparación con individuos que no tienen epilepsia y no toman FAE (7).

Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo aún mayor de fracturas debido al mayor riesgo de caídas y traumatismos físicos asociados con las convulsiones, la enfermedad neurológica que subyace a la epilepsia (accidente cerebrovascular, parálisis cerebral) y los efectos de ciertos FAE que deterioran la marcha y la estabilidad. Por lo tanto, la identificación de individuos con epilepsia que están predispuestos a fracturarse debido a la disminución de la resistencia ósea es un aspecto importante de su manejo (8).

La fractura es la manifestación más importante de la osteoporosis. Varios estudios han informado de que las tasas de fracturas son más altas en pacientes con epilepsia que en las poblaciones de control, y entre los pacientes con epilepsia, las fracturas son más comunes en las mujeres posmenopáusicas y los hombres mayores (9) (10) (11). En un metaanálisis de 11 estudios que evaluaron los efectos de la epilepsia sobre el riesgo de fractura, la fractura se incrementó significativamente con un riesgo relativo (RR) de 2,2 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,9-2,5) (7). En otro metaanálisis de cinco estudios que evaluaron los factores de riesgo clínicos de fractura, el uso de FAE fue un factor de riesgo significativo de fractura con un RR de 2,64 (IC del 95%: 1,82-3,82) (12). En un informe posterior del estudio de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (*The Women's Health Initiative*) WHI, que incluyó 1385 usuarios de FAE y 137.282 no usuarias de entre 50 y 79 años, durante un promedio de 7,7 años, el uso de FAE estuvo asociado con un riesgo significativamente mayor de fracturas totales (HR 1,5, IC del 95%: 1,0-2,2) y fracturas vertebrales clínicas (HR 1,6, IC del 95%: 1,2-2,1) [HR] 1,4, IC del 95%: 1,3-1,6) y fracturas específicas del sitio (13). Tanto el número de FAE utilizados en un paciente (más de un FAE comparado con uno) como el tipo (inducción enzimática versus no inducción de enzimas) se asociaron significativamente con el riesgo de fractura.

Otros factores asociados incluyen el índice de masa corporal (IMC), el número y el tipo de FAE, y la duración del tratamiento (14).

Ya que los FAE alteran el metabolismo óseo y mineral. Varios estudios han informado de baja DMO en múltiples sitios en pacientes adultos que reciben FAE, con mediciones en general que oscilan entre 10 y 16 por ciento por debajo de los

controles. Hombres y mujeres parecen ser afectados de manera similar. Un metaanálisis de 12 estudios midiendo la DMO en pacientes con epilepsia encontró un déficit significativo total de DMO en la cadera y la columna vertebral con desviaciones medias de Z-score de -0,56 y -0,38, respectivamente. En niños, se ha descrito una DMO reducida en sitios axiales y apendiculares, pero no tan consistentemente como en adultos mayores. El aumento de la edad se asocia con una disminución de la DMO entre los pacientes que utilizan FAE. (15)

Estudios transversales demuestran que la duración del tratamiento con FAE está asociada con el grado de pérdida de DMO. En algunos estudios prospectivos, progresiva la pérdida ósea se produjo con el tiempo (16) (17). Como ejemplos:

-En un estudio prospectivo de 81 hombres de 25 a 54 años, seguido de 12 a 29 meses, hubo una pérdida anualizada de DMO de 1.8 por ciento por absorciómetro de rayos X de energía dual (DXA), mucho mayor de lo esperado en hombres de esta edad (16).

-En una cohorte de mujeres mayores seguidas prospectivamente por un promedio de 4,4 años, la tasa de pérdida ósea en la cadera total (después de ajustar por factores de confusión) fue de -0,70 por ciento al año en 4094 usuarios no-FAE, -0,87 por ciento al año en 61 usuarios de FAE intermitentes y -1,16 por ciento por año en 41 usuarios continuos de FAE (17).

Marcadores de recambio óseo. Los marcadores de formación y reabsorción ósea, medidos en suero y orina, pueden estar elevados en adultos con epilepsia que reciben FAE. Niveles elevados se han informado durante largo plazo FAE terapia (18) (19) (17) (20), y aumentos se han informado de que se produzca después del inicio de la terapia con FAE (18) (21) (19) (17). Se considera que los marcadores elevados de recambio óseo reflejan una mayor actividad de remodelado óseo, se asocian con mayores tasas de pérdida ósea y son predictores independientes de fractura.

Los hallazgos en adultos con epilepsia incluyen:

-Aumento de la actividad sérica de fosfatasa alcalina en adultos que reciben algunos FAE (20) (22) (23). En los estudios que midieron las isoenzimas de la fosfatasa alcalina, el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina total parecía estar relacionado con el aumento de la fracción isoenzima ósea (21). La fenitoína se ha asociado con las elevaciones más constantes y marcadas de la fosfatasa alcalina. También se han reportado incrementos con carbamazepina.

-Elevados niveles séricos de otros marcadores de formación ósea. Se han descrito altos niveles de osteocalcina (o proteína Gla ósea) y péptido de extensión C-terminal de procolágeno tipo I (PICP) en personas que reciben FAE (18) (19) (20).

-Marcadores elevados de reabsorción ósea. El telopéptido carboxilo terminal del colágeno humano tipo I (CTX) y los N-telopéptidos reticulados del colágeno tipo I (NTX) también están elevados en los pacientes tratados con FAE (18) (20). Los marcadores de rotación ósea no son útiles en el diagnóstico de la enfermedad ósea en pacientes que toman FAE, ya que los valores se superponen sustancialmente en sujetos normales y pacientes con osteoporosis.

Efecto del tipo de FAE. La relación entre el tipo de fármaco antiepiléptico y el riesgo de fractura sigue siendo incierta. En una revisión sistemática de 13 estudios observacionales en pacientes con epilepsia que compararon el tratamiento con FAE inductores enzimáticos versus FAE que no inductores enzimáticos del sistema citocromo P450, cinco estudios mostraron una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en los usuarios de FAE que inducen el citocromo P450, mientras que cinco estudios no mostraron efecto sobre la DMO (24). Dos estudios mostraron un mayor riesgo de fractura en pacientes tratados con FAE inductores de enzimas. En el estudio más amplio, un estudio prospectivo de más de 63.000 pacientes con epilepsia hubo un mayor riesgo de fractura de cadera con el uso de inductor enzimático en comparación con no-inductores de enzima para hombres (HR 1,53, 95% CI 1,10-2,12) y mujeres (HR 1,49, IC 95% 1,15-1,94) (25). La inducción del sistema del citocromo P450 por los FAE conduce a un aumento del catabolismo de la vitamina D a los metabolitos inactivos ya un aumento subsiguiente de la hormona paratiroidea (PTH), lo que aumenta la movilización de los depósitos óseos de calcio y la posterior descomposición ósea. Sin embargo, este mecanismo no tiene en cuenta los estudios que han demostrado la rotación ósea acelerada o pérdida ósea independiente de la deficiencia de vitamina D (14) (16) (21).

Otros mecanismos que han estado implicados en la patogénesis de la enfermedad ósea inducida por FAE incluyen:

-Un citocromo P450 inducida por el aumento del metabolismo de los esteroides sexuales, lo que resulta en menores niveles de estrógeno (26).

-Un efecto inhibitorio directo de la fenitoína sobre la absorción intestinal de calcio (27).

-Hiperparatiroidismo con suero normal de 25-hidroxivitamina D (20).

-Efectos directos de la fenitoína para estimular la resorción ósea osteoclástica.

-Efectos directos de la fenitoína y la carbamazepina para inhibir la proliferación de células similares a los osteoblastos humanos a concentraciones equivalentes a las dosis terapéuticas para el tratamiento de la epilepsia (17).

-Deficiencia de vitamina K.

-Deficiencia de calcitonina.

-Niveles elevados de homocisteína (Figura 1).

-Supresión del crecimiento del hueso largo por valproato al inhibir la formación de cartílagos y acelerar la osificación de la placa de crecimiento.

-Factores genéticos (28).

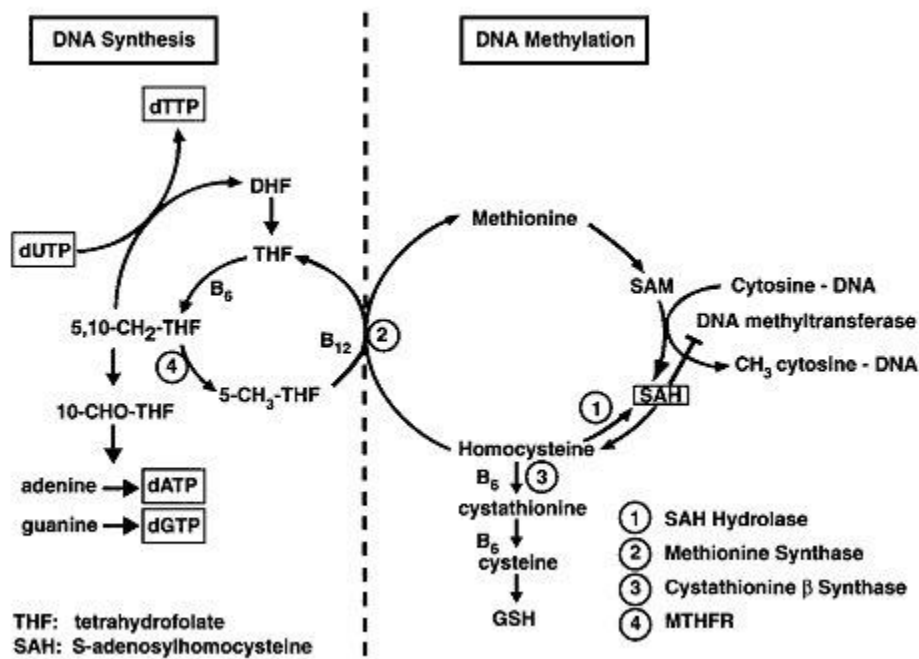


Figura 1. Anticonvulsivantes y homocisteína.

Inductores enzimáticos. Los FAE más comúnmente asociados con el metabolismo óseo y mineral alterado y la disminución de la densidad ósea son los que inducen el sistema enzimático del citocromo P450.

Los FAE que inducen el sistema enzimático del citocromo P450 son fenitoína, primidona, carbamazepina y fenobarbital (20) (29). La inducción del sistema de citocromo P450 por FAE conduce a un aumento del catabolismo de la vitamina D a los metabolitos inactivos. La disminución de la disponibilidad de metabolitos activos de vitamina D conduce, a su vez, a la disminución de la absorción gastrointestinal del calcio, la hipocalcemia y un aumento de la PTH circulante. La PTH incrementa la movilización de los depósitos de calcio óseo y el

posterior recambio óseo. Este mecanismo es el que más a menudo se pretende que subyace a la enfermedad ósea asociada con el uso de FAE. Los hallazgos de laboratorio en pacientes que toman estos fármacos a menudo, pero no consistentemente, incluyen hipocalcemia, hipofosfatemia, niveles séricos reducidos de 25 Hidroxivitamina D (25 (OH) D), niveles elevados de PTH y marcadores elevados de formación y reabsorción ósea. Todos estos han sido descritos en adultos que toman FAE inductores de enzimas (23) (29).

El fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina están entre una clase de fármacos conocidos como xenobióticos. Los xenobióticos activan un receptor nuclear conocido como receptor de esteroides y xenobióticos (SXR) o receptor de pregnano X (PXR):

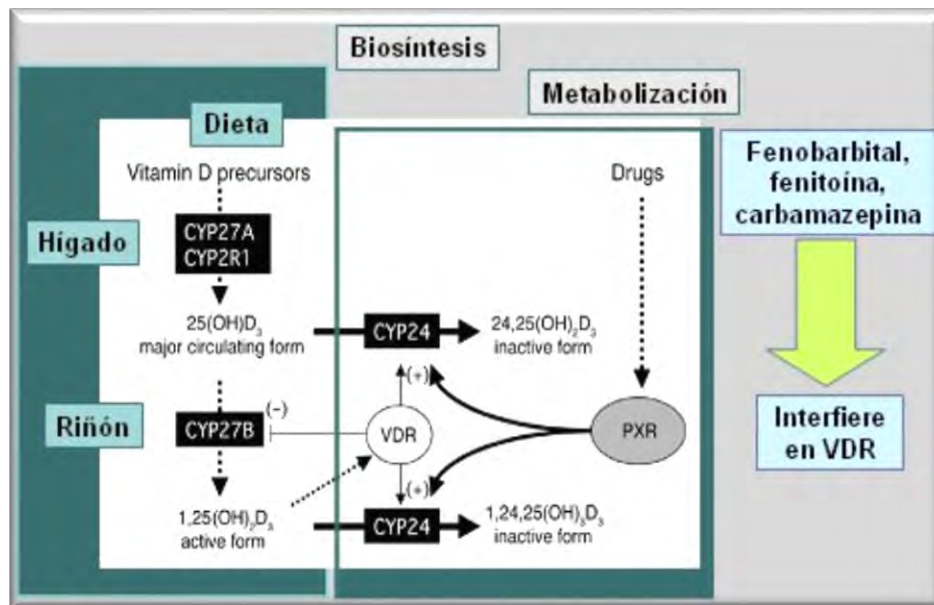


Figura 2. Mecanismo propuesto para desarrollo de osteopenia mediada por PXR (receptor Pregnano X).

-Un estudio encontró que los xenobióticos regulan positivamente 25 (OH) D3-24-hidroxilasa (CYP24) en el riñón a través de la activación de PXR. Esta enzima cataliza la conversión de 25 (OH) D en su metabolito inactivo (24,25-dihidroxivitamina D) en lugar de su metabolito activo (1,25-dihidroxivitamina D).

-Otros investigadores descubrieron que la activación xenobiótica de PXR no aumentó la CYP24, pero aumentó la expresión de una isoenzima diferente, CYP3A4, en el hígado y el intestino delgado. Esta enzima convierte la vitamina D en metabolitos inactivos más polares. También encontraron que la activación xenobiótica de PXR reprime la expresión de CYP24 en el hígado y el intestino sugiriendo un doble papel en la mediación del metabolismo de la vitamina D (Figura 2).

-Estudios que han comparado FAE regímenes a menudo encuentran que la fenitoína se asocia con los aumentos más marcados en los marcadores de rotación ósea y disminuciones en la DMO. En un estudio prospectivo de mujeres premenopáusicas con epilepsia que recibieron un único FAE, el tratamiento con fenitoína durante un año se asoció con una disminución del 2,6 por ciento en la DMO del cuello femoral, mientras que el tratamiento con otros FAE (carbamazepina, lamotrigina, valproato) efecto sobre la DMO.

La carbamazepina parece estar menos asociada con la enfermedad ósea que la fenitoína. Aunque la hipocalcemia, la hipofosfatemia, la disminución de los metabolitos de vitamina D y los marcadores elevados de recambio óseo han sido reportados con carbamazepina, estos hallazgos no se han observado de forma consistente, posiblemente porque la insuficiencia no da lugar a hipocalcemia, hipofosfatemia o metabolitos disminuidos de vitamina D (19).

No Inductores enzimáticos.

Valproato. El valproato no es un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450. Aunque los estudios publicados en la década de 1980 no se encontró ninguna asociación con la enfermedad ósea, los estudios posteriores han informado sistemáticamente pérdida ósea, anomalías en los índices bioquímicos del metabolismo óseo y mineral y mayores tasas de fracturas con valproato en niños y adultos. Tanto la dosis como la duración del tratamiento con valproato se han asociado con mayores tasas de pérdida ósea y mayor incidencia de fractura. En estudios de cultivo celular, se ha demostrado que el valproato suprime el crecimiento óseo longitudinal inhibiendo la formación de cartílagos y acelerando la osificación de la placa de crecimiento; con este efecto, se ha informado de baja estatura en los niños tratados con valproato. En el mismo estudio, la baja DMO, la baja estatura y los marcadores elevados de recambio óseo fueron más pronunciados en los niños tratados con valproato en combinación con lamotrigina (17).

Otros FAE. Pocos estudios han evaluado el efecto de nuevos fármacos antiepilépticos sobre el metabolismo óseo y mineral y la DMO:

-La lamotrigina se utiliza cada vez más para tratar la epilepsia. Los niños tratados con lamotrigina fueron significativamente más cortos y tenían menor DMO y mayores marcadores de rotación ósea en comparación con los niños que no reciben FAE. Estos hallazgos fueron más pronunciados en niños tratados con lamotrigina y valproato.

-Un gran estudio de casos y controles encontró que el clonazepam y la oxcarbazepina estaban entre los FAE asociados con pequeños aumentos en el

riesgo relativo (RR) de fractura después de controlar el diagnóstico de epilepsia. Un estudio de 45 pacientes encontró niveles séricos reducidos de 25 (OH) D y de osteocalcina ligeramente elevados entre los pacientes que tomaban oxcarbazepina.

-Un estudio de 61 pacientes (edad media 31 años) iniciando levetiracetam no encontró ningún efecto adverso en la DMO o en marcadores bioquímicos (25 [OH] D, calcio, fósforo, PTH, marcadores de remodelación ósea) después de 14 meses de tratamiento. En otro estudio, hubo mejoría en la DMO dos años después de cambiar de fenitoína a levetiracetam.

-No se han publicado estudios clínicos sobre los efectos sobre el hueso de los dos inhibidores de la anhidrasa carbónica (topiramato y zonisamida) utilizados como fármacos antiepilépticos. Sin embargo, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica son potentes inhibidores de la resorción ósea osteoclástica, se podría esperar menores tasas de pérdida ósea asociadas con su uso. Por otro lado, estos agentes también causan acidosis metabólica, lo que podría fomentar la disolución del calcio de la hidroxapatita y también disminuir la formación de hueso por los osteoblastos (5).

PRUEBAS. La detección de la osteoporosis suele ser recomendada en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores con factores de riesgo de fractura. Para los pacientes con epilepsia, consideramos los factores de riesgo de enfermedad ósea relacionados con el uso de FAE además de los factores de riesgo más generales para la osteoporosis y la fractura.

Evaluación de los factores de riesgo clínicos. Los factores de riesgo de enfermedad ósea en los usuarios de FAE incluyen regímenes de dosis múltiples y múltiples fármacos; terapia a largo plazo; la ingesta inadecuada de vitamina D; exposición limitada a la luz solar; enfermedad crónica; vejez; institucionalización; baja actividad física; terapia adyuvante para inducir acidosis metabólica crónica (acetazolamida o dietas cetogénicas); y terapia concomitante con otros fármacos que inducen enzimas hepáticas (rifampicina, glutetimida). Los FAE son una causa secundaria aceptada de osteoporosis.

Densidad mineral ósea. Es razonable recomendar la medición de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con epilepsia que tienen factores de riesgo para la osteoporosis y factores de riesgo para la enfermedad ósea relacionada con la FAE. Las personas tratadas con FAE a largo plazo (> 5 años) inductores de enzimas o valproato están probablemente en riesgo y por lo tanto deben ser examinados. En una persona con una DMO basal normal, la frecuencia de la prueba debe depender de la edad y el sexo del paciente. Las pruebas más frecuentes (cada dos años) son

apropiadas en una mujer postmenopáusica o en un hombre mayor y menos frecuentes en una mujer premenopáusica o un hombre joven. Debido a que múltiples factores de riesgo aumentan aún más el riesgo de fracturas, la detección temprana y más frecuente es prudente en estos pacientes.

Evaluación de laboratorio. En pacientes con epilepsia que toman FAE, típicamente se miden los niveles séricos de calcio, fosfato y 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D) (30).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN.

Medidas de estilo de vida. Los pacientes con epilepsia que toman FAE deben adoptar las mismas medidas de estilo de vida que se recomiendan para todos los pacientes con riesgo de osteoporosis y fractura. Estos incluyen ejercicio de peso regular, dejar de fumar, limitar la ingesta de alcohol y prevenir caídas.

Calcio y vitamina D. Existen datos limitados sobre las dosis óptimas de calcio y vitamina D para los pacientes con epilepsia que están tomando FAE. Los pacientes deben recibir calcio adecuado (dieta combinada y suplemento [si es necesario], para alcanzar 1000 mg / día en pacientes más jóvenes, 1200 mg diarios en hombres y mujeres mayores) y vitamina D (400 a 800 unidades internacionales / día). Debido a que los estudios han demostrado que es posible que dosis más altas (hasta 4000 unidades internacionales) sean necesarias para normalizar los niveles séricos de 25 (OH) D en algunos pacientes, típicamente medimos los niveles séricos de 25 (OH) D para determinar si la ingesta de vitamina D es suficiente para mantener los niveles por encima de 30 ng / ml. Esto es particularmente importante en el caso de adultos mayores o pacientes institucionalizados que pueden tener acceso limitado al sol.

Terapia farmacológica. En ausencia de estudios dirigidos específicamente a la osteoporosis en individuos tratados con FAE, las recomendaciones de tratamiento deben seguir otras pautas, como para mujeres posmenopáusicas y hombres. Sin embargo, es de particular importancia asegurarse de que los individuos que reciben FAE cuentan con adecuados niveles de vitamina D antes de iniciar la terapia para la osteoporosis (5).

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado a la osteoporosis como una de las enfermedades más importantes de la civilización en la actualidad, ya que implica un problema de salud pública, por que ocasiona fracturas por fragilidad. Se caracteriza por una baja masa ósea y su importancia es cada vez mayor. En el mundo, entre los individuos mayores de 50 años, una mujer de cada 3 y un hombre de cada 5 se han visto afectados por una fractura por fragilidad. En México una de cada 12 mujeres y uno de cada 20 hombres tendrá una fractura de cadera, y el 19.2% de las mujeres mayores de 50 años presenta una fractura vertebral por fragilidad. La epilepsia por otro lado es una enfermedad crónica que afecta a personas de todas las edades; en el mundo, unos 50 millones de personas la padecen, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes. En México, la prevalencia es de alrededor de 1.5 millones de personas. Los fármacos antiepilépticos (FAE) siguen siendo el pilar del tratamiento para la epilepsia. Se ha reportado que el uso de algunos antiepilépticos está asociado a una densidad mineral ósea baja. Los costos estimados para el manejo de osteoporosis y la masa ósea baja (osteopenia) en el 2010, en México, fueron de 154, millones de dólares, mientras que los costos relacionados con las fracturas de fragilidad fueron de 256 millones de dólares; se proyecta que para el año 2020 estos costos se habrán incrementado en un 41% (583 millones de dólares).

Es indiscutible el impacto de las fracturas por fragilidad en la salud de los pacientes y en la salud pública; por esta razón, la identificación de la frecuencia real de los trastornos óseos asociados al uso de estos fármacos permitirá delimitar un grupo de riesgo importante de la población afectada con el fin de iniciar un tratamiento oportuno, disminuir las complicaciones asociadas y mejorar el pronóstico de los pacientes sin dejar de un lado el impacto económico que esta patología implica para el sector salud.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la frecuencia de los trastornos óseos en pacientes con tratamiento antiepiléptico?

III. JUSTIFICACIÓN.

Se denomina osteoporosis secundaria a aquella que es causada por patologías o medicaciones, distintas a la pérdida ósea explicable por la etapa postmenopáusica o envejecimiento. Así la prevalencia de casos de osteoporosis secundaria, si nos circunscribimos a varones diagnosticados de osteoporosis, es hasta del 64 %. En

mujeres perimenopáusicas la prevalencia está próxima al 50%, disminuyendo después de la menopausia hasta un nivel no desdeñable del 20 al 30%.

La epilepsia es una enfermedad crónica que requiere tratamiento antiepiléptico para prevenir las crisis. Estudios recientes muestran que los pacientes epilépticos tienen un riesgo de fractura del cuello del fémur 4 veces mayor que la población. Los FAE son una causa secundaria aceptada de osteoporosis.

Además, los pacientes con epilepsia tienen un riesgo aún mayor de fracturas debido al mayor riesgo de caídas y traumatismos físicos asociados con las convulsiones, la enfermedad neurológica que subyace a la epilepsia (accidente cerebrovascular, parálisis cerebral) y los efectos de ciertos FAE que deterioran la marcha y la estabilidad. Por lo cual es razonable la medición de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con epilepsia que tienen factores de riesgo para osteoporosis y factores de riesgo para la enfermedad ósea relacionada con la FAE, como las personas tratadas con FAE a largo plazo (> 5 años) sobre todo si son inductores de enzimas. Debido a que múltiples factores aumentan aún más el riesgo de fracturas, la detección temprana y más frecuente es prudente en estos pacientes.

Dado el impacto del problema de la osteoporosis, la osteopenia y las fracturas por fragilidad es indispensable la identificación de individuos con epilepsia que están predispuestos a fracturarse debido a la disminución de la resistencia ósea, ya que es por tanto un aspecto importante de su manejo, pues la adecuada y oportuna identificación permitirá la implementación de una terapéutica precoz que posibilite la protección de la población de riesgo y así mismo limite el daño y el costo que esto implica.

IV. OBJETIVOS.

Objetivo general: Determinar la frecuencia de los trastornos óseos en pacientes con tratamiento antiepiléptico.

Objetivos Específicos:

- Detectar el trastorno óseo más frecuente asociado al tratamiento con fármacos antiepilépticos.
- Determinar si un mayor consumo de número de fármacos antiepilépticos aumenta la probabilidad de presentar un trastorno óseo.

- Describir si un mayor tiempo de exposición a fármacos antiepilépticos aumenta la probabilidad de presentar un trastorno óseo.
- Precisar el fármaco antiepiléptico más asociado a la presencia de trastornos óseos.

V. ASPECTOS METODOLÓGICOS.

I. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DEL ESTUDIO.

Área de investigación clínica. Se realizó un estudio de cohorte, observacional, analítico y prospectivo.

II. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.

Tipo: Finito.

Pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento y tratamiento con antiepilépticos por más de 4 años, en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”.

III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento y tratamiento con antiepilépticos por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”.

Pacientes en tratamiento con drogas antiepilépticas por un periodo mayor a 4 años, que acudan a la realización de densitometría ósea en tiempo y forma.

Mayores de 18 años.

IV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes que consuman otros fármacos inductores de trastornos óseos (corticoesteroides, quimioterapia oncológica, neurolépticos, levotiroxina, heparina).

Embarazadas.

Peso mayor a 125 kg.

Pacientes que se nieguen a la realización de densitometría ósea.

V. DISEÑO DE LA MUESTRA.

Censo, determinístico, por cuota.

VI. DETERMINACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Tiempo de exposición al fármaco (s)	Tiempo de ingesta del fármaco (s) referido por el paciente durante la consulta externa de Neurología.	Escala de Razón	Años de consumo
Número de fármacos	Número de fármacos que consume el paciente referido por el mismo durante la consulta externa de Neurología.	Escala de Razón	Números cardinales (1-5)
Tipo de fármaco	Tipo de fármaco referido por el paciente durante la consulta externa de Neurología.	Nominal	Fenitoína Valproato Carbamazepina Lamotrigina Topiramato Levetiracetam
Trastorno óseo más frecuente	Determinada a través de resultado de densitometría ósea.	Nominal	Osteopenia Osteoporosis Normal
Sexo	Sexo referido por el paciente durante la consulta externa de Neurología	Nominal	Hombre Mujer
IMC	Es el valor numérico resultante de la división de la masa en kg y el cuadrado de la estatura en metros que se obtendrá durante la medición de	Escala de Razón	Kg/m ²

	somatometría durante la consulta externa de Neurología.		
Edad	Edad cumplida referida por el paciente durante la consulta externa de Neurología	Escala de Razón	Años cumplidos

Tabla I. Variables utilizadas para la realización del estudio Frecuencia de los trastornos óseos en pacientes con tratamiento antiepiléptico.

VI. RECOLECCIÓN DE DATOS.

Los datos fueron obtenidos por medio de la captación y realización de cuestionario a pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento y tratamiento por más de 4 años con fármacos antiepilépticos por el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”; con posterior solicitud y realización de Densitometría ósea, si cumplían con los criterios de inclusión para este estudio, previamente descritos.

NOMBRE	
EDAD	
SEXO	
MENOPAUSIA	
PESO	
TALLA	
IMC	
DX. DE IMC	
TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO	
TIEMPO DE TRATAMIENTO	

OTROS FÁRMACOS	
T-SCORE DE CADERA	
DIAGNÓSTICO DE CADERA	
T-SCORE DE COLUMNA	
DIAGNÓSTICO DE COLUMNA	

Tabla II. Instrumento de captura de datos.

VII. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

i. PLAN DE TABULACIÓN.

Una vez realizada la recolección de datos a través de los cuestionarios (que incluyeron somatometría) realizados en la consulta externa y los reportes de Densitometría ósea; se comienza una fase esencial para toda investigación, referida a la clasificación o agrupación de los datos referentes a cada variable objetivo ya descrita para este estudio y su presentación conjunta; siguiendo un procedimiento de 4 pasos para el análisis de datos:

1. Validación
2. Codificación
3. Introducción de datos
4. Tabulación.

VALIDACION. Durante este proceso se verifico que los cuestionarios se hayan hecho de acuerdo con lo establecido y contaran con todos los datos requeridos para la realización del estudio. Se corrobora que los datos en la Densitometría Ósea correspondieran con los recabados directamente del paciente con el cuestionario realizado durante la consulta externa de neurología.

CODIFICACION. Durante este proceso se agrupo y asigno códigos numéricos a las variables dentro de los cuestionarios y resultados de la Densitometría ósea. La mayoría de las preguntas de los cuestionarios fueron cerradas y precodificadas, esto quiere decir que se asignaron códigos numéricos a las respuestas en el cuestionario. El proceso de codificación de las respuestas a preguntas abiertas es la siguiente:

1. Se realizo un listado de las respuestas o variables incluidas en el cuestionario (instrumento de medición) y densitometría ósea.

2. Se consolidaron todas las variables en categorías específicas, que permitieran un análisis más preciso de los datos.
3. Se asignó un código numérico a cada una de las categorías en la lista consolidada final de respuestas.

INTRODUCCION DE DATOS. Por medio de este proceso se convirtió la información a un formato electrónico en el programa Excel, ingresando las variables en columnas independientes que permitieran el posterior análisis de datos.

TABULACIÓN DE LOS RESULTADOS. Los resultados de los instrumentos de medición se almacenaron en un archivo electrónico, libres de errores de introducción lógica de datos y de registros del entrevistador. El siguiente paso fue tabular los resultados de la encuesta. Se decidió iniciar con una tabla de frecuencia de un solo sentido, que muestra el primer resumen de los resultados del estudio, con posterior análisis de tabulación cruzada con el fin de alcanzar los objetivos e hipótesis de la investigación.

ii. PLAN DE ANÁLISIS.

Se clasificó la información en variables específicas para el manejo de la información electrónica de la siguiente manera: sexo, edad, menopausia, peso, talla, IMC, T-score de columna, T-score de cadera, trastorno asociado, tipo de fármaco, número de fármacos y tiempo de tratamiento. Se realizó el cálculo de la frecuencia para dichas variables dividido entre el total de la población de estudio.

El procesamiento de datos se llevó a cabo en el programa Excel, en el cual se realizó la base de datos, y el diseño de tablas y gráficos para el análisis de la estadística descriptiva.

Para la estadística inferencial se utilizó el programa SPSS.

Se empleó estadística descriptiva de acuerdo con el tipo de variable y a su distribución probabilística.

Para variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cualitativas se aplicaron pruebas de estadística no paramétrica.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo con la declaración de Helsinki de la asociación médica (Helsinki Finlandia 1964, última enmienda en la 52 Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2012).

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, según el título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo de disposiciones comunes en el artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto a investigación. Con base en el artículo 17 párrafo III: se considera una investigación con riesgo mayor que el mínimo a aquella en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con medicamentos, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre al 2% en neonatos, amniocentesis y técnicas invasoras mayores, métodos aleatorios de asignación de esquemas terapéuticos y los que tengan controles con placebos. Por lo tanto, se solicitó de manera voluntaria a los pacientes su participación y el estudio se realizó de acuerdo a los requerimientos legales y regulatorios, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2002), los Lineamientos para la Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización, 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2008). A todos los pacientes se les solicitó firma de consentimiento informado para autorizar realización de Densitometría ósea, somatometría y uso de datos obtenidos. (ANEXO 2).

Riesgo de la investigación: Riesgo mayor que el mínimo.

Por lo cual se solicitó un CONSENTIMIENTO INFORMADO, con el siguiente formato:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE DENSITOMETRIA ÓSEA

Por medio de la presente, me permito hacer de su conocimiento que he sido debidamente informado por facultativos de este hospital que para diagnosticar o confirmar la(s) enfermedades que padezco y en su caso prescribir el tratamiento, es necesario aplicar el procedimiento médico indicado.

No obstante, a ello deseo informar que **ACEPTO** con pleno conocimiento y toda libertad los riesgos inherentes a dicho procedimiento y consecuentemente otorgo mi **CONSENTIMIENTO INFORMADO Y AUTORIZO** a los médicos de este hospital para que se realice en mi persona una densitometría ósea con fines diagnósticos y de investigación, entendiéndolo, que los mismos van encaminados éticamente a mejorar mi salud, apegado a la ley de protección de datos personales.

Teniendo en conocimiento de las complicaciones que pueden suceder en caso de estar embarazada o tener sospecha de este, por lo cual en caso de encontrarme en dicha situación lo notificare al médico a cargo.

Nombre:
Expediente:
Edad:
Fecha:

Nombre y firma del Paciente:

Testigo:

Nombre y firma del médico

Medidas de bioseguridad para los sujetos de estudio.

- No tomar complementos de calcio 24 horas antes del examen.
- No estar embarazada.
- Pacientes que recientemente se aplicó contraste para una tomografía computarizada, se realizó una tomografía de medicina nuclear o estudio con bario, se indicó esperar entre 10 y 14 días antes de realizarse la densitometría ósea.

Medidas de bioseguridad para los investigadores o personal participante.

-Utensilios de protección radiológica:

- Protector de tiroides plomado.
- Delantal plomado.
- chaleco y falda plomada.
- Gafas de protección de iris.
- Guantes plomados.
- Dosímetros.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.

Se estudiaron un total de 35 pacientes de ambos sexos, de los cuales 21 pertenecieron al sexo femenino y 14 al sexo masculino, con un valor porcentual de 60% y 40% respectivamente; del total de dicha población del sexo femenino se reportó que el 14.3% se encontraban en un periodo de postmenopausia (Gráfico 1).

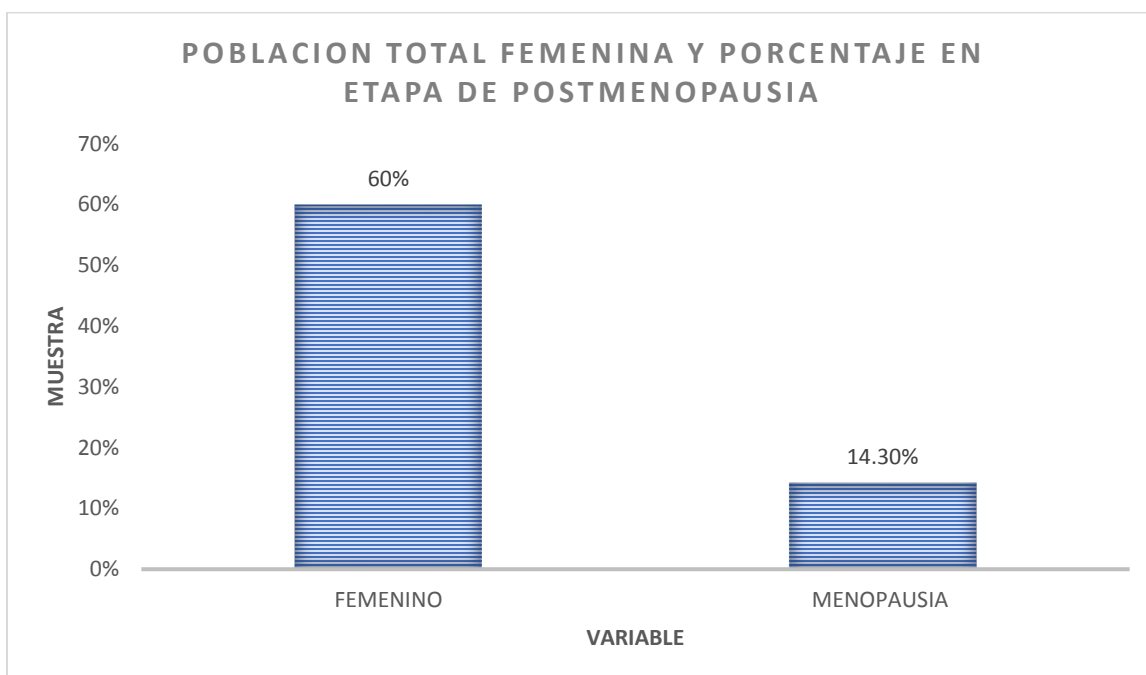


Gráfico 1. Porcentaje total de la población femenina en la muestra, en relación con el porcentaje de la población en etapa postmenopáusica.

	Edad	Talla	Peso	IMC	T score columna	T score cadera	No. fármacos	Tiempo tx.
N	35	35	35	35	35	35	35	35
Media	40.71	1.6214	71.229	26.999	-0.763	-0.44	1.66	10.26
Desv. típ.	10.266	0.0831	12.813	4.0004	1.1993	0.927	0.684	5.164

Tabla III. Características generales de los pacientes y del tratamiento con fármacos antiepilépticos.

La edad media de la población de estudio fue de 40.7 años, con una desviación típica de 10.26 (Gráfico 2).

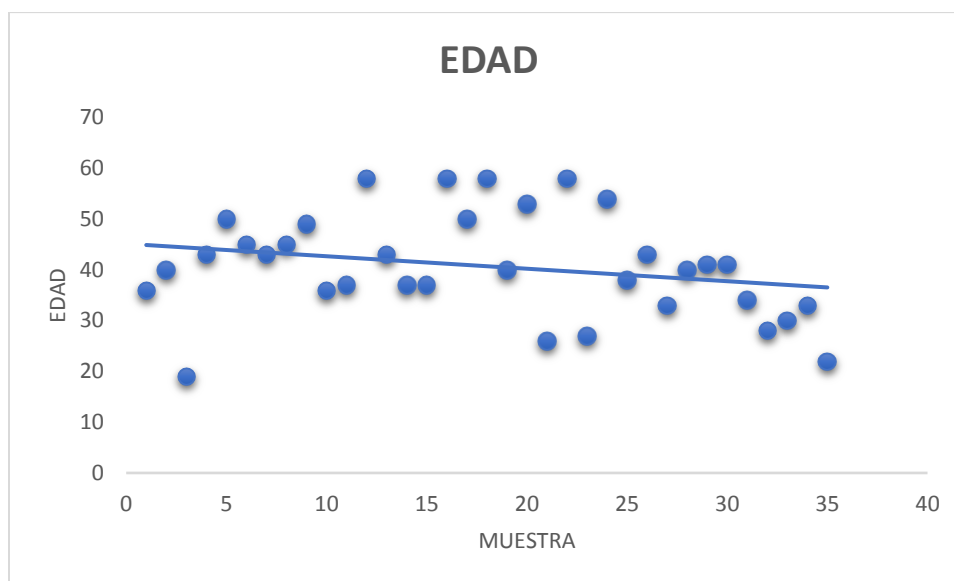


Gráfico 2. Dispersión de la muestra de acuerdo con la variable edad como factor de riesgo primario.

La somatometría de la población de estudio mostro una media para la talla de 1.62 metros de altura relacionada a un peso medio de 71.22 kilogramos, lo que permitió un cálculo de IMC promedio de 26.9 kilogramos/metro cuadrado.

Con respecto a los datos recabados en la Densitometría Ósea se encontró que la media para el T-score de columna es de -0.76 y de -0.44 para el T-score de cadera, con una desviación típica de 1.1 y 0.92 respectivamente.

El análisis de los datos obtenidos en relación con las características de la terapéutica antiepiléptica se encontró que el promedio de fármacos que cada paciente de estudio utilizaba para el control de su enfermedad fue de 2, con un tiempo medio de apego al mismo de 10.2 años (Tabla III).

Rho de Spearman		Edad	IMC	T score columna	T score cadera	Número fármacos	Tiempo de tratamiento
Edad	Coefficiente de correlación	1.000	-.107	-.005	-,335*	.068	.241
IMC	Coefficiente de correlación	-.107	1.000	.104	,572**	-.166	-.074
T score columna	Coefficiente de correlación	-.005	.104	1.000	,425*	-.259	-,636**

T score cadera	Coeficiente de correlación	-.335*	.572**	.425*	1.000	-.374*	-.190
Número de fármacos	Coeficiente de correlación	.068	-.166	-.259	-.374*	1.000	.128
Tiempo de tratamiento	Coeficiente de correlación	.241	-.074	-.636**	-.190	.128	1.000

Tabla IV. Correlaciones (Rho de Spearman) para variables cuantitativas.

Se realizó la asociación de variables utilizando Coeficiente de correlación por jerarquías de Spearman por medio del cual se obtuvieron los siguientes datos: La edad mostro una correlación negativa media con el T-score de cadera lo que implica que al incrementarse el parámetro de la edad el T-score de cadera tiene a decrecer. Se encontró que en la población de estudio el IMC se relacionó de forma positiva considerable con el T-score de cadera ya que a medida que el IMC mostraba rangos mayores el T-score de cadera también lo hizo. Como era de esperarse los T-score de cadera y columna muestran una asociación positiva media. Se evidencia la asociación negativa media entre el T-score de cadera y el número de fármacos requeridos para alcanzar el control de la enfermedad epiléptica. El T-score de columna y el tiempo de tratamiento farmacológico exhibió una correlación negativa considerable (Tabla IV).

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Edad es la misma entre las categorías de Dx columna.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.856	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de IMC es la misma entre las categorías de Dx columna.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.711	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de T score columna es la misma entre las categorías de Dx columna.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.000	Rechazar la hipótesis nula.
4	La distribución de T score cadera es la misma entre las categorías de Dx columna.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.218	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de Num fármacos es la misma entre las categorías de Dx columna.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.219	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de Tiempo tx es la misma entre las categorías de Dx columna.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	.000	Rechazar la hipótesis nula.

Tabla V. Resumen de prueba de hipótesis para el diagnóstico de columna: edad, IMC, T-score de columna y cadera, número de fármacos y tiempo de tratamiento.

Se realizaron pruebas no paramétricas para el análisis del diagnóstico de columna en relación con las principales variables cuantitativas del estudio, en base a la mediana de la edad, IMC, T-score de columna, T-score de cadera, número fármacos y tiempo de tratamiento; se utilizó la prueba de hipótesis con la prueba de Kruskal-Wallis para comparar el diagnóstico de columna con las variables comentadas, con lo que se puede decir que, como el valor de p es menor que 0,05 para la distribución del T-score de columna lo cual es esperado por que determina el diagnostico en cuestión y para la distribución del tiempo de tratamiento, con lo cual se rechaza la hipótesis nula y se concluye que existen evidencias suficientes para plantear que la mediana del tiempo de reacción del tratamiento en estudio difiere entre los grupos, con un nivel de significación del 5% (Tabla V).

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Edad es la misma entre las categorías de Dx cadera.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	,056	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de IMC es la misma entre las categorías de Dx cadera.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	,059	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de T score columna es la misma entre las categorías de Dx cadera.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	,068	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de T score cadera es la misma entre las categorías de Dx cadera.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	,000	Rechazar la hipótesis nula.
5	La distribución de Num fármacos es la misma entre las categorías de Dx cadera.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	,032	Rechazar la hipótesis nula.
6	La distribución de Tiempo tx es la misma entre las categorías de Dx cadera.	Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes	,164	Retener la hipótesis nula.

Tabla VI. Resumen de prueba de hipótesis para el diagnóstico de cadera: edad, IMC, T-score de columna y cadera, número de fármacos y tiempo de tratamiento.

Se realizaron pruebas no paramétricas para el análisis del diagnóstico de cadera en relación con las principales variables cuantitativas del estudio, en base a la mediana de la edad, IMC, T-score de columna, T-score de cadera, número fármacos y tiempo de tratamiento; se utilizó la prueba de hipótesis con la prueba de Kruskal-Wallis para comparar el diagnóstico de cadera con las variables comentadas, con lo que se puede decir que, como el valor de p es menor que 0,05 para la distribución del T-score de cadera lo cual es esperado por que determina el diagnostico en cuestión y para la distribución del número de fármacos que integran el tratamiento para alcanzar el control de la patología epiléptica, con lo cual se rechaza la hipótesis

nula y se concluye que existen evidencias suficientes para plantear que la mediana del número de fármacos del tratamiento en estudio difiere entre los grupos, con un nivel de significación del 5% (Tabla VI).

DIAGNÓSTICO DE COLUMNA		
Sexo	Chi cuadrado	.227
	Sig.	,893 ^a
Menopausia	Chi cuadrado	.811
	Sig.	,667 ^{a,b}
DFH	Chi cuadrado	2.856
	Sig.	,240 ^a
Valproato	Chi cuadrado	.511
	Sig.	,774 ^a
Carbamazepina	Chi cuadrado	.085
	Sig.	,958 ^{a,b}
Lamotrigina	Chi cuadrado	1.849
	Sig.	,397 ^{a,b}
Topiramato	Chi cuadrado	1.359
	Sig.	,507 ^{a,b}
Levetiracetam	Chi cuadrado	1.012
	Sig.	,603 ^a

Tabla VII. Pruebas de chi-cuadrado de Pearson para el diagnóstico de columna: sexo, menopausia, DFH, Valproato, Carbamazepina, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam.

Dx Cadera		
Sexo	Chi cuadrado	3.892
	Sig.	,421 ^{a,b}
Menopausia	Chi cuadrado	1.591
	Sig.	,810 ^{a,b}
DFH	Chi cuadrado	21.870
	Sig.	,000 ^{a,b,*}
Valproato	Chi cuadrado	4.508
	Sig.	,342 ^{a,b}
Carbamazepina	Chi cuadrado	11.136

	Sig.	,025 ^{a,b,*}
Lamotrigina	Chi cuadrado	2.454
	Sig.	,653 ^{a,b}
Topiramato	Chi cuadrado	1.746
	Sig.	,782 ^{a,b}
Levetiracetam	Chi cuadrado	8.273
	Sig.	,082 ^{a,b}

Tabla VIII. Chi-cuadrado de Pearson para el diagnóstico de cadera: sexo, menopausia, DFH, Valproato, Carbamazepina, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam.

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Edad es la misma entre las categorías de DFH.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,451 ₁	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de IMC es la misma entre las categorías de DFH.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,352 ₁	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de T score columna es la misma entre las categorías de DFH.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,030 ₁	Rechazar la hipótesis nula.
4	La distribución de T score cadera es la misma entre las categorías de DFH.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,002 ₁	Rechazar la hipótesis nula.
5	La distribución de Num fármacos es la misma entre las categorías de DFH.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,022 ₁	Rechazar la hipótesis nula.
6	La distribución de Tiempo tx es la misma entre las categorías de DFH.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,142 ₁	Retener la hipótesis nula.

Tabla IX. Resumen de prueba de hipótesis para DFH: edad, IMC, T-score de cadera y columna, número de fármacos y tiempo de tratamiento.

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Edad es la misma entre las categorías de Levetirazepam.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,957 ₁	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de IMC es la misma entre las categorías de Levetirazepam.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,483 ₁	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de T score columna es la misma entre las categorías de Levetirazepam.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,303 ₁	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de T score cadera es la misma entre las categorías de Levetirazepam.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,131 ₁	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de Num fármacos es la misma entre las categorías de Levetirazepam.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,788 ₁	Retener la hipótesis nula.
6	La distribución de Tiempo tx es la misma entre las categorías de Levetirazepam.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,900 ₁	Retener la hipótesis nula.

Tabla X. Resumen de prueba de hipótesis para Levetiracetam: edad, IMC, T-score de cadera y columna, número de fármacos y tiempo de tratamiento.

Se realizaron pruebas no paramétricas para el análisis del diagnóstico de columna y cadera en relación con las principales variables cualitativas del estudio: sexo, presencia de menopausia y fármacos que se utilizaron para el tratamiento del trastorno epiléptico (DFH, Valproato, Carbamazepina, Lamotrigina, Topiramato y Levetiracetam); se utilizaron pruebas de Chi cuadrada de Pearson (Tablas VII y VIII); para probar la independencia de las variables entre sí, mediante la presentación de los datos en las tablas de contingencia, utilizando el valor de p menor que 0,05 como valor de significancia, con lo que se rechazó la hipótesis nula en cuanto a la independencia como variable del consumo de DFH para el tratamiento de la epilepsia, de la aparición del diagnóstico de un trastorno de la densidad mineral ósea en la cadera, por lo cual se decide hacer el análisis de este fármaco y de Levetiracetam ya que este último fármaco es referido en la bibliografía como factor protector acerca de la aparición de patología ósea asociada al uso de antiepilépticos, por lo anterior se realizan tablas de contingencia relacionando estos tratamientos a las variables: Edad, IMC, T-score columna, T-score cadera, Número fármacos que componían el tratamiento antiepiléptico y Tiempo de duración de dicho tratamiento; se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para identificar las diferencias entre las dos poblaciones comentadas basadas en el análisis de dos muestras independientes, con lo cual se encontró que la distribución del T-score para cadera y columna fue diferente entre las categorías para el consumo de DFH. Por otro lado, se observó al encontrar el valor de p menor que

0,05 también para la distribución de la variable de número de fármacos en la categoría de DFH que existen evidencias suficientes para plantear que difiere entre los grupos, con un nivel de significación del 5%, lo que indica la relación entre estas variables (Tabla IX), por el contrario, se hizo evidente que el Levetiracetam mantuvo en todas las categorías la misma distribución (Tabla X).

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson		
		DFH
Dx columna	Chi cuadrado	2.856
	Sig.	,240 ^a
Dx cadera	Chi cuadrado	21.870
	Sig.	,000 ^{a,*c}

Tabla XI. El estadístico de chi-cuadrado para DFH: diagnóstico de cadera y columna. Significativo en el nivel ,05.

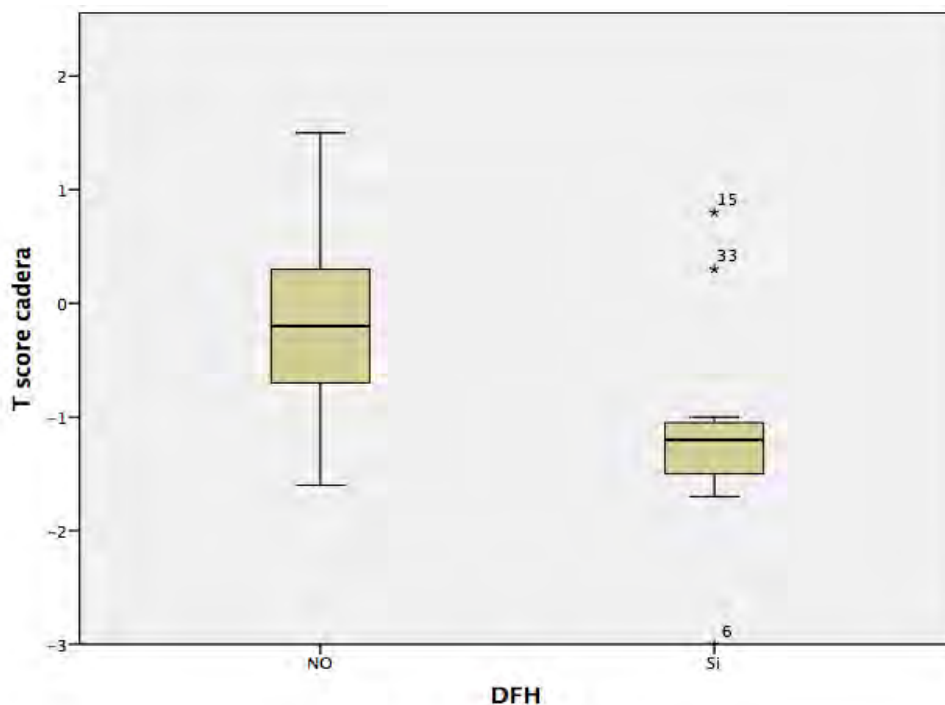


Gráfico 3. Diagrama de caja y bigotes, basado en cuartiles, se visualiza la distribución de los trastornos óseos de cadera asociados al consumo de DFH.

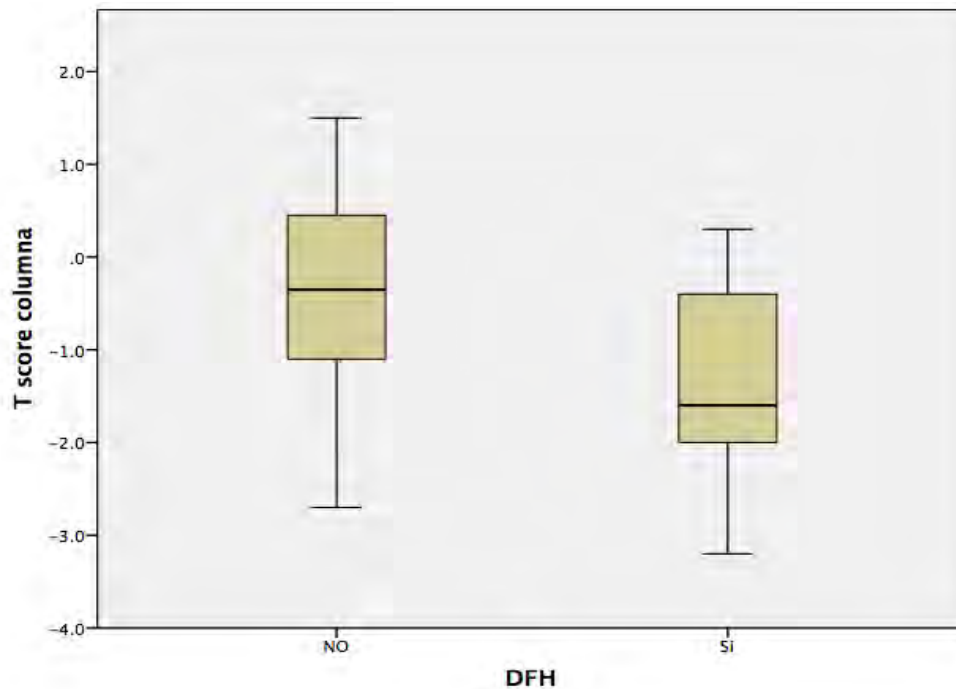


Gráfico 4. Diagrama de caja y bigotes, basado en cuartiles, se visualiza la distribución de los trastornos óseos de columna asociados al consumo de DFH.

Se realizó el análisis del consumo de DFH como tratamiento antiepiléptico en relación al diagnóstico de trastornos óseos de columna y cadera organizando los datos en una tabla de contingencia; se utilizaron pruebas de Chi cuadrada de Pearson (Tabla XI) para probar la independencia de las variables entre sí, mediante la presentación de los datos en las tablas de contingencia, utilizando el valor de p menor que 0,05 como valor de significancia, con lo que se rechazó la hipótesis nula en cuanto a la independencia como variable del consumo de DFH para el tratamiento de la epilepsia, de la aparición del diagnóstico de un trastorno de la densidad mineral ósea en la cadera nuevamente, lo que hace más consistente la asociación; sin embargo, no se muestra de la misma forma para los trastornos de columna. Lo cual se expone gráficamente en los Diagrama de caja y bigotes, basados en cuartiles, mediante los cuales se visualiza la distribución de los trastornos óseos de cadera y columna para ambos grupos asociados y no asociados al consumo de DFH (Gráfico 3 y 4).

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para T óseos columna (Normal / Dism DMO)	3.500	.786	15.578

Para la cohorte DFH = NO	1.500	.890	2.527
Para la cohorte DFH = Si	.429	.153	1.201
N de casos válidos	35		

Tabla XII. Tabla de Estimación de riesgo para trastornos óseos de columna con antecedente de consumo de DFH para el tratamiento de epilepsia.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para T óseos cadera (Normal / Dism DMO)	49.500	6.014	407.398
Para la cohorte DFH = NO	5.042	1.431	17.763
Para la cohorte DFH = Si	.102	.026	.395
N de casos válidos	35		

Tabla XIII. Tabla de Estimación de riesgo para trastornos óseos de cadera con antecedente de consumo de DFH para el tratamiento de epilepsia.

Se llevaron a cabo Tablas de contingencia para trastornos óseos de columna y cadera con antecedente de consumo de DFH para el tratamiento de epilepsia, con el fin de evaluar la asociación de dichas variables con la determinación de la razón de ventajas, obteniendo los siguientes resultados: para la columna se encontró un RR de 3.5; IC del 95%: 0.786-15.578; por lo que no fue estadísticamente significativo; sin embargo, para la cadera se evidencia un RR de 4.9; IC del 95%: 6.014-40.739 (Tabla XII Y XIII). Para la validación de estos resultados fue necesario realizar pruebas de homogeneidad para el RR, utilizando los métodos de Breslow Day - De Tarone, para obtener un único estimador de la relación para controlar la confusión, con lo cual se obtuvo como resultado la presencia de homogeneidad, de tal forma que se prosiguió a la realización de Pruebas de independencia condicional con los métodos de Mantel-Haenszel y De Cochran, con las cuales se sugiere que las variables involucradas en este caso los trastornos óseos de cadera y el tratamiento a base de DFH no son independientes en cada estrato ($p < 0.05$) (Tabla XIV Y XV).

Pruebas de homogeneidad de la razón de las ventajas			
	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Breslow-Day	0.000	0	
De Tarone	0.000	0	
Pruebas de independencia condicional			
	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintótica (bilateral)
De Cochran	18.900	1	.000
Mantel-Haenszel	15.197	1	.000

Tabla XIV. Bajo el supuesto de independencia condicional, el estadístico de Cochran se distribuye asintóticamente según una distribución de chi-cuadrado con 1 gl, sólo si el número de estratos es fijo, mientras que el estadístico de Mantel-Haenszel se distribuye siempre asintóticamente según una distribución de chi-cuadrado con 1 gl.

Estimación de la razón de las ventajas común de Mantel-Haenszel			
Estimación			49.500
ln(estimación)			3.902
Error típ. de ln(estimación)			1.075
Sig. asintótica (bilateral)			.000
Intervalo de confianza asintótico al 95%	Razón de ventajas común	Límite inferior	6.014
		Límite superior	407.398
	ln(Razón de ventajas común)	Límite inferior	1.794
		Límite superior	6.010

Tabla XV. La estimación de la razón de las ventajas común de Mantel-Haenszel se distribuye de manera asintóticamente normal bajo el supuesto de razón de las ventajas común igual a 1,000.

5. DISCUSIÓN.

Se encuentra bien establecido en la literatura los efectos que los antiepilépticos tienen sobre el hueso, sin embargo, se percibe una falta de atención al problema de los antiepilépticos y trastornos óseos, pues se desconocen datos duros acerca de su epidemiología, factores de riesgo y características de los trastornos a los cuales se asocian, por lo cual en este estudio tuvo un papel trascendental puntualizar en estos rubros encontrándose una frecuencia de trastornos óseos asociados al consumo de fármacos antiepilépticos de 54.28%, cuando los estudios sugieren que los trastornos óseos asociados al consumo de corticoesteroides alcanzan una frecuencia del 30-50% (34), razón por la cual la literatura los coloca en la primera causa farmacológica asociada al riesgo de fractura por fragilidad, lo que hace evidente que las complicaciones asociadas al tratamiento con antiepilépticos se encuentran subestimadas.

Las características de la población de estudio permitieron evidenciar y discernir entre factores de riesgo propios para que el antiepiléptico generara un trastorno secundario y aquellos que exacerban un trastorno primario; la población de estudio mostro una edad media de 40.7 años, lo que evidencia la heterogeneidad de la población estudiada con respecto a esta variable, lo cual puede aportar un beneficio a los datos obtenidos considerando que mayor edad implica un factor de riesgo primario para la patología ósea. Por otro lado, aunque en cuanto al sexo se mostró un predominio femenino, menos de una sexta parte había cursado por la menopausia, lo que también minimiza este factor de riesgo para considerarse una etiología primaria. De manera global se encontró la presencia de sobrepeso. Todas estas características poblacionales descritas sin considerar el consumo de antiepilépticos de manera general describen a una población de bajo riesgo para fractura de acuerdo al FRAX (Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura) (35), lo que de manera indirecta refleja la baja probabilidad de que un paciente con estas características presente un trastorno óseo que condicione un factor de riesgo para fractura, motivo por el cual se incluye a nuestra población de estudio por el antecedente de consumo de fármacos antiepilépticos en un grupo de riesgo para trastornos óseos de etiología secundaria, ya que la media para los T-score tanto para cadera como para columna evidenciaron parámetros que clasifican para un diagnóstico por disminución de la densidad mineral ósea.

Para conformar un panorama más amplio acerca del trastorno en cuestión fue indispensable el análisis de las características de la terapéutica antiepiléptica que encontró que el promedio de fármacos que cada paciente de estudio utilizaba para el control de su enfermedad fue de 2, con la asociación negativa media entre el T-score de cadera y el número de fármacos requeridos para alcanzar el control de la enfermedad epiléptica, lo que expone la modificación del T-score de cadera de acuerdo con el requerimiento de un mayor número de fármacos para alcanzar dicho fin. Asimismo, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar la distribución del T-score de cadera y la distribución del número de fármacos que integran el tratamiento para alcanzar el control de la patología epiléptica, lo cual acredita la

relación del número de fármacos con la presentación del diagnóstico, coincidentemente con estudios previos que asocian un mayor número de fármacos requeridos para el control de la epilepsia con la probabilidad de presentar una fractura durante el tratamiento (14).

En cuanto al tiempo se encontró una media de apego al mismo de 10.2 años, lo que clasifica al paciente dentro de un periodo de riesgo para la patología ósea asociada al uso de antiepilépticos de acuerdo con lo referido en la literatura y concordante con esta, en la que se refiere un periodo medio de consumo de 4 años con al menos un fármaco inductor del trastorno (14); adicionalmente se demostró que el T-score de columna y el tiempo de tratamiento farmacológico exhibía una correlación negativa considerable, lo que hizo evidente que un mayor tiempo de tratamiento tendrá una mayor influencia sobre los cambios en el T-score. Igualmente, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para la distribución del T-score de columna y la distribución del tiempo de tratamiento, que indicó la relación de este con la presentación del diagnóstico.

En cuanto a la constitución de tratamiento antiepiléptico y su asociación a los trastornos óseos se utilizaron pruebas de Chi cuadrada de Pearson para probar la independencia del diagnóstico de columna y cadera y los fármacos que se utilizaron para el tratamiento del trastorno epiléptico, encontrando evidencia significativa que rechaza la independencia como variable el consumo de DFH para el tratamiento de la epilepsia de la aparición del diagnóstico de un trastorno de la densidad mineral ósea, por lo cual se decide hacer el análisis de este fármaco y de Levetiracetam ya que este último fármaco es referido en la literatura como factor protector acerca de la aparición de patología ósea asociada al uso de antiepilépticos posterior al uso de fármacos conocidos como inductores; con la prueba de U de Mann-Whitney se encontró que la distribución del T-score para cadera y columna fue diferente entre las categorías para el consumo de DFH, lo que implica que el consumo de dicho fármaco afecta el resultado del T-score en ambas regiones anatómicas. De acuerdo con la evidencia que indica que la DFH es un fármaco considerado como inductor enzimático y el principal asociado por su farmacocinética a producir este tipo de trastornos (20), (29). Desde otra perspectiva, se observó al comparar la distribución de la variable de número de fármacos en la categoría de DFH una relación entre estas variables, asociando que si se aumenta el número de fármacos consumidos para el tratamiento antiepiléptico al tratamiento de base con DFH se aumenta el riesgo para un trastorno óseo.

Por el contrario, con el Levetiracetam no se encontraron evidencias suficientes para plantear un factor de riesgo o protector para la presencia de un trastorno óseo, como se había observado en otro estudio, que exponía había mejoría en la DMO dos años después de cambiar de fenitoína a levetiracetam (5).

Con el fin de evaluar la asociación de trastornos óseos con antecedente de consumo de DFH para el tratamiento de epilepsia se determinó para la cadera un RR de 4.9;

IC del 95%: 6.014-40.739, lo que implica que los pacientes que mantiene un tratamiento con DFH para el control de la epilepsia tienen 4.9 veces más riesgo de presentar un trastorno óseo de cadera que los pacientes que se tratan con otros fármacos antiepilépticos, con los métodos de Mantel-Haenszel y De Cochran, se confirmó que los trastornos óseos de cadera y el tratamiento a base de DFH no son independientes ($p < 0.05$), por lo cual se estableció una asociación significativa entre dichas variables.

En consecuencia, se considera que el uso de antiepilépticos es una causa secundaria muy frecuente de osteoporosis, causando también exacerbación de los cuadros primarios lo que implica mayor probabilidad para estos pacientes de presentar una fractura por fragilidad, durante y posterior a la administración de dicho tratamiento, lo que implica un peor pronóstico global.

Los trabajos clínicos futuros probablemente podrían enfocarse en proveer estrategias de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por fármacos antiepilépticos más definidas. Una asignatura aún pendiente parece ser identificar una estrategia para aquellos pacientes que requerirán terapia con estos fármacos por un período prolongado o de manera permanente que podrían beneficiarse con un tratamiento temprano.

6. CONCLUSIÓN.

El tratamiento con antiepilépticos que con frecuencia es crónico, si no de por vida, puede estar asociado con efectos metabólicos significativos como son la disminución de la masa ósea y un mayor riesgo de fracturas. Desde hace más de cuarenta años se reporta esta asociación y desde entonces se describen una variedad de anormalidades metabólicas, químicas y radiológicas relacionadas con ella. Esta patología, como lo sugiere este estudio es poco reconocida, detectada y tratada, lo que implica un mayor riesgo de complicaciones.

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado a la osteoporosis como una de las enfermedades más importantes de la civilización en la actualidad. Con base en los resultados obtenidos y presentados anteriormente en este estudio y dado que la población cada vez tiene una mayor sobrevivencia, es necesario conocer la naturaleza y patogénesis de esta entidad y dar algunas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento oportuno, en pacientes que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar esta patología, como son los pacientes con epilepsia en tratamiento antiepiléptico tanto en mono como politerapia; considerando que el uso de los antiepilépticos es cada vez mayor, no solo para epilepsia sino para determinadas patologías psiquiátricas y dolor crónico; la morbilidad y mortalidad asociadas a fracturas, hacen que este problema requiera de una atención, monitoreo y tratamiento especial.

Por lo que se sugiere poner especial atención en pacientes en tratamiento antiepiléptico a base de DFH y otros inductores de enzimas, sobre todo en aquellos que mantengan control de su enfermedad con más de dos fármacos, y que sus características clínicas requieran un tratamiento prolongado (mayor a 4 años) o incluso de por vida. Por lo que lo ideal consistiría en mantener control y vigilancia con densitometría ósea al menos cada año, para detectar a los pacientes con una densidad mineral ósea menor en aquellos lugares de mayor riesgo de fractura como son la cadera y la columna, e iniciar tratamiento oportuno en caso necesario.

En resumen, el uso prolongado de antiepilépticos y más si es en politerapia se asocia con efectos adversos a nivel óseo, que incluyen una baja densidad mineral ósea y facilita así la ocurrencia de fracturas. Los antiepilépticos inductores de enzimas son los más asociados a este trastorno, en especial DFH. Se recomienda administrar calcio y vitamina D a los pacientes que se identifiquen en riesgo, así como su seguimiento con densitometría ósea.

9. REFERENCIAS.

1. Cooper C, Vampion G, Melton LJ. **HIP FRACTURES IN THE ELDRLY: A WORLDWIDE PROJECTION.** 6, Osteoporos INT. : s.n., 2012 Nov, Vol. 2. 285-9.
2. Reza-Albarrán, Alfredo Adolfo. **Osteoporosis.** 1, Mex. : Gac Med, 2016, Vol. 152. 84-9.
3. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. **Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence.** 12, s.l. : Endocr pract, 2011. 436.
4. Garcia Pedroza F. et. al. **Epidemiologia clinica de la epilepsia,** (1), Mexico : Rev. Mex. de neurociencia, 2014, Vol. 11. 82-102.
5. AM., Pack. s.l. **Bone disease in epilepsy:** Cur neurol neurosci rep, 2014, Vol. 4. 329.
6. R., Kruse. s.l. **Osteopathies in antiepileptic long-term therapy:** Monatsschr Kinderheilkd, 1968, Vol. 116. 378.
7. P., Vestergaar. **Epilepsy, osteoporosis and fracture risk- metaanalysis.** 112, s.l. : Acta neurol scand, 2015. 277.
8. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. **Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy.** 285, s.l. : JAMA, 2010. 785.
9. Souverein PC, Webb DJ, Petri H, et al. **Incidence of fractures among epilepsy patients: a population based retrospective cohort study in the general practice research database.** 46, s.l. : Epilepsia, 2015. 304.
10. Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T, et al. **Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case control study.** 49, s.l. : Epilepsia, 2013. 2092.
11. Jetté N, Lix LM, Metge CJ, et al. **Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population based analysis.** 68, s.l. : Arch neurol, 2011. 107.
12. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, et al. **Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature.** 12, s.l. : Osteoporos Int , 2011. 811.
13. Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, et al. **Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI).** 25, s.l. : Bone Miner Res , 2014. 873.
14. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, et al. **Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures.** . 59, s.l. : Arch Neurol, 2012. 781.

15. Beerhorst K, van der Kruijs SJ, Verschuure P, et al. **Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors.** 331, s.l. : J Neurol Sci, 2013. 19.
16. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, et al. **Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy.** . 57, s.l. : Ann Neurol, 2015. 252.
17. Verrotti A, Greco R, Latini G, et al. **Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine.** 43, s.l. : Epilepsia , 2012. 1488.
18. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al. **Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients.** 58, s.l. : Neurology, 2012. 1348.
19. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. **Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density.** 35, s.l. : Pediatr Neurol, 2010. 177.
20. Gough H, Goggin T, Bissessar A, et al. **A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy.** . 59, s.l. : Q J Med , 1986. 569.
21. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. **Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy.** 44, s.l. : Pediatr Int, 2012. 247.
22. O'Hare JA, Duggan B, O'Driscoll D, Callaghan N. **Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy.**62, s.l. : Acta Neurol Scand, 1990. 282.
23. Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT. **Isoenzymes of alkaline phosphatase in epileptic patients receiving carbamazepine monotherapy.** 44, s.l. : J Clin Pathol , 2001. 480.
24. LA., Fitzpatrick. **Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy.** 5, s.l. : Epilepsy Behav, 2014. 2:S3.
25. Pack AM, Morrell MJ, McMahon DJ, Shane E. **Normal vitamin D and low free estradiol levels in women on enzyme-inducing antiepileptic drugs.** 21, s.l. : Epilepsy Behav, 2011. 453.
26. Onodera K, Takahashi A, Sakurada S, Okano Y. **Effects of phenytoin and/or vitamin K2 (menatetrenone) on bone mineral density in the tibiae of growing rats.** 70, s.l. : Life Sci , 2012. 1533.
27. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. **Homocysteine and bone loss in epilepsy.**16, s.l. : Seizure , 2011. 22.
28. Phabphal K, Geater A, Limapichart K, et al. **The association between Bsm1 polymorphism and bone mineral density in young patients with epilepsy who are taking phenytoin.** 54, s.l. : Epilepsia, 2013. 249.

29. ASBMR, Favus MJ (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins. **Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia**. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington : Pettifor JM. , 2006, Vol. 6th. 330.
30. Alison M Pack, MD y cols. **Antiepileptic drugs and bone disease**. 2017, uptodate.
32. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, et al. **Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study** using the general practice research database. 22, s.l. : Seizure, 2013. 37.
33. Pack AM, Morrell MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications.15, s.l. : CNS Drugs, 2011. 633.
34. Clarke B. **Corticosteroid-Induced Osteoporosis: An Update for Dermatologists**. American Journal of Clinical Dermatology 13(3):167-190, 2012.
35. Centro de enfermedades metabólicas óseas. **FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura**. Universidad de Sheffield, Reino Unido.