

Baja densidad mineral ósea asociada al uso de Carbamazepina en pacientes adultos con epilepsia. Una revisión bibliográfica

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Low bone mineral density associated with Carbamazepine use in adult patients with Epilepsy. Literature Review

RESUMEN

Introducción: Los fármacos antiepilépticos (FAE) son esenciales para controlar las convulsiones en pacientes con epilepsia. Sin embargo, su uso prolongado se asocia a un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas, al reducir la densidad mineral ósea (DMO) y alterar el equilibrio óseo. **Objetivo:** Revisar la evidencia científica sobre el impacto del uso prolongado de carbamazepina en la DMO de pacientes adultos con epilepsia, con el fin de informar y mejorar el manejo clínico. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de 22 artículos científicos que analizaron la relación entre los FAE y la salud ósea, incluyendo estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios comparativos. **Resultados:** La evidencia analizada consistentemente señala que el uso prolongado de FAE, especialmente inductores enzimáticos como la carbamazepina, se asocia con una disminución significativa de la DMO y un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. Este efecto adverso se relaciona con alteraciones en el metabolismo del calcio y la vitamina D. La carbamazepina se ha vinculado a efectos negativos en la salud ósea, con niveles más bajos de vitamina D y calcio. **Conclusiones:** La evidencia científica es contundente al identificar el uso particular de carbamazepina, como un factor de riesgo significativo para la pérdida de DMO, osteoporosis y fracturas en pacientes adultos con epilepsia. Es crucial que los profesionales de la salud estén conscientes de este riesgo e implementen estrategias preventivas, como la monitorización de la DMO y la suplementación con calcio y vitamina D.

Claudia Isabel Oporta Gutiérrez¹

oportac@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-0653-1588>
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua).
Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud (CIES).

Recibido: 14-01-25
Aceptado: 20-06-25

Sofía del Carmen Lacayo Lacayo²

sofia.lacayo@cies.unan.edu.ni
<https://orcid.org/0000-0002-6089-6334>
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua).
Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud (CIES).

Sheila Karina Valdivia Quiroz³

sheilavaldivia@cies.unan.edu.ni
<https://orcid.org/0000-0001-9345-624X>
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua).
Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud (CIES).

DOI

10.5377/rcsem.v7i11.20628

PALABRAS CLAVES

Antiepilépticos, carbamazepina, densidad mineral ósea, osteoporosis, metabolismo óseo.

ABSTRACT

Introduction: Antiepileptic drugs (AEDs) are key to effectively control seizures in epilepsy. However, prolonged use, especially enzyme-inducing agents, significantly increases the risk of osteoporosis and fractures by reducing bone mineral density (BMD) and altering bone equilibrium. Carbamazepine is an established cause of secondary osteoporosis, typically manifesting in vertebral fractures. **Objective:** To thoroughly review existing scientific evidence on the potential impact of prolonged carbamazepine use on BMD of adult epilepsy patients, specifically to inform and improve clinical management strategies. **Methodology:** An exhaustive bibliographic review of 20 relevant scientific articles meticulously analyzing the relationship between

AEDs and bone health was carefully conducted, including observational studies, rigorous systematic reviews, comprehensive meta-analyses, and insightful comparative studies. Results: The analyzed evidence consistently indicates that prolonged AED use, particularly enzyme-inducing agents such as carbamazepine, is strongly associated with a significant decrease in BMD and a higher risk of osteoporosis and fractures. Furthermore, this adverse effect directly relates to alterations in calcium and vitamin D metabolism. Carbamazepine has been linked to negative effects on bone health, with studies demonstrating lower levels of vitamin D and calcium. Conclusions: Scientific evidence is conclu-

sive in identifying the use of carbamazepine as a significant and modifiable risk factor for the loss of BMD, osteoporosis, and fractures in adult patients with epilepsy. Therefore, it is crucial that health professionals are aware of this potential risk and proactively implement preventive strategies, such as routine BMD monitoring and adequate calcium and vitamin D supplementation.

KEYWORDS:

Antiepileptics, carbamazepine, bone mineral density, osteoporosis, bone metabolism.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es considerada un importante problema de salud a nivel mundial, es un trastorno neurológico crónico caracterizado por convulsiones recurrentes, se estima que afecta a más de 50 millones de personas en todo el mundo¹. A pesar de un aumento drástico en las opciones de tratamiento en los últimos 30 años, sigue ocupando el cuarto lugar en la carga mundial de morbilidad².

Según las estimaciones, en todo el mundo se diagnostican anualmente unos cinco millones de casos de epilepsia. En los países de ingresos altos, se estima que 49 de cada 100 000 personas son diagnosticadas de epilepsia cada año. En los países de ingresos bajos y medianos, la cifra puede ser de hasta 139 cada 100 000 personas¹.

Según el mapa nacional de salud de Nicaragua, la epilepsia en 2023 fue la sexta enfermedad crónica más frecuente en el país, y especifica un total de 42,155 personas con esta enfermedad con una tasa por 10,000 habitantes de 63.1 %³. La epilepsia esta caracterizada por convulsiones recurrentes, su tratamiento a largo plazo suele involucrar el uso de Fármacos antiepilépticos (FAE) como la carbamazepina, uno de los medicamentos antiepilépticos más prescrito y más antiguos, descubierto por Walter Schindler en 1953, este todavía se utiliza habitualmente en la terapia de primera línea de los patrones de convulsiones parciales, tónico-clónicas generalizadas y mixtas⁴.

Aunque los FAE son fundamentales para controlar las convulsiones, diversos estudios han demostrado que su uso prolongado puede ocasionar efectos adversos, entre ellos la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y un mayor riesgo de fracturas. Numerosos estudios han afirmado que dañan la salud ósea y se asocian significativamente con el desarrollo de la osteoporosis⁵.

La prevalencia de baja DMO asociada al uso de carbamazepina en pacientes adultos con epilepsia es un área de investigación médica que demanda mayor atención. Esto es particularmente cierto en contextos como Nicaragua, donde la información disponible es limitada. Por lo tanto, esta investigación reviste gran importancia, ya que contribuirá a un mejor entendimiento del tema. Este conocimiento permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas efectivas, con el objetivo de mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes epilépticos.

METODOLOGÍA

La realización del presente artículo de revisión bibliográfica se llevó a cabo mediante la exploración documental, a través de diferentes fuentes primarias en bases de datos: Google académico (149 resultados), PubMed (13 resultados), Redalyc (36 resultados) y Scielo (56 resultados), también se utilizaron términos MeSH de búsqueda como: carbamazepina, Antiepilépticos/densidad mineral ósea/Osteoporosis. Se utilizaron operadores booleanos para la búsqueda (AND Y OR) y se identificaron 22 artículos asociados con el tema de investigación. Dentro de la selección de estos documentos se tuvo en cuenta: estudios observacionales (tanto transversales como de seguimiento), revisiones sistemáticas, metaanálisis, y estudios comparativos.

Se incluyeron en esta revisión artículos con temática de alta prevalencia de baja densidad mineral ósea, artículos en idioma inglés y español, con fechas no mayor a 5 años de publicación. Se excluyeron artículos donde no se detallaba la reacción adversa de interés asociada al uso de carbamazepina, tampoco se consideraron resúmenes de artículos, y notas periodísticas.

Al momento de la búsqueda y recuperación de la información en la etapa 1 se evaluó la relevancia de los resultados de búsqueda según el título y resumen de la publicación y se agruparon los archivos de interés en una sola carpeta para su posterior análisis, en etapa 2 se seleccionaron los archivos que se consideraron de utilidad basados en los criterios antes mencionados, seleccionándose 22 artículos por estar directamente relacionados con el tema y objetivo de revisión, los otros archivos fueron eliminados de la carpeta descartándose en la revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los FAE son esenciales para controlar las convulsiones en pacientes con epilepsia. Sin embargo, su uso prolongado se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de osteoporosis y fracturas⁶. Diversos estudios han demostrado que los FAE pueden inducir una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y alterar el equilibrio entre la formación y la resorción ósea^{7,8}.

Además de su efecto directo sobre la salud ósea, los FAE pueden interactuar con otros fármacos utilizados para tratar comorbilidades en pacientes con epilepsia, exacerbando el riesgo de osteoporosis⁷. Es importante destacar que las fracturas relacionadas con el uso de FAE no se limitan a pacientes con osteoporosis diagnosticadas, ya que incluso aquellos con DMO dentro de los rangos normales pueden experimentar fracturas vertebrales⁸.

El uso prolongado de FAE, tanto inductores como no inductores enzimáticos, se ha establecido como una causa significativa de osteoporosis secundaria, tal como lo confirman diversos estudios⁷. En concordancia con lo señalado previamente por otros investigadores⁹, este efecto adverso se manifiesta principalmente a través de fracturas vertebrales por compresión. Estas fracturas resultan particularmente relevantes, ya que son más comunes en pacientes con osteoporosis y, además, pueden incrementar el riesgo de futuras fracturas en otras localizaciones del esqueleto. Un aspecto crucial para destacar es que estas fracturas a menudo cursan de forma asintomática, lo que puede dificultar su detección temprana.

Estudios han revelado una alta prevalencia de anomalías esqueléticas en pacientes con epilepsia bajo tratamiento, ya que más del 50% presenta estas complicaciones¹⁰. Se ha observado que los FAE pueden alterar el metabolismo mineral óseo, lo que consecuentemente lleva a una reducción de la DMO y un aumento del riesgo de fracturas. Esta asociación parece ser particularmente fuerte con los FAE típicos inductores de enzimas hepáticas, tales como la fenitoína sódica, el fenobarbital y la carbamazepina.

Las propiedades inductoras enzimáticas de algunos medicamentos anticonvulsivos pueden tener efectos perjudiciales tanto en el riesgo cardiovascular como en la salud ósea. Debido a esto, existen pocas directrices claras para controlar los efectos a largo plazo de la terapia farmacológica para la epilepsia. Por lo tanto, al seleccionar un medicamento anticonvulsivo, se deben tener en cuenta los riesgos individuales del paciente¹¹.

La disminución de la DMO y el consecuente aumento de fracturas representan una problemática significativa en pacientes epilépticos bajo tratamiento prolongado con fármacos antiepilépticos. Las consecuencias de esta condición trascienden la esfera de la salud física, afectando la calidad de vida de los pacientes y generando a su vez una carga económica considerable en términos de tratamientos y rehabilitación. Es importante considerar que, además de los efectos de los FAE, la propia epilepsia puede predisponer a las fracturas, bien sea por traumatismos ocurridos durante las convulsiones o por desequilibrios musculares asociados a estas. Específicamente, la administración prolongada de fármacos como la carbamazepina intensifica este riesgo, erigiéndose como un factor adicional de gran relevancia en las estrategias de prevención de fracturas en la población epiléptica¹².

De acuerdo con diversas investigaciones, se han identificado varios factores que incrementan el riesgo de fracturas en pacientes con epilepsia. Estos factores incluyen la gravedad de las convulsiones, la duración de la enfermedad, el uso de medicamentos anticonvulsivos que debilitan los huesos y los antecedentes familiares de fracturas. Al igual que investigaciones previas, este estudio subraya la importancia de implementar medidas preventivas para reducir este riesgo. Entre estas medidas se encuentran la evaluación regular de la densidad ósea, la suplementación con calcio y vitamina D, y el tratamiento con bifosfonatos en aquellos pacientes con mayor riesgo de osteoporosis¹³.

En un esfuerzo por comprender mejor esta relación, un estudio examinó la conexión entre el uso de anticonvulsivos y la DMO en un grupo representativo de hombres y mujeres. Los hallazgos de esta investigación revelaron que los hombres que utilizaban anticonvulsivos presentaban una DMO significativamente menor tanto en la columna vertebral como en la cadera en comparación con aquellos que no los consumían. En cuanto a las mujeres, si bien se observó una tendencia similar en los resultados, las diferencias encontradas no alcanzaron significancia estadística¹⁴.

A fin de profundizar en los efectos de diferentes tratamientos, otra investigación se centró en comparar el impacto de dos medicamentos antiepilépticos específicos, la lamotrigina (LTG) y la carbamazepina (CBZ), sobre la DMO en pacientes con epilepsia causada por tumores cerebrales. Los resultados de este estudio indicaron que ambos grupos de pacientes bajo tratamiento antiepiléptico mostraban una DMO más baja al compararlos con un grupo de control. Sin embargo, al analizar directamente a los pacientes que tomaban LTG con aquellos que tomaban CBZ, se encontró una diferencia estadísticamente significativa únicamente en la puntuación Z (un indicador de la DMO en relación con una población de referencia), siendo esta puntuación más baja en el grupo que utilizaba CBZ. Los niveles de vitamina D y osteocalcina (un marcador de formación ósea) no presentaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento¹⁵.

Para comprender el impacto general de los tratamientos antiepilépticos, una revisión exhaustiva examinó diversos estudios que analizaron la relación entre los FAE y DMO, los hallazgos de esta revisión apuntan a que la administración prolongada de cualquier FAE podría contribuir a una reducción de la DMO en cierta medida, lo que a su vez elevaría la probabilidad de desarrollar osteoporosis y experimentar fracturas¹⁶. Entre los diferentes FAE, la carbamazepina se asoció con los efectos más negativos sobre la salud ósea, mientras que la lamotrigina pareció tener un efecto más protector. Sin embargo, los marcadores bioquímicos del recambio óseo no siempre se correlacionaron con los cambios observados en la DMO.

Con el fin de examinar en detalle la posible conexión, se llevó a cabo un estudio para investigar la relación entre el uso de FAE y la osteoporosis, un trastorno óseo caracterizado por una disminución de la DMO que incrementa el riesgo de fracturas¹⁷. Se ha observado que los pacientes con epilepsia, incluso tomando en

cuenta las fracturas que puedan ocurrir durante las convulsiones, presentan una mayor probabilidad de sufrir fracturas debido a la crisis convulsiva que presentan lo cual podría ser consecuencia de los efectos adversos de los FAE. En este estudio de tipo transversal, se analizaron datos de 835 pacientes con epilepsia. Los resultados obtenidos revelaron que los pacientes que tomaban inductores enzimáticos de los antiepilépticos (EIAED) tenían 2.2 veces más probabilidades de padecer osteoporosis en comparación con aquellos que tomaban no inductores enzimáticos de los antiepilépticos (NEIAED). Además, se encontró que la probabilidad de tener osteoporosis aumentaba con la duración de la enfermedad, y los pacientes que utilizaban dos o tres FAE presentaban un riesgo significativamente mayor de osteoporosis en comparación con aquellos que tomaban solo uno¹⁷.

El estudio antes mencionado sugiere que el uso de FAE, especialmente los inductores enzimáticos, y la duración del tratamiento con estos fármacos están asociados con un mayor riesgo de osteoporosis en pacientes con epilepsia. Además, el consumo de múltiples FAE parece agravar este riesgo.

Ampliando la evidencia sobre los efectos de los tratamientos antiepilépticos, un metaanálisis llevado a cabo¹⁸ se centró específicamente en evaluar el impacto de la CBZ en los niveles de vitamina D. Este estudio subraya la preocupación ya existente sobre los efectos adversos de los medicamentos anticonvulsivos inductores enzimáticos (ASM) en la vitamina D, una molécula esencial tanto para el mantenimiento de la salud ósea como para la regulación de procesos inflamatorios en el organismo.

A partir de la visión inicial proporcionada por el estudio de 2007 en el Montefiore Medical Center, una investigación de seguimiento a largo plazo permitió evaluar la evolución de la DMO en esos mismos pacientes y determinar si las intervenciones terapéuticas habían resultado efectivas. Los resultados mostraron que, si bien una proporción significativa de los participantes 79% no experimentó un empeoramiento en su densidad ósea, el 21% restante desarrolló osteopenia u osteoporosis. Esto sugiere que, aunque el tratamiento y las medidas preventivas pueden ser útiles en ciertos casos, la pérdida ósea continúa siendo una preocupación importante en pacientes con epilepsia¹⁹.

En relación con los efectos de fármacos específicos, un estudio encontró evidencia de que el tratamiento con CBZ en personas con epilepsia (PWE) tiene un impacto negativo en la salud ósea. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con CBZ presentaban niveles significativamente más bajos de vitamina D y calcio en comparación con un grupo de control. Además, estos pacientes tenían niveles más altos de fosfatasa alcalina, un marcador de formación ósea, lo que sugiere un mayor recambio óseo. Estos hallazgos respaldan la idea de que el uso de carbamazepina puede contribuir a problemas óseos en personas con epilepsia²⁰.

En un contexto más amplio sobre las implicaciones de los tratamientos médicos, es importante destacar que numerosos fármacos utilizados para tratar diversas condiciones de salud pueden tener efectos secundarios perjudiciales en la salud ósea. Estos medicamentos pueden alterar la manera en que el cuerpo absorbe el calcio y la vitamina D, aumentar la cantidad de calcio que se elimina a través de la orina o influir directamente en la renovación del tejido óseo. Entre los grupos de medicamentos que se han asociado con la pérdida de masa ósea se encuentran los antiepilépticos, los corticosteroides y los inmunosupresores^{21,22}.

En cuanto a las estrategias de prevención, se sugiere aumentar la conciencia sobre el riesgo de problemas óseos relacionados con medicamentos, reducir el uso de estos fármacos en pacientes vulnerables, ajustar cuidadosamente las dosis y la duración del tratamiento, y asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Adicionalmente, se recomienda llevar a cabo evaluaciones periódicas del metabolismo óseo en pacientes que reciben ciertos medicamentos, particularmente los antiepilépticos inductores enzimáticos, incluir análisis de laboratorio, evaluaciones de la densidad ósea, control de los factores de riesgo y/o suplementación con vitamina D. En general, la medición periódica de vitamina D en personas con epilepsia es una estrategia eficiente y práctica para detectar deficiencias. En pacientes de alto riesgo, se aconseja combinar la medición de vitamina D con una densitometría ósea^{21,22}.

Los estudios analizados, predominantemente estudios observacionales (tanto transversales como de seguimiento), revisiones sistemáticas, metaanálisis, y estudios comparativos, han demostrado de manera concluyente que los FAE, tanto inductores como no inductores enzimáticos, pueden inducir una disminución significativa de la densidad mineral ósea (DMO) y alterar el equilibrio entre la formación y la resorción ósea¹⁷. Este efecto adverso se manifiesta principalmente a través de las fracturas vertebrales por compresión, a menudo asintomáticas y que pueden aumentar el riesgo de futuras fracturas.

CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica de 22 artículos científicos sobre el impacto de los fármacos antiepilépticos en la salud ósea revela una consistente asociación entre el uso prolongado de estos medicamentos y el desarrollo de osteoporosis y fracturas. La evidencia científica es contundente al señalar que el uso de Fármacos antiepilépticos representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas en pacientes con epilepsia.

Es fundamental que los profesionales de la salud en Nicaragua estén conscientes del riesgo de osteoporosis asociado con el uso de FAE. Afortunadamente, la lista básica de medicamentos del país incluye opciones con menor impacto en la salud ósea, como la Gabapentina y el Levetiracetam en tabletas. Estas alternativas terapéuticas deben considerarse siempre que sea posible, especialmente en pacientes con factores de riesgo para osteoporosis. Además, se deben implementar medidas preventivas como la monitorización regular de la densidad mineral ósea y la suplementación con calcio y vitamina D.

Sin embargo, es crucial reconocer que la respuesta a los FAE varía entre individuos, y la elección del medicamento debe ser personalizada y supervisada por un médico. Se necesitan más investigaciones para desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas que prevengan y traten la osteoporosis relacionada con el uso de FAE, y es imperativo que los profesionales de la salud se mantengan actualizados sobre las últimas investigaciones y pautas clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). [Online];2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/epilepsy>.
2. Beydoun A, Dupont S, Zhou D, Matta M, Nagire V, Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*. 2020; 83: p. 251–263
3. Ministerio de Salud (MINSA). Mapa Nacional de Salud en Nicaragua, Managua, Nicaragua [Online]; 2023. Disponible en: <https://mapasalud.minsa.gob.ni/>.
4. Onmaz D E, Abusoglu S, Abusoglu BO, Humeyra F, Unlu A. Determination of serum carbamazepine and its metabolite by validated tandem mass spectrometric method and the effect of carbamazepine on various hematological and biochemical parameters. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021; 205.
5. Wang H., Liu Z, Niu D, Li H, Han Y., Peng J., Qian Q. Carbamazepine regulates USP10 through miR-20a-5p to affect the deubiquitination of SKP2 and inhibit osteogenic differentiation. *Journal of Orthopedic Surgery and Research*. 2023; 18(1): p. 1-13.

6. Uçan T. F E, Fatma G, Abidin E, G B Yasemin. Management of bone metabolism in epilepsy. *Ideggogyaszati szemle*. 2021; 74(7-08): p. 257-265.
7. Miziak B, Czuczwar M., Chrościńska-Krawczyk S. An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019; 18(8): p. 679–689.
8. Dussault, D. McCarthy, S.A. Davis, M. Thakore-James & A.A. Lazzari. Alta prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes convulsivos con densidad ósea normal que reciben fármacos antiepilépticos crónicos. *Osteoporos Int*. 2021; 32: p. 2051-2059.
9. Siniscalchi A.; Murphy S., Cione E., Piro L, De Sarro G., Gallelli L. Antiepileptic Drugs and Bone Health: Current Concepts. *Psychopharmacology bulletin*. 2020; 50(2): p. 36-44.
10. Jiang X.,Xiong F, Wu, Hong L., Lin,Zhihang Lin Z.,Huang X.Effects of levetiracetam on bone mineral density and bone metabolism in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*. 2024; 158.
11. LoPinto Khoury C. Long-Term Effects of Antiseizure Medications. *Seminars in Neurology*. 2022; 42(5): p. 583-593.
12. Sivakova; A. I V. Abramova I, Rybasova V, Yu I., Trukhina L. V, Lukina R. F, N, Mikhailov V. A, E. Mazo G.The Effect of Anticonvulsants on Bone Mineral Density Brief Review. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023; 3(2): p. 32-37.
13. Pascale G; Rybitschka A, De Marchis G M, Marsch S, Sutter R. Bone fractures from generalized convulsive seizures and status epilepticus-A systematic review. *Epilepsia*. 2019; 60(5): p. 996–1004.
14. Chandrasekaran V; Pasco JA, Stuart A L, Brennan-Olsen S, Berk M., Hodge J M, Samarasinghe R M, Williams L J. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021; 172(22): p. 1-7.
15. Mehičević A.; Mahmutbegović N, Omerhodžić I,Suljić E M.Longterm Antiepileptic Therapy and Bone Health: Implications for Patients with brains tumors. *Journal Acta Medica Academica*. 2020; 49(1): p. 23-29.
16. Griebpp D W, Kim D J, Ganz M, Dolphin E J,Sotudeh N,Burekhovich S A, Naziri Q.The effects of antiepileptic drugs on bone health: A systematic review. *Epilepsy Research*. 2021; 173.
17. Baddoo D R, Mills, A, Kullab A, Al-Mashat R B, H., Andersen, N. B., Jørgensen N. R, Diemar, S S.Metabolic bone disease in patients with epilepsy and the use of antiepileptic drugs–Insight from a Danish cross-sectional study. *Seizure*. 2021; 86: p. 29–34.
18. LoPinto Khoury C, Brennan L, Mintzer S. Impact of carbamazepine on vitamin D levels: A meta-analysis. *Epilepsy research*. 2021; 178.
19. Miller A S., Ferastraorau V, Tabatabaie V, Gitlevich T R, Spiegel R, Haut S R. Are we responding effectively to bone mineral density loss and fracture risks in people with epilepsy? *Epilepsia Open*. 2020; 14(5(2)): p. 240–247.

20. Zhang X, Zhong R, Chen Q, Li M, Lin W, Cui L. Effect of carbamazepine on the bone health of people with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of international medical research*. 2020; 48(3): p. 1-11.
21. Anshita A; Sharma M, Maisnam I, Ghosh S, Aggarwal S, Bhattacharya S, Dutta D. Drug-Induced Bone Disorders: A Systematic Review. *Indian Journal of Rheumatology*. 2019; 14(1): p. s44-s51.
22. Gözükcül S T, Zeynep A, Destînâ Yalçın A. Relación entre la densidad ósea y la monoterapia con levitiracetam en pacientes con epilepsia. *Neurología Clínica y Neurocirugía*. 2022; 218(<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107270>).t