

Boletín Farmacológico

Volumen 5, Número 2 / Setiembre 2014.

Antiepilépticos y metabolismo fosfo-cálcico: consecuencias clínicas en pediatría

Dras. Silvia Xavier, Valentina Catenaccio y Florencia Galarraga

Los AE se pueden clasificar como de primera generación (ej: fenobarbital-FB-, fenitoína-DFH-, etosuximida), de segunda generación (ej: carbamacepina-CBZ-, valproato-VPA-, benzodiacepinas) y tercera generación (ej: gabapentina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam). Dentro de los problemas más frecuentes en el uso clínico de los AE se destacan sus características farmacocinéticas como la inducción hepática del Citocromo P450 (CYP450) generando importantes interacciones y su perfil de seguridad, sobre todo cuando son utilizados por períodos prolongados. Los efectos adversos más frecuentes son los tipo A (dosis-dependiente) como los efectos sobre el sistema nervioso central (somnolencia, ataxia, etc) y gastrointestinales (náuseas, vómitos, epigastralgia) pero también son bien conocidos los efectos tipo B (idiosincráticos) como las reacciones cutáneas graves (Síndrome de Stevens Johnson, síndrome de DRESS). Éstas habitualmente son producidos por AE que contienen el mismo anillo aromático (fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazepina, lamotrigina). Los AE afectan el metabolismo fosfo-cálcico por inducción enzimática del CYP450 produciendo hipovitaminosis D e hipocalcemia debido al aumento del metabolismo de la vitamina D. (1) Los AE no inductores del CYP 450 también afectan el metabolismo fosfo-cálcico. Nuestro objetivo es revisar la interacción entre los distintos AE y el metabolismo fosfo- cálcico y analizar cuáles son las consecuencias clínicas en la población pediátrica.

Los mecanismos propuestos de interacción entre los AE y el metabolismo fosfo-cálcico son varios: a través de la inducción hepática de CYP450 (FB, DFH, CBZ, primidona) los AE estimularían el metabolismo de la vitamina D, con el consecuente descenso de sus niveles plasmáticos. Otros mecanismos son la disminución de la absorción de calcio, un efecto directo sobre los osteoblastos y la resistencia a la hormona paratiroidea (PTH)(2). El ácido valproico, AE no inductor del CYP 450, produce tanto hipovitaminosis D como hipocalcemia a través de la inhibición de la bioactivación de la vitamina D en microsomas hepáticos y mitocondrias, sin inhibir citocromos(3).

Un estudio observacional prospectivo, evaluó los efectos de la Carbamazepina y el Valproato en el metabolismo de la vitamina D en niños epilépticos sin otras patologías asociadas. El estudio incluyó 51 niños que consultaban por convulsiones sin tratamiento previo con un seguimiento de 2 años. Se utilizaron como variables la concentración sérica de vitamina D (25 OH-vit D), PTH, calcio, fósforo, transaminasas y niveles plasmáticos de AE. Se realizaron mediciones al inicio y luego cada 3 meses. De los resultados obtenidos se resalta un decremento progresivo de la vitamina D y una disminución de la PTH a partir de los 6 meses de tratamiento. No encontraron diferencias significativas entre Carbamazepina y Valproato en la magnitud del efecto. En cuanto a las concentraciones de calcio y fósforo no se encontraron diferencias(2).

Se analizó otro estudio realizado con el objetivo de conocer la influencia de los AE en el metabolismo fosfo-cálcico en pacientes epilépticos sin comorbilidades y que se encontraban en tratamiento con AE en monoterapia. El mismo fue descriptivo, prospectivo, multi-céntrico con una duración de 4 años. Se incluyeron niños de 1-18 años con diagnóstico de epilepsia. Los AE utilizados fueron VPA, CBZ, oxcarbamazepina, topiramato, levetiracetam. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades o medicamentos que interfieran en el metabolismo fosfo-cálcico y enfermedades que puedan producir osteopenia como neuromusculares, neurológicas, inmovilidad. Las variables estudiadas fueron los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, PTH, vitamina D y fosfatasa alcalina. Los mismos fueron apareados con controles. Se incluyeron un total de 128 niños, 76 niñas, 52 varones, media edad: 9 años, todos de raza blanca. Los AE

utilizados fueron ácido valproico (n=67), oxcarbamazepina (n=26) y lamotrigina (n=14). La duración del tratamiento fue de 6 meses a 3 años con una media de 30 meses. Las concentraciones de calcio (media 2,41 mmol/litro) fueron menores comparadas con grupo control (p<0,01); se encontró hipocalcemia significativa en el 24,4 % (31 pacientes). Con respecto al fosfato, PTH y 25-OH-vitamina D no hubieron diferencias estadísticamente significativas comparados con el «control», si bien hubo una tendencia a valores menores de fosfato y PTH en pacientes tratados con AE. Se encontró hipofosfatemia en 25,4% (n=30) de los pacientes y deficiencia de Vit D en 13,3%(n=17) de los pacientes. Las variables utilizadas caracterizan el metabolismo fosfocálcico, pero son variables subrogadas a la hora de analizar los efectos clínicos sobre el hueso(5). Otro estudio publicado en la revista *Seizure* 2010, evalúa el riesgo de fracturas en niños epilépticos tratados con AE en mono o politerapia, teniendo como hipótesis un aumento del riesgo de fracturas de 2 a 6 veces. Es un estudio prospectivo de cohortes que realizó seguimiento de 126 niños (7-16 años) con epilepsia por 5 años (2003-2007) tratados con VPA, CBZ, lamotrigina y topiramato. El grupo control estaba constituido por 132 niños de 7-16 años sin epilepsia, no tratados con AE. Las variables utilizadas fueron: densidad ósea (BMD), calcio y fosfato en sangre y orina y frecuencia de fracturas. En cuanto a los resultados la densidad ósea fue más baja en niños tratados con AE comparado con el grupo control(0.901 ± 0.251 y 0.983± respectivamente)(p < 0.0016), encontrándose osteoporosis (z<2,5): en el grupo de estudio 9 niños vs 0 en grupo control; osteopenia(z -1-2,5) en 29 niños vs 8 en grupo control. El calcio sérico fue menor en el grupo de tratamiento (9.06 ± 0.36 (mg/dL) versus control 9.32 ± 0.33 (p < 0.000001). Los niveles de fosfato en el grupo de estudio fueron menores en los tratados con AE. (3.45 ± 0.26 mg/dL versus 4.14 ± 0.3 (p < 0.000001). Con respecto a las fracturas: 43 (34%) niños sufrieron fracturas en grupo de AE versus 19(14%) en grupo control. Las fracturas fueron simples y únicas, en huesos de las extremidades, la mayoría fueron fracturas tipo vara verde. Dentro del grupo de AE: 10 se encontraban en monoterapia y 33 recibían más de un AE. La mayoría de los pacientes con fracturas (35 de 43-81%-) estaban tratados con VPA. Es un estudio que tiene como fortalezas haber sido controlado y prospectivo, y haber utilizado variables duras que caracterizan las consecuencias clínicas de las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico como son las fracturas, a la vez que utiliza variables subrogadas para medir la osteopenia (densitometría ósea). Como limitaciones se destaca que si bien refieren que son niños con actividad física normal, no son claros los criterios de exclusión, pudiendo existir sesgos de confusión en cuanto a los causantes de osteopenia y fracturas (caídas, enfermedades neuro-musculares, obesidad).

Los AE alteran el metabolismo fosfo cálcico por diferentes mecanismos, causando disminución de niveles de vitamina D y también de calcio y fosfato. Existe evidencia acerca del aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas en niños epilépticos, si bien son estudios con limitaciones metodológicas que no permiten aun establecer una clara causalidad entre el tratamiento con AE y el aumento del riesgo de fracturas. Es necesario profundizar en los efectos sobre el metabolismo óseo de los AE, si existe mayor riesgo de fracturas asociadas, necesidad de diagnosticar y tratar este problema en pacientes que reciben AE en forma prolongada. Es importante tener en cuenta que los AE son frecuentemente utilizados para otras indicaciones tanto en niños como adultos : dolor neuropático, cefalea crónica y trastornos del humor; por lo que la prevalencia de hipovitaminosis D puede estar subestimada.

Referencias bibliográficas:

- 1.McNamara, James; Farmacoterapia de las epilepsias; En: Bruton, Laurence, Chabner, Bruce, Knollman, Bjorn, editores; Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12 edición, Mc Graw Hill, 2012 p 583-609
- 2.Nicolaidou P., Georgouli H.,Kotsalis H.,Matsinos Y., Papadopoulou A.,Fretzayas A.,Effects of Anticonvulsant Therapy on Vitamin D Status in Children: Prospective Monitoring Study *Journal of Child Neurology* March 2006 Volume 21, Number 3. pag 205-209
- 3.Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, et al. The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991;39:479 – 485.
- 4.Nicolaidou P., Georgouli H.,Kotsalis H.,Matsinos Y., Papadopoulou A.,Fretzayas A.,Effects of Anticonvulsant Therapy on Vitamin D Status in Children: Prospective Monitoring Study *Journal of Child Neurology* March 2006 Volume 21, Number 3. pag 205-209
- 5.Borusiak P.,Langer T., Heruth M.,Karenfort M.,Bettendorf U., Jenke A. Antiepileptic Drugs and Bone Metabolism in Children : Data from 128 Patients *Journal of Child Neurology* May 2012 00(0) 1-8
- 6.Gniatkowska,Nowakowska. Fractures in epilepsy children *Seizure.* 2010 Jul;19(6):324-5.