

CASO CLÍNICO

Anticonvulsivantes y su efecto en el metabolismo de la vitamina D: Revisión del tema, a propósito de un caso

Carolina Villalobos R¹, Mariano Smith G.², Marcelo Mardones P¹, Amanda Ladrón de Guevara H³.

Anticonvulsants and their effect on the metabolism of Vitamin D: Literature review with case report

Resumen: La epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente que afecta a cerca de 50.000 millones de personas en el mundo. En Chile, la prevalencia estimada es de 10.8 a 17 por 1.000 habitantes. La primera opción para su tratamiento son los fármacos antiepilépticos (FAE) los cuales logran un aceptable control de enfermedad en la mayoría de los casos, sin embargo, tienen la potencialidad de desencadenar una serie de efectos adversos destacando entre ellos el desarrollo de hipocalcemia (HC) secundaria a hipovitaminosis D (HD), alteración que por lo general es leve y asintomática. Presentamos el caso de una mujer perimenopáusica con antecedente de epilepsia en tratamiento con anticonvulsivante que desarrolla hipocalcemia severa. Además revisamos los mecanismos descritos a través de los cuales los FAE afectan el metabolismo de esta vitamina.

Palabras clave: Drogas Anticonvulsivantes; Epilepsia; Hipocalcemia; 25 OH vitamina D; Receptor X pregnano.

Abstract: Epilepsy is a common neurological disease that affects about 50,000 million people in the world. The estimated prevalence is 10.8 to 17 per 1,000 inhabitants in Chile. The first option for its treatment are antiepileptic drugs (AEDs) which achieve an acceptable control of the disease in most cases, however, they have the potential to trigger a series of adverse effects (AE) highlighting among them the development of hypocalcemia (HC) secondary to hypovitaminosis D (HD), an alteration that is generally mild and asymptomatic. We present the case of a perimenopausal woman with a history of epilepsy under treatment with an anticonvulsant who develops severe hypocalcemia. We also review the mechanisms described through which AEDs affect the metabolism of this vitamin.

Keywords: Anticonvulsant Drugs; Epilepsy; Hypocalcemia; Pregnane X receptor human; Vitamin D.

1. Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.
2. Alumno Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
3. Unidad de Endocrinología y Metabolismo Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Amanda Ladrón de Guevara Hernández
Las Palmeras 299, interior Quinta Normal. Santiago, Chile.
E-mail: a.ldeguevara@yahoo.com

Recibido: 27-07-2021
Aceptado: 10-08-2021

Introducción

La vitamina D (VD) es conocida por sus efectos sobre la homeostasis del calcio, fósforo y el metabolismo del hueso. Su deficiencia provoca severa alteración de la mineralización ósea, lo que se manifiesta como raquitismo en niños u Osteomalacia en adultos^{1,2}. Además, se han descubierto múltiples acciones en el ser humano. La VD participa en la función muscular, homeostasis cardiovascular, respuesta inmune y función neurológica. Se relaciona con varios aspectos metabólicos: obesidad, resistencia a la

insulina, hipertensión arterial, dislipidemia y desarrollo de DM2^{3,4,5}. El déficit de ésta, incide en el desarrollo de un múltiples tipos de neoplasias ya que el calcitriol disminuye la proliferación celular y la angiogénesis entre otros efectos antimitóticos⁶.

Por otro lado, las interacciones entre drogas y VD son poco conocidas y de mecanismos inciertos, lo que determina el subdiagnóstico del déficit secundario de esta vitamina así como una falta de tratamiento profiláctico frente al uso crónico de drogas que alteran su metabolismo⁷.

CASO CLÍNICO

Dado los múltiples efectos beneficiosos que produce la VD, se recomienda la evaluación de su déficit en población de riesgo como pacientes que presenten trastornos óseos, enfermedad renal crónica o hepática, síndrome de mala absorción, hiperparatiroidismo, raza negra, embarazadas, adulto mayor con historia de caídas o fracturas no traumáticas, obesos y pacientes con uso de medicamentos crónicos como glucocorticoides, antirretrovirales, antifúngicos, colestiramina y drogas antiepilépticas⁵.

En el caso de los fármacos antiepilépticos (FAE), se ha reportado que más del 50% de los usuarios crónicos tienen alteraciones óseas y mayor riesgo de fractura⁸.

Por otro lado, el riesgo de fracturas es 2 a 6 veces mayor en pacientes con epilepsia que en la población media y comparable al observado en pacientes sometidos a terapia crónica con glucocorticoides^{9,10}.

Las alteraciones óseas inducidas por FAE son principalmente influenciadas por el tipo, dosis y duración de la terapia. Se ha visto que tanto las drogas inductoras de enzimas hepáticas (FAE-IE) como las no inductoras (FAE-NIE) producirían enfermedad ósea e hipocalcemia. Clásicamente se ha descrito que las FAE-IE, al inducir enzimas del citocromo p450, estimularían la inactivación de la VD, aumentando el riesgo de hipocalcemia (HC)¹¹.

El objetivo de este artículo, es revisar los mecanismos fisiopatológicos propuestos, por los cuales las FAE, producirían las alteraciones en el metabolismo de la VD, a través del relato de un caso clínico.

Caso clínico

Mujer de 48 años con antecedente de epilepsia diagnosticada a los 21 años de edad y en tratamiento con Carbamazepina (CBZ) desde esa fecha. Derivada a Policlínico de Endocrinología por HC severa. No relata síntomas asociados. Sin comorbilidades ni antecedentes familiares de importancia. Historia gineco-obstétrica sin eventos adversos, madre de 2 hijos sanos. Exploración física sin fenotipo particular ni hallazgos patológicos.

En exámenes realizados en atención primaria destaca calcemia 6.5 mg/dl, fosfemia: 3.8 mg/dl, albúmina: 4,2 g/dl, paratohormona (PTH): 301 pg/mL, 25OHVD: 22,5 ng/ml con función renal normal (Tabla 1, control 1). Se solicita nuevo estudio bioquímico evidenciándose similares alteraciones destacando PTH: 2.060 pg/ml e hipocalcemia persistente con fosfemia normal. Destaca además la presencia de calcificaciones de ganglios basales en resonancia magnética cerebral solicitada por neurólogo tratante. Se plantea Pseudohipoparatiroidismo (Resistencia a PTH) como una de las posibilidades diagnósticas y se solicita estudio de los ejes hormonales asociados a proteína G, los cuales resultan todos normales. Estudio de malabsorción intestinal / Enf.celíaca negativo. Se indicó carbonato de calcio / Vit D3 (320 mg/125 UI) 2 comprimidos tres veces al día durante dos semanas persistiendo HC pese a tener niveles suficientes de VD (Tabla 1, control 3). Por lo anterior se plantea interferencia de FAE sobre niveles de 1,25 OHVD biodisponible decidiéndose agregar a su terapia calcitriol,

Tabla 1. Evolución de parámetros de laboratorio de caso clínico del paciente tratada con FAE.

Examen	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6
Calcio (mg/dL) [8,6-10,2]	6,5	6,5	7,8	8,8	9,1	8,7
iPTH (pg/mL) [10-65]	301,5	2060		184	143	84
Calciuria 24 hrs (mg/24 hrs) [100-300]	24,2	189	70,3		190	87
P (mg/dL) [2,5-4,5]	3,8	4,3	4,2	4,2	4,1	4,0
FA (U/L) [35-105]	114	164		148	97	73
25(OH) ViD (ng/mL) [>30]	22,5	38,9				
Fosfaturia 24 hrs (mg/24 hrs) [400-1300]		552		400		
Creatininuria 24 hrs [950-2490]		894				
Mg (mg/dL) [1,6-2,6]		1,8	2,0	2,0		
Albúmina (g/dL) [3,5-5,2]	4,2	4,4		4,0	4,4	4,2
DXA	Cadera Derecha	T Score: - 0,4		T Score: 0,2		
		0,988 g/cm ²		1,066 g/cm ²		
		Cadera Izquierda		T Score: -0,2		T Score: 0,4
		1,015 g/cm ²		1,096 g/cm ²		
	Columna L1-L4	T Score: - 1,8		T Score: -1,2		
		1,076 g/cm ²		1,118 g/cm ²		
		↑		↑		
		Inicio Suplementación Carbonato de Calcio + Colecalciferol		Inicio Calcitriol		

CASO CLÍNICO

forma activa de la VD, en dosis de 0,5 mcg/día. Luego de tres meses se observa normalización de calcio y PTH (Tabla 1, control 5 y 6) y ganancia en su densidad mineral ósea tras 24 meses de tratamiento. Debido a la HC gatillada por el uso de CBZ, se solicita a neurólogo tratante cambio de FAE quedando finalmente en tratamiento con levetiracetam 500 mg diarios.

Discusión

La deficiencia de VD es frecuente en pacientes con epilepsia tratados con FAE, estando presente en un 50%⁸. Sin embargo, los niveles promedio y la frecuencia de HD varía dependiendo del fármaco utilizado¹⁰.

La VD proveniente de la piel y la dieta es metabolizada en el hígado a 25-OH-vitamina D [25(OH)D₃]. Esta es la principal forma de vitamina D circulante y es usada para determinar el estatus de VD plasmático. Como se observa en la figura 1, la 25(OH)D₃ es metabolizada en los riñones por la 1α-hidroxisilasa (CYP27B) a su forma activa, llamada 1,25-dihidroxi-VD [1,25(OH)₂D₃]. Ambas 25(OH)D₃ y 1,25(OH)₂D₃ son oxidadas por 24 hidroxisilas (CYP24A1) y además 1,25(OH)₂D₃ es catabolizada por CYP3A4. Los metabolitos resultantes son fisiológicamente inactivos y excretados como ácidos siguiendo otras etapas metabólicas. La expresión de la 24-hidroxisilasa es parcialmente dependiente de calcio, PTH y regulada por los niveles de 1,25(OH)₂D₃; de esta manera, la concentración de la forma activa circulante así como el equilibrio del calcio y fósforo en sangre es estrictamente regulado¹². Se ha descrito que el uso de FAE-IE aumenta la actividad de oxidasas hepáticas,

acelerando el metabolismo de la VD, resultando en una menor cantidad biológicamente activa de ésta. Por otro lado, FAE-IE producirían una estimulación de la 24-hidroxisilasa (CYP24A1) lo que explica la presencia de una elevación de la razón 24,25(OH)₂D₃ / 25(OH)D₃ (Figura 1)⁷. Si este mecanismo se mantiene en forma crónica, se generará un hiperparatiroidismo secundario al déficit de VD activa, contribuyendo a la enfermedad ósea por uso de FAE-IE¹³.

Interacciones mediadas por el receptor X pregnano (PXR)

El PXR (Antes llamado receptor esterooidal y xenobiótico o receptor activado por pregnano) es un receptor intracelular que juega un importante rol en la detoxificación de xenobióticos y drogas. Se expresa en células del tracto GI, riñones e hígado y muestra una homología del 60% con el receptor de VD en el dominio de unión al ADN. El PXR puede por ello unirse a los elementos de respuesta a VD y, como un factor de transcripción, afecta la expresión génica normalmente regulada por esta vitamina. Varias drogas pueden interferir en este balance a través de la activación del PXR. Los PXR-ligandos son estructuralmente diversos e incluyen una amplia variedad de agentes farmacológicos tales como antiepilépticos, antiinflamatorios, antirretrovirales y algunas hierbas. A través de la activación del PXR, la expresión de las 24-hidroxisilas es estimulada conduciendo a una degradación incrementada de 25(OH)D₃ y 1,25(OH)₂D₃ (Figura 1)⁷. Este mecanismo explicaría por qué la HD es más frecuente frente al uso de FAE-IE, sin

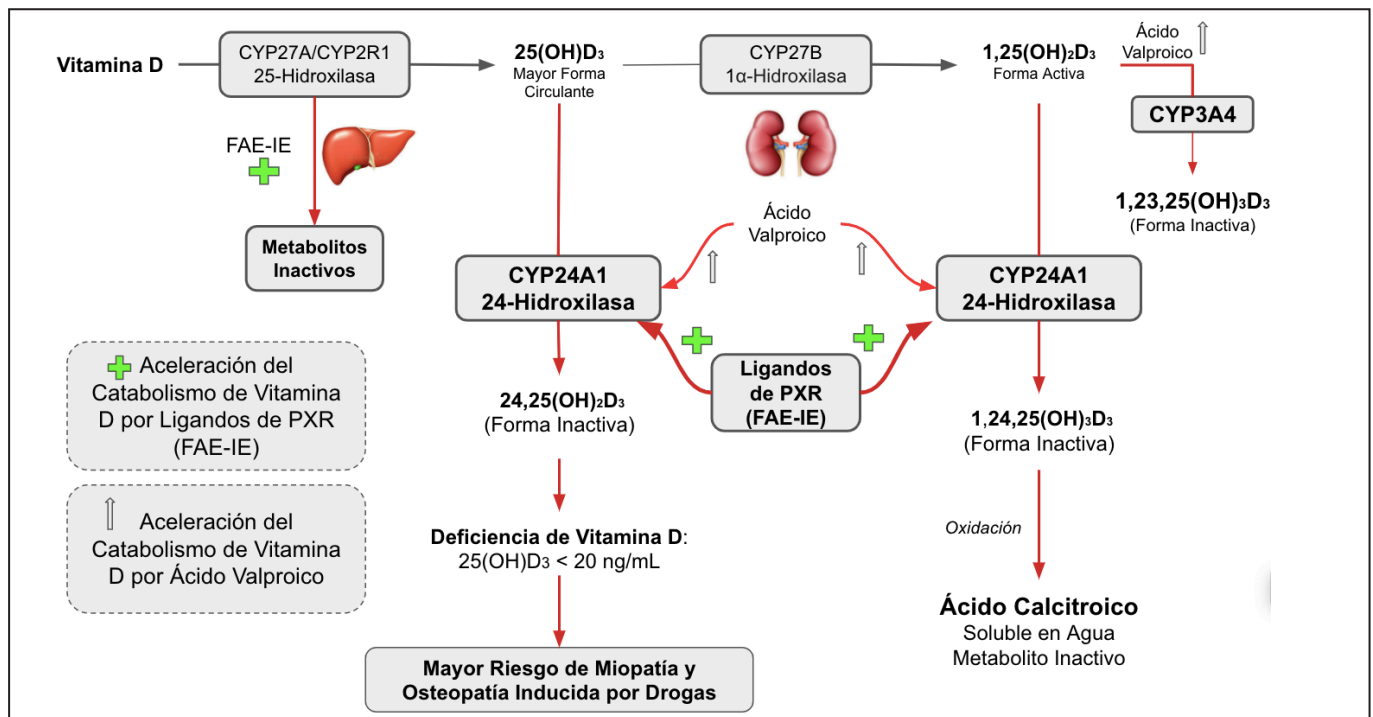


Figura 1: Metabolismo de la Vitamina D.

embargo, también se presenta en consumidores de FAE-NIE¹⁰. Estudios *in vitro* han mostrado interesantemente que el valproato (una FAE-NIE) induciría tanto a CYP24A1 como a CYP3A4, alterando la homeostasis del calcio y VD¹¹ (Figura 1). Sin embargo, la osteopatía inducida por ácido valproico, no puede explicarse por una inducción de 24-hidroxilasas a través de la activación de PXR, ya que el ácido valproico inhibe las enzimas del citocromo P450 y no es un ligando del receptor X de pregnano¹⁴.

Enfermedad ósea inducida por FAE

Las alteraciones de la integridad ósea inducidas por FAE son principalmente influenciadas por el tipo, dosis y duración de la terapia antiepiléptica. Durante el tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina, clonazepam, fenobarbital, fenitoína, primidona y ácido valproico; se observó un aumento en el riesgo de fracturas dosis dependiente. La enfermedad ósea inducida por FAE fue mayor con inductores del citocromo P450 (CYP), es decir, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y primidona, que con otros agentes antiepilépticos^{15,16} y también puede provocarse con antiepilépticos de 2da generación, como gabapentina, lamotrigina y levetiracetam, que tienen poco o ningún efecto sobre la actividad enzimática del citocromo⁹. Esto

respalda la idea de que otros mecanismos están implicados en la alteración de la integridad ósea, algunos con efecto directo de las FAE sobre el metabolismo del calcio^{17,18} (Tabla 2).

Se han reportado pacientes tratados con FAE, con aumento de la resorción ósea que presentan niveles normales de PTH y VD¹¹. Esto muestra que la HD o la aceleración de su metabolismo no son los únicos factores desencadenantes de la enfermedad ósea. Un estudio en ratas mostró que la hipocalcemia secundaria al uso de ciertos anticonvulsivantes es resistente a terapia con VD y sería provocada por una resistencia de órgano blanco al efecto de PTH¹⁹. Otro estudio realizado en población de riesgo, usuarios de FAE en que se evaluó densidad mineral ósea (DMO) junto a otros marcadores séricos, mostró una relación inversa entre las concentraciones circulantes de FAE y las de calcio iónico además de una falta de concordancia con los metabolitos de VD revelando que la hipocalcemia ocurre con disminución de DMO en presencia de niveles de 25(OH)D3 y 1,25(OH)2D3 normales¹⁷.

En el caso de nuestra paciente que se presentó con HC en contexto de una PTH elevada se planteó la hipótesis diagnóstica de HD v/s su diagnóstico diferencial clásico, el pseudohipoparatiroidismo.

Si bien los niveles de 25(OH)D3 eran aceptables, no

Tabla 2. Posibles factores en la patogénesis de enfermedad ósea inducida por FAE.

Mecanismo probable	Agente Antiepiléptico
Aumento en el catabolismo de la Vit D Inducción de enzimas microsomales hepáticas mediado por Receptor X Pregnano que determina en disminución de 25OHvit D Y 1,25(OH)2D3 incrementa los niveles de PTH y aumento del recambio óseo	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona
Reducción en la absorción de Calcio intestinal Disfunción renal tubular que conduce a calciuria y fosfaturia aumentada	Fenitoína, ácido valproico.
Hiperparatiroidismo Disminución de la sensibilidad de receptores celulares a PTH	Principalmente fenobarbital* y fenitoína.
Inhibición en la secreción de osteocalcina	Fenitoína
Inhibición de osteoblastos Estimulación de osteoclastos Inhibición de la secreción de osteocalcina en los osteoblastos	Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenitoína
Recambio óseo aumentado (independiente de los niveles de Vit D y PTH)	Ácido valproico, fenitoína, carbamazepina.
Deficiencia de Vit K debido al incremento de su metabolismo	Fenitoína
Altera el equilibrio de hormonas sexuales	La gran mayoría
*Cambio en la síntesis o metabolismo de hormonas sexuales, niveles aumentados de proteínas transportadoras, modulación de la actividad de Aromatasa	

*En estudios animales.

CASO CLÍNICO

explicaban el gran aumento de la PTH. Mediante una prueba terapéutica con calcitriol se pudo inferir que existía una falta de la forma activa, la cual no es posible medir en laboratorios nacionales.

A través del cambio de antiepiléptico, a uno que se clasifica como no inductor del CP450; sumado a la suplementación diaria con Calcitriol, se logró recuperar la DMO en la paciente junto con normalizar calcemia y disminuir PTH.

Conclusión

Presentamos el caso de una mujer perimenopausica con diagnóstico de epilepsia en tratamiento hace 27 años con anticonvulsivantes quien es derivada por hipocalcemia severa y niveles elevados de PTH. A propósito de este caso, revisamos los mecanismos descritos de cómo las drogas anticonvulsivantes afectan el metabolismo de la VD.

Si bien estudios disponibles documentan los mecanismos por los cuales ciertas FAE provocarían alteraciones del metabolismo de la VD e HC subsecuente, persisten ciertas interrogantes que surgen a partir de la observación de casos reportados en los que estas hipótesis no explican las alteraciones observadas.

Por otro lado, la Sociedad Americana de Endocrinología recomienda en los pacientes bajo tratamiento con FAE, realizar tamizaje de VD y promueve el uso de suplementos de calcio profiláctico con o sin esta vitamina añadida⁵. Esto se presenta como sugerencia sin establecer un protocolo de manejo o sustitución. Dado la ausencia de guías explícitas, se podría decir que la cantidad de VD prescrita, debería ser la suficiente para mantener los niveles de 25(OH)D3 sobre el límite de suficiencia (30 ng/ml)²⁰. Algunos autores proponen una suplementación diaria de 1.000-1.500 mg de calcio para pacientes que toman FAE durante más de 6 meses sin osteoporosis documentada. Es importante tener en cuenta que el carbonato de calcio puede interferir con la acción de los FAE, y por ese motivo no debe tomarse a la misma hora del día²¹. Por otro lado, se sugiere realizar densitometría ósea en pacientes con mayor riesgo de osteoporosis al inicio del tratamiento con FAE²⁰.

En lo que respecta a la medición de niveles de VD activa, no encontramos trabajos que recomienden su medición y en relación a la suplementación no existen recomendaciones, solo algunas publicaciones sugieren su uso ante alteraciones óseas documentadas en dosis entre 0,25 mcg a 0,75 mcg/d²¹.

En la experiencia aprendida a través de este caso y dado la escasez de lineamientos en la literatura al respecto; sugerimos el estudio con calcemia y VD a todo paciente con uso crónico de anticonvulsivantes de cualquier tipo, junto con medición de DMO en pacientes que lo ameriten. En caso de hipocalcemia con niveles adecuados de 25(OH)D3 se hace necesario sospechar un déficit de vitamina D activa.

Por último debe recomendarse siempre una nutrición adecuada con buenos aportes de calcio y VD, actividad física regular así como una pesquisa precoz de alteración de ciclos menstruales en mujeres en edad fértil²¹.

Referencias

- Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res.* 2016 Oct 18; 4: 16041.
- Wolf G. The discovery of vitamin D: The contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004; 134: 1299-302.
- Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; 98(12): 4619-4628.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun; 92(6): 2017-2029.
- Hollick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul; 96(7): 1911-1930.
- Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281; PMID: 17634462.
- Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* 2012 Apr 1; 4(2): 158-166.
- Fan HC, Lee HS, Chang KP, Lee YY, Lai HC, Hung PL, Lee HF, Chi CS. The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 1; 17(8): 1242.
- Hamed S.A. Influences of bone and mineral metabolism in epilepsy. *Expert opinion on drug safety.* 2011; 10(2): 265-280.
- Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014 Oct; 108(8): 1352-1356.
- Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb; 5(Suppl 2): S24-S29.
- Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Apr; 16(4): 234-252.
- O. Babacan, A. Karaoglu, S. Vurucu, E. Yesilkaya, O. Yesilyurt, T. Cayci, M. Gulgun, B. Unay, R. Akin, O. Ozcan. May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism? *J Clin Neurol.* 2012; 8: 65-68.
- Gröber U, Hollick MF, Kisters K. [Vitamin D and drugs]. *Med Monatsschr Pharm* 2011; 34: 377-387.
- Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 36. PMID:16956398.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1330-7. PMID: 15509233.
- Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Jun; 58(6): 1003-1009.
- Chandrasekaran V, Pasco JA, Stuart AL. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: Cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22: 172.
- Robinson PB, Harris M, Harvey W, Papadogeorgakis N. Reduced bone growth in rats treated with anticonvulsant drugs: A type II pseudohypoparathyroidism? *Metab Bone Dis Relat Res.* 1982; 4(4): 269-275.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Mar 20; 21(3): 319-329.
- Beerhorst K, van der Kruijs SJ, Verschuure P, Tan IY, Aldenkamp AP. Bone disease during chronic antiepileptic drug therapy: general versus specific risk factors. *J Neurol Sci.* 2013 Aug 15; 331(1-2): 19-25.