



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**VITAMINA D: HIPOVITAMINOSIS Y SU RELACIÓN CON EL USO DE FÁRMACOS
ANTIEPILÉPTICOS**

Autor: Cifuentes Díaz, Paloma ; Torquemada Fandos, Miriam

Tutor: Pilar Gonzalez Prieto

Convocatoria:Junio2017

ÍNDICE

1. RESUMEN Y AGRADECIMIENTOS	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Fisiología de la vitamina D	4
2.2 Hipovitaminosis D.....	8
2.3 Factores que producen déficit de vitamina D.....	9
2.4 Fármacos antiepilépticos (FAEs)	10
2.5 Enfermedades asociadas al déficit de vitamina D	14
2.6 Prevención y tratamiento del déficit de vitamina D.....	14
3. OBJETIVOS	16
4. METODOLOGÍA	16
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
6. CONCLUSIÓN.....	17
7. BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN Y AGRADECIMIENTOS

En este trabajo, hemos realizado una revisión de la vitamina D y su disminución en el organismo con la toma de medicamentos antiepilépticos, avalando la importancia de esta hormona, con los diferentes componentes encargados de su regulación. Estudiando los medicamentos que la modifican, las patologías asociadas a su déficit y el tratamiento para dicha hipovitaminosis.

Hemos aprendido a cuestionar la eficiencia de los medicamentos y como en el mundo de la farmacología la revisión bibliográfica es una constante mantenida, hemos comprendido lo importante que es apoyarse en las guías de práctica clínica y en boletines farmacoterapéuticos para la toma de decisiones.

Nuestro agradecimiento a Pilar González Prieto, como responsable del Servicio de Farmacia y a todo el personal del Centro Asistencial Benito Menni, por su aporte de ideas, sus revisiones y la amabilidad y hospitalidad que durante nuestro periodo de prácticas hemos recibido.

INTRODUCCIÓN

2.1 Fisiología de la vitamina D

La vitamina D es una prohormona que debe sufrir dos reacciones de hidroxilación sucesivas para convertirse en la forma activa 1,25-dihidroxitiamina D.

La vitamina D desempeña un papel fundamental en la absorción del calcio (Ca^{2+}) y, en menor medida, de fósforo inorgánico (P_i) a nivel del intestino delgado. La vitamina D también regula la remodelación del hueso y la reabsorción renal de Ca^{2+} y fósforo inorgánico (P_i).

Estructura, síntesis y transporte de los metabolitos activos de la vitamina D

La vitamina D3 (también denominada colecalciferol) se sintetiza mediante la conversión del 7-deshidrocolesterol por la luz ultravioleta B (UVB) en las capas más basales de la piel. Por tanto, la vitamina D3 se conoce también como secoesteroide, que es una clase de esteroides en la que uno de los anillos del colesterol está abierto. La vitamina D2 llamada ergosterol se produce en las plantas. La vitamina D3 y, en menor medida, la vitamina D2 se absorben a partir de la dieta y tienen una eficacia similar cuando se convierten en las formas hidroxiladas activas. El equilibrio entre la vitamina D3 sintetizada de forma endógena y dependiente de UVB y la absorción de las formas dietéticas de vitamina D tiene importancia en algunas situaciones. Los individuos cuya piel tiene mucha melanina en la epidermis y que viven a grandes latitudes convierten menos 7-deshidrocolesterol en vitamina D3, de forma que dependen más de las fuentes dietéticas de vitamina D3, pero no todos los individuos toleran o toman bien estos productos. Los ancianos sedentarios institucionalizados que no salen a la calle y que no consumen lácteos presentan un riesgo especialmente alto de desarrollar una deficiencia de vitamina D3.

La vitamina D3 se transporta por la sangre desde la piel al hígado. Las vitaminas D3 y D2 de la dieta llegan al hígado de forma directa transportadas por la circulación portal, y de forma indirecta con los quilomicrones. En el hígado, las vitaminas D2 y D3 se hidroxilan en el carbono 25 para dar lugar a la 25-hidroxitiamina D (en este momento, ya no se distingue entre los metabolitos D3 y D2 porque son igual de potentes). La 25- hidroxitiamina D hepática se expresa en una cantidad constante y relativamente alta, de forma que las concentraciones circulantes reflejan en gran medida la cantidad de precursor disponible para

la 25-hidroxilación. Dado que el grupo hidroxilo en el carbono 25 representa el segundo grupo hidroxilo de la molécula, la 25-hidroxivitamina D se denomina también calcifediol.

La 25-hidroxivitamina D se hidroxila todavía más en los túbulos proximales renales. La hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D en la posición 1 da lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D, que es la forma más activa de vitamina D. La hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D en la posición 24 da lugar a 24,25-dihidroxivitamina D.

La vitamina D y sus metabolitos circulan en la sangre ligadas principalmente a la proteína transportadora de vitamina D (DBP). La DBP es una glucoproteína sérica sintetizada en el hígado. La DBP se liga a más del 85% de 1,25-dihidroxivitamina D y 24,25-dihidroxivitamina D. Dada la unión a otras proteínas, sólo el 0.4% de la 1,25-dihidroxivitamina D circula como hormona libre. La DBP transporta la vitamina D muy lipófila en la sangre, y constituye un reservorio para la vitamina D, que protege al organismo de una deficiencia de esta sustancia. Los metabolitos de la vitamina D ligados a la DBP tienen una semivida circulante de horas.

La enzima 1-alfa-hidroxilasa renal (codificada por el gen Cyp1alfa) está muy regulada a nivel de la transcripción. La 1,25-dihidroxivitamina D inhibe la expresión de la 1alfa-hidroxilasa y estimula la 24-hidroxilasa. El Ca^{2+} es un importante regulador de la 1alfa-hidroxilasa renal. Una $[\text{Ca}^{2+}]$ circulante baja estimula de forma indirecta a la 1alfa-hidroxilasa renal al aumentar las concentraciones de PTH, mientras que la $[\text{Ca}^{2+}]$ elevada inhibe la actividad de esta enzima de forma directa por el CaSR en el túbulo proximal. Una dieta pobre en Pi también estimula la actividad 1alfa-hidroxilasa renal de forma independiente de la PTH.⁽¹⁾

Receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D

La 1,25-dihidroxivitamina D ejerce sus acciones mediante la unión al receptor nuclear para la vitamina D (VDR), miembro de la familia de receptores hormonales nucleares. El VDR es un factor de transcripción, que se une a secuencias de ADN (elementos de respuesta a la vitamina D) como un heterodímero con el receptor X del retinoide (RXR). Por ello la principal acción de la 1,25-dihidroxivitamina D es regular la expresión génica en los tejidos diana, incluidos el intestino delgado, hueso, riñones y glándulas paratiroides.⁽¹⁾

Las acciones genómicas de la 1,25-dihidroxivitamina D, mediadas por VDR, tienen lugar en un periodo de horas o días. La 1,25-dihidroxivitamina D también tiene efectos rápidos. Por ejemplo la 1,25-dihidroxivitamina D induce una absorción rápida de Ca^{2+} por el duodeno. El VDR también se expresa en la membrana plasmática de las células, y se relaciona con las vías de transmisión de señales rápidas. Los actuales modelos moleculares han llevado al desarrollo de ligandos que se unen de forma específica a los VDR de localización nuclear o de

membrana, lo que ha abierto la vía para el tratamiento selectivo de los trastornos relacionados con las acciones rápidas o lentas de la 1,25-dihidroxit vitamina D con análogos sintéticos de la vitamina D.¹

Funciones de la vitamina D

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol tiene diversas acciones sobre el intestino, riñones y los huesos que provocan la absorción de calcio y fosfato hacia el líquido extracelular y contribuyen a la regulación de estas sustancias mediante mecanismos de retroalimentación.

Los receptores de vitamina D se encuentran en la mayoría de las células y se sitúan principalmente en los núcleos de las células diana. Análogo a los receptores de esteroides y a la hormona tiroidea, el receptor de vitamina D tiene dominios de unión a hormonas y a ADN. Este receptor forma un complejo con otro receptor intracelular, el receptor retinoide X, y este complejo se une a ADN y activa la transcripción en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, en algunos casos la vitamina D suprime la transcripción. A pesar de que el receptor de vitamina D se une a varias formas de colecalciferol, su afinidad por 1,25-dihidroxicolecalciferol es aproximadamente 1000 veces la de 25-hidroxicolecalciferol, lo que explica sus potencias biológicas reactivas.

Efecto hormonal promotor de la vitamina D sobre la absorción intestinal de calcio: El 1,25-dihidroxicolecalciferol funciona como si fuera una hormona para promover la absorción de calcio en el intestino. Favorece la absorción aumentando durante unos 2 días la formación de calbindina (proteína fijadora de calcio) en las células epiteliales del intestino. Dicha proteína actúa en el borde en cepillo de estas células. De esta forma el calcio se desplaza al interior del citoplasma celular. Después ese calcio se desplaza a través de la membrana basolateral de la célula por difusión facilitada. La velocidad de absorción de calcio es directamente proporcional a la cantidad de esta proteína fijadora de calcio. Además, esta proteína permanece en las células durante varias semanas después de que el 1,25-dihidroxicolecalciferol se haya eliminado del organismo, provocando así un efecto prolongado en la absorción de calcio. Otros efectos de la 1,25-dihidroxicolecalciferol para facilitar la absorción de calcio es la formación de una adenosina trifosfatasa estimulada en el borde del cepillo por el calcio y la formación de una fosfatasa alcalina en células epiteliales.

La vitamina D facilita la absorción de fosfato en el intestino: El fosfato se absorbe con facilidad. Sin embargo el flujo de fosfato a través del epitelio gastrointestinal está facilitado por la vitamina D. Esta mejora se puede deber a un efecto directo del 1,25-

dihidroxicolecalciferol, pero puede ser secundario a la acción de esta hormona sobre la absorción de calcio, y que este actúe como mediador del transporte de fosfato.

La vitamina D reduce la excreción renal de calcio y fosfato: La vitamina D también incrementa la reabsorción de calcio y fosfato por las células epiteliales de los túbulos renales, lo que provoca que la excreción de estas sustancias por la orina disminuya. No obstante, este efecto es débil y probablemente no tiene gran importancia en la regulación de las concentraciones de calcio y fosfato en el líquido extracelular.

Efecto de la vitamina D sobre el hueso y su relación con la actividad de la hormona paratiroidea: La vitamina D desempeña importantes funciones en la resorción de hueso y en su depósito. La administración de cantidades extremas de vitamina D provoca la resorción del hueso. En ausencia de vitamina D, el efecto de la PTH de provocar resorción ósea disminuye mucho. El mecanismo de esta acción de la vitamina D no se conoce mucho, pero se cree que es consecuencia del efecto que tiene el 1,25-dihidroxicolecalciferol de aumentar el transporte de calcio a través de las membranas celulares.

La vitamina D en pequeñas cantidades promueve la calcificación ósea. Uno de los mecanismos implicados en esta calcificación es el aumento de la absorción de calcio y fósforo en el intestino. Sin embargo en ausencia de este incremento también se facilita la mineralización ósea. Es probable que también sea resultado de la capacidad del 1,25-dihidroxicolecalciferol para inducir el transporte de iones calcio a través de las membranas, si bien en este caso en dirección opuesta, a través de las membranas de las células osteoblásticas u osteocíticas.

Hormona paratiroidea.

La hormona paratiroidea es un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato porque regula la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso. El exceso de la actividad de la glándula paratiroides provoca una liberación rápida de sales de calcio en los huesos, con la consiguiente hipercalcemia en el líquido extracelular; por el contrario, la hipofunción de las glándulas paratiroides provoca hipocalcemia relacionada con la tetania.⁽²⁾

2.2 Hipovitaminosis D

La forma más habitual para definir un estado de deficiencia de vitamina D es mediante el empleo de los valores de 25(OH) D como método de medida. Este es el mejor indicador del estado global de vitamina D ya que refleja el total de vitamina D obtenido por la ingesta, la parte obtenida por la exposición solar y la parte que proviene de la conversión de los depósitos adiposos hepáticos. A día de hoy no existe un consenso sobre los niveles óptimos de 25(OH) D en suero. Estos rangos de referencia basados en estudios poblacionales pueden variar en función de la ingesta y de la exposición solar.

El Institute of Medicine (IOM) determina que valores de 25(OH) D de 20ng/ml (50nmol/l) cubrirían los requerimientos del 97,5% de la población y este nivel de corte sería el valor útil para los profesionales sanitarios en el manejo de los pacientes en la práctica clínica.

La otra forma de determinar un estado de deficiencia de vitamina D es basando los niveles en parámetros de salud, por debajo de los cuales aparecen efectos adversos del metabolismo fosfocálcico. En este caso se definen concentraciones de 25(OH) D por debajo de las cuales la PTH empieza a ascender y se produce hiperparatiroidismo secundario o por encima de las cuales el tratamiento con vitamina D disminuye la PTH. Es importante tener en cuenta en esta forma de medida que los niveles bajos de vitamina D, estimulan la secreción de PTH, por otro lado el RVD inhibe la producción de PTH cuya función principal es mantener calcio plasmático a través de la resorción ósea.

Valores de vitamina D	25-OH-vitamina D sérica		↑ PTH
	(ng/ml)	nmol/l)	%
Deseable	>40	>100	0
Leve insuficiencia	<20	<50	<15
Insuficiencia	<15	<37,5	15-30
Deficiencia grave	<5-8	<12,5-20	>30

Clasificación del déficit de vitamina D en grados:

-Déficit leve: valores de 25(OH) D inferiores a 50nmol/l (20ng/ml), se asocia a PTH ligeramente elevada y a pequeños aumentos del remodelamiento óseo.

-Déficit moderado: valores de 25(OH) D inferiores a 37,5 nmol/l (10ng/ml).

-Déficit grave: los valores de 25(OH)D están por debajo de 12,5nmol/l (5ng/ml), la PTH esta aumentada más de un 30% y hay un defecto en la mineralización que puede conducir a osteomalacia franca.⁽³⁾

2.3 Factores que producen déficit de vitamina D

Existen diferentes factores de riesgo que producen deficiencia en los niveles de vitamina D:

1) La falta de exposición solar. En este caso hay que tener en cuenta las partes del cuerpo expuestas, el uso de ropa por creencias religiosas o culturales que cubren la mayor parte del cuerpo y la protección solar, ya que esta puede provocar la absorción de la radiación UVB por el propio filtro solar. La pigmentación de la piel es realmente importante ya que los individuos con piel oscura necesitan 3-4 veces más exposición al sol para producir vitamina D, que los individuos de piel clara.

El problema de falta de exposición directa a la luz solar suele aparecer en lactantes, ancianos, personas que están encamadas, viven en residencias o tienen una movilidad muy reducida.

2) Ancianos. Estos presentan una disminución en la capacidad de síntesis cutánea debido a que asociado a la edad presentan una importante disminución de 7 dehidrocolesterol cutáneo.

3) Estación del año y latitud. Entre los meses de octubre y marzo en las latitudes del norte la radiación UV es absorbida por la atmosfera. También hay que tener en cuenta la contaminación atmosférica que impide la síntesis de vitamina D en las grandes ciudades.

4) Enfermedades relacionadas con malabsorción grasa como la enfermedad celiaca, enfermedad de crohn, la fibrosis quística o la colestasis hepática.

5) Cirrosis biliar y hepática. Producen disminución de la síntesis hepática de 25(OH) D.

6) Obesidad. En esta patología se produce secuestro de vitamina D por parte de los adipocitos.

7) Fármacos: el Orlistat, la Colestiramina y los laxantes estimulantes pueden reducir la absorción de vitamina D. Otros grupos de fármacos como los glucocorticoides, los fármacos inmunosupresores, los fármacos utilizados para el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), los tuberculostáticos como la isoniazida o la rifampicina y los anticonvulsivantes como la Carbamazepina o el Fenobarbital, están asociados a un aumento en el catabolismo de la vitamina D.^{(4), (5)}

2.4 Fármacos antiepilépticos (FAEs)

Los fármacos antiepilépticos son el grupo de fármacos utilizados como tratamiento principal de la epilepsia. Este grupo de fármacos se encuentra dentro de la clasificación ATC como el N03A. Dentro de este grupo farmacológico se encuentra una lista de subgrupos englobados dentro del mismo código:

- Grupo N03AA: barbitúricos y derivados.
Principio activo N03AA02: fenobarbital.
Principio activo N03AA03: primidona.
- Grupo N03AB: derivados de la hidantoína.
Principio activo N03AB02: fenitoina.
Principio activo N03AB05: fosfenitoina.
Principio activo N03AB52: fenitoina, asociaciones.
- Grupo N03AD: derivados de succinimida.
Principio activo N03AD01: etosuximida.
- Grupo N03AE: derivados de benzodiazepina.
Principio activo N03AE01: clonazepam.
- Grupo N03AF: derivados de carboxamida.
Principio activo N03AF01: carbamazepina.
Principio activo N03AF02: oxcarbazepina.
Principio activo N03AF03: rufinamida.
Principio activo N03AF04: eslicarbazepina.
- Grupo N03AG: derivados de ácidos grasos.
Principio activo N03AG01: ácido valproico.
Principio activo N03AG02: valpromida
Principio activo N03AG03: ácido aminobutírico.
Principio activo N03AG04: vigabatrina.
Principio activo N03AG06: tiagabina.
- Grupo N03AX: otros antiepilépticos.
Principio activo N03AX09: lamotrigina.
Principio activo N03AX11: topiramato.
Principio activo N03AX12: gabapentina.
Principio activo N03AX14: levetiracetam.
Principio activo N03AX15: zonisamida.
Principio activo N03AX16: pregabalina.

Principio activo N03AX17: estiripentol.

Principio activo N03AX18: lacosamida.

Principio activo N03AX21: retigabina.

Principio activo N03AX22: perampanel.

Principio activo N03AX23: brivaracetam.⁽⁶⁾

La epilepsia se define como un trastorno neurológico caracterizado por cambios crónicos, recurrentes y paroxísticos de la función neuronal producidos por anomalías en la actividad eléctrica cerebral. Esta patología tiene como característica principal las convulsiones recurrentes. Las crisis epilépticas son de corta duración y las convulsiones que se producen son movimientos involuntarios que en ocasiones pueden ir acompañadas de la pérdida de la conciencia.⁽⁷⁾

Existen distintos tipos de crisis epilépticas. Las primeras son las crisis parciales o focales que reciben este nombre porque se originan en una única zona del cerebro. Los síntomas de este tipo de crisis se pueden confundir con facilidad con otros trastornos ya que la persona no experimenta una pérdida de conciencia y recordara lo que ha ocurrido. Sin embargo hay otras crisis parciales en las que si hay alteración en el nivel de conciencia y aparecen síntomas como la realización de movimientos repetitivos que reciben el nombre de automatismos, contracciones musculares anormales, alucinaciones y cambios en el estado de ánimo entre otros. Algunas personas experimentan auras, esta es la sensación previa a la crisis o la crisis propiamente dicha en el caso de una crisis focal.⁽⁸⁾

El segundo tipo son las crisis generalizadas, se caracterizan por producirse en todo el cerebro y producen pérdida de conocimiento. Estas a su vez se clasifican en:

- Crisis de ausencia: también llamado “Pequeño Mal”. La persona parece que tiene la mirada clavada en un punto fijo. Este tipo de crisis es más característica en niños.
- Crisis mioclónicas: estas provocan sacudidas bruscas de las extremidades.
- Crisis tónica: se produce una rigidez de los músculos del cuerpo.
- Crisis clónica: repetición de movimientos bruscos en los músculos corporales.
- Crisis atónica: relajación de los músculos.
- Crisis tónico-clónica: también llamado “Gran Mal”. Se produce una combinación de síntomas y en este tipo de crisis puede haber mordedura de la lengua, salida de espuma por la boca, labios morados y relajación de esfínteres.

Una vez diagnosticada la enfermedad epiléptica es necesario comenzar el tratamiento farmacológico mediante la prescripción de fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes.

Existen una serie de factores que hay que tener en cuenta para la elección del fármaco adecuado. Los factores asociados al paciente incluyen la edad, el sexo, el peso corporal, el consumo de otros medicamentos, el estilo de vida y el cumplimiento terapéutico. Los siguientes factores a tener en cuenta son aquellos relacionados con la enfermedad; el tipo de epilepsia, el tipo y la frecuencia de la crisis y el tipo de alteraciones del EEG. Por último hay que analizar los factores relacionados con el propio fármaco en los que se incluyen las características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos puede ser de tres tipos:

- a) Potenciar la función inhibitoria del sistema del GABA.
- b) Disminuir la función excitatoria del glutamato.
- c) Acción a nivel de canales iónicos de calcio y de sodio. ⁽⁹⁾

Fenitoina: inhibidor de canales de sodio voltaje dependientes. Gran inductor enzimático.

Carbamazepina: bloqueo no selectivo de los canales de sodio y de calcio voltaje-dependientes. Es un inductor enzimático.

Valproato: inhibición de canales de sodio. Bloqueo de las descargas repetitivas de alta frecuencia. Aumento de los niveles endógenos de GABA. Potente inhibidor enzimático.

Los fármacos antiepilépticos clásicos presentan un alto potencial de interacciones farmacológicas por inducción (fenitoina, carbamazepina) o inhibición (valproato) enzimática.

Fenobarbital: la primidona se metaboliza en el organismo a fenobarbital. Aumenta el flujo de iones cloro en el canal GABA. También existe la hipótesis de que se produzca el bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje.

Vigabatrina: inhibe la GABA-transaminasa por lo tanto aumenta los niveles de GABA.

Tiagabina: aumento de la concentración de GABA en el espacio sináptico, al impedir su recaptación neuronal.

Gabapentina: precursor de la síntesis de GABA. Potenciador de la enzima metabolizadora de glutamato. Inhibición del receptor NMDA. Inhibición canales de sodio voltaje-dependientes.

Lamotrigina: bloqueando los canales de sodio voltaje-dependientes, disminuye la liberación excesiva de neurotransmisores excitadores (glutamato). Bloquea selectivamente canales de calcio tipo T.

Topiramato: Bloqueo del canal de sodio voltaje-dependiente. Potencia GABA sobre receptores (aumenta entrada de cloro) Bloquear el receptor del kainato, disminuye acción del glutamato.

Oxcarbazepina: bloquea canales de sodio y de calcio voltaje-dependientes.

Levetiracetam: su mecanismo de acción es desconocido. Existen varias hipótesis, efectos sobre canales iónicos y activación dopaminérgica.

Pregabalina: también es una hipótesis que se produzca la Unión a la subunidad proteica $\alpha 2\delta$ de canales de calcio voltaje-dependientes, reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios.

Zonisamida: Bloqueo de los canales de iones de sodio y calcio tipo T, voltaje-dependientes.⁽¹⁰⁾

Todos estos fármacos también se utilizan en el tratamiento de muchas otras patologías. Dentro de estas patologías se encuentra por un lado el tratamiento del dolor neuropático, la migraña o el temblor esencial. Por otro lado está ampliamente extendido el uso de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la bipolaridad o la ansiedad. También pueden ser importantes en otras enfermedades como el VIH, cáncer, abuso de drogas y alcohol y pueden ser neuroprotectores.⁽¹¹⁾

En psiquiatría se ha analizado que los fármacos antiepilépticos pueden ser útiles en el tratamiento de la agresividad/impulsividad que presentan muchos pacientes. La carbamazepina aumenta los niveles de triptófano lo que podría desencadenar un aumento de la función del sistema serotoninérgico central. El valproato ejercería su acción en pacientes psicóticos crónicos hospitalizados y es posible que tenga eficacia en síntomas depresivos de pacientes con trastorno límite. La lamotrigina podría ser útil en el control emocional de pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular. Un estudio también ha demostrado que la lamotrigina podría ser útil en el tratamiento del alcoholismo, la drogodependencia y el trastorno bipolar. Los antiepilépticos de nueva generación como el topiramato y la zonisamida se utilizan para el tratamiento de la manía y el topiramato también se emplea como estabilizador del estado de ánimo. La oxcarbazepina ha demostrado en estudios una eficacia similar al litio y al haloperidol en tratamiento de la manía aguda, también presenta eficacia en el control de la impulsividad.⁽¹²⁾

Todos estos fármacos pueden presentar una serie de efectos secundarios. Uno de ellos es el déficit de vitamina D. tras la revisión de las fichas técnicas solo la carbamazepina, la oxcarbazepina, el fenobarbital y la fenitoina tienen indicado como efecto secundario el trastorno del metabolismo óseo incluyendo la disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en tratamientos prolongados.⁽⁶⁾ El mecanismo por el cual se produce este efecto es distinto dependiendo del tipo de fármaco que se utilice. En el caso de los fármacos inductores clásicos como la carbamazepina, se observa la disminución de los niveles de vitamina D circulante y sus metabolitos activos. La inducción del citocromo p450 provoca

una hidroxilación de la vitamina D a nivel hepático. A su vez se produce la inducción del CYP24 por la activación del receptor X del pregnano que acelera el catabolismo del calcitriol a ácido calcitroico (metabolito inactivo de la vitamina D).

El ácido valproico también se ha relacionado con esa disminución desde los primeros tres meses de tratamiento pero no es un inductor enzimático. La hipótesis dice que la actividad osteoclasica estaría aumentada a través de un mecanismo que llevaría a la resorción ósea. También provoca una disminución de la producción de colágeno tipo I.

En relación a los FAEs de segunda generación, no hay datos sobre la lamotrigina. La oxcarbazepina como ya hemos dicho anteriormente recoge en su ficha técnica la notificación de estos efectos aunque no se conoce el mecanismo de actuación sobre el metabolismo óseo.

La zonisamida y el topiramato están relacionados con la anhidrasa carbonica que produce un estado de acidosis metabólica y esto puede provocar la formación de cálculos renales y osteoporosis.

FAEs de última generación como el levetiracetam necesitan más estudios para poder afirmar su influencia sobre el metabolismo óseo y la disminución de la vitamina D. ⁽¹³⁾

2.5 Enfermedades asociadas al déficit de vitamina D

Raquitismo: durante el proceso de osificación endocondral se produce un tejido no mineralizado conocido como osteoide. Esta patología es un fallo de la mineralización del osteoide. Sus características principales son anomalías estructurales de los huesos largos y reblandecimiento muscular y tetania hipocalcémica.

Osteomalacia: presenta reducciones generalizadas de la densidad ósea y pseudofracturas en los huesos largos y la espina dorsal.

Osteoporosis: enfermedad degenerativa y multifactorial donde aparece el metabolismo óseo deteriorado. Se asocia a una reducción de niveles de estrógenos. ⁽¹⁴⁾

Existen otras enfermedades que también tienen relación con la hipovitaminosis D. se ha estudiado que se incrementa el riesgo de sufrir Alzheimer⁽¹⁵⁾, cáncer de próstata⁽¹⁶⁾, esquizofrenia⁽¹⁷⁾, disfunción eréctil⁽¹⁸⁾ y enfermedades del corazón⁽¹⁹⁾.

2.6 Prevención y tratamiento del déficit de vitamina D

-Requerimientos de vitamina D

En las guías más recientes editadas en 1997, la ingesta adecuada de vitamina D se ha definido en 200 U/día en adultos hasta 50 años, 400 U/día en adultos de 50 a 70 años y 600 U/día en adultos de más de 70 años. No obstante, algunos expertos creen que estas guías infravaloran las necesidades para la salud del hueso y recomiendan ingestas más elevadas, con dosis diarias de 1.000 U al día en personas mayores de 1 año.

-Papel de la radiación ultravioleta en el tratamiento del déficit de vitamina D

La exposición solar es la fuente de vitamina D más eficaz, y se precisa, aproximadamente, una exposición de 10 min de brazos y cabeza (no protegidos) 3 veces a la semana para prevenir el déficit de vitamina D. Estudios realizados tanto con luz natural como con tubos de radiación UV suspendidos del techo, realizados en centros geriátricos, o bien tras la administración de luz UV artificial, demuestran mejoría de los valores de 25(OH) D, los marcadores bioquímicos óseos y/o el riesgo de fractura. La radiación UV es potencialmente útil en casos de alteración de la absorción intestinal, como pancreatitis, fibrosis quística y enfermedad de Crohn.

-Tratamiento habitual del déficit de vitamina D

La dosis recomendada en los déficit nutricionales graves oscila entre 1.000 y 2.000 UI de vitamina D₃ al día, durante las primeras 4 a 6 semanas, o bien utilizar dosis de carga de 50.000 UI/día durante 7 días y luego continuar con dosis de mantenimiento. En la osteomalacia se precisan dosis altas durante 6-12 meses. Asimismo, se deben utilizar dosis altas de forma prolongada en pacientes con gastrectomía y malabsorción. La terapia de mantenimiento suele hacerse con vitamina D₃, aproximadamente 800 U al día, lo que puede hacerse utilizando un preparado multivitamínico. Hay que tener en cuenta que, aunque el etiquetado de estos preparados dice que contienen 400 UI, la mayoría de las compañías ponen de 1,5 a 2 veces la dosis para evitar la posible degradación que puede aparecer durante el almacenamiento, con lo que suelen contener unas 800 UI. Como la vitamina D se almacena en la grasa, se puede administrar por vía oral inyectada de forma mensual o incluso cada 6 a 12 meses.

-Preparados comerciales:

-Colecalciferol (D₃): existe preparación de 2000 UI/ml (solución de 10ml), aunque la más utilizada es con calcio 400-880 UI, dependiendo de su dosificación (1 o 2 veces al día). (Vitamina D₃ Kern Pharma®)

- Calcifediol (25-OH-D₃): en gotas (una gota=240 UI), ampollas bebibles de 0,266 mg que equivalen a 16.000 UI), y choque de 3 mg que equivalen a 180.000 UI. (Hidroferol®)

- Calcitriol: 0,25 y 0,50 µg (Rocatrol®).

INDICACIÓN	MEDICAMENTO RECOMENDADO
Raquitismo y osteomalacia carencial	Ergocalciferol y Colecalciferol
Osteomalacia por disfunción hepática Osteomalacia por anticonvulsivantes	Calcifediol
Raquitismo resistentes a vitamina D	Derivados 1 α hidroxilados
Hipoparatiroidismo	Derivados 1 α hidroxilados Calcifediol
Osteodistrofia renal	Derivados 1 α hidroxilados Calcifediol

3. OBJETIVOS

Analizar la prescripción de pacientes con un déficit de vitamina D, en un centro sociosanitario de discapacidad.

Valorar la presencia de factores de riesgo principalmente la posible relación entre el tratamiento con antiepilépticos y el déficit de vitamina D.

4. METODOLOGIA

Se realiza una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Las palabras clave utilizadas para llevar a cabo la búsqueda han sido fisiología de la vitamina D3, colecalciferol, antiepilépticos. Además, se completó la información con la búsqueda en páginas de calidad en internet (organizaciones, sociedades científicas), Google académico y diversos libros que tratan la temática de la fisiología de la vitamina D. La lista completa de las fuentes consultadas se cita en el apartado bibliografía.

En un centro sociosanitario de discapacidad de 202 camas se seleccionan los pacientes en tratamiento con calcifediol. En abril del 2017 presentaban este tratamiento un total de 12 pacientes.

Se recogen los valores de 25-OH-vitamina D en analíticas recientes.
Se analizan sus órdenes médicas buscando la presencia de antiepilépticos.
Se valoran otros factores de riesgo para el déficit de vitamina D.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se trata de un cohorte de pacientes con las siguientes características:

Sexo: 10 mujeres y 2 hombres.

Edad: la media de edad de los pacientes es 46 años con una desviación estándar de 13 años.

Los valores de edad son : 71, 50, 53, 61, 29, 48, 26, 45, 42, 54, 41, y 37.

Uno de los pacientes presentaba insuficiencia renal y se saca del análisis.

Los valores de la 25-OH-vitamina D son todos < 15 ng/ml y mayores de > 5 ng/ml.

Todos los pacientes deambulaban y tienen la exposición solar adecuada.

La dieta es la indicada según la prescripción del médico del centro.

Es una población joven, sin problemas hepáticos.

Prescripción de antiepilépticos.

De los 11 pacientes restantes, todos tienen antiepilépticos salvo dos, por tanto la prevalencia de prescripción de antiepilépticos es del 82%

El valproico es el fármaco más prescrito, seguido del topiramato, oxcarbazepina., gabapentina, carbamazepina y levetiracetam.

6. CONCLUSIÓN

Existen muchos estudios ampliamente documentados que relacionan el déficit de vitamina D y fracturas óseas especialmente en pacientes con riesgo alto de caídas y fractura de femur por osteoporosis.

Las revisiones sistemáticas parecen valorar el posible efecto preventivo de la vitamina D sobre la mortalidad y estudios avalan un posible efecto de la vitamina D en la protección contra el cáncer, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares.

En nuestro país la determinación de los niveles séricos de vitamina D solo está protocolizado en grupos con síntomas clínicos de raquitismo o osteomalacia, normalmente se solicita secundario a otras clínicas. En nuestro grupo de pacientes la causa de la determinación ha sido principalmente una clínica de anemia.

El coste de realizar estas determinaciones, es lo que hace que esta déficit pase desapercibido en muchas ocasiones y que en los últimos tiempos se esté relacionando con patologías con mucha morbilidad y muy costosos (fracturas óseas, en residencias sociosanitarias). Los antiepilépticos son un arsenal terapéutico para la epilepsia y muchas patologías psiquiátricas. El ácido valproico es junto con el carbonato de litio la primera elección de tratamiento de la bipolaridad, y antiepilépticos como el topiramato o la carbamazepina están indicados en el control de la impulsividad de muchas patologías en pacientes discapacitados. Por lo tanto a nuestro juicio, y de acuerdo con la revisión realizada en este trabajo consideramos que la inclusión de la determinación de los niveles séricos de la vitamina D en nuestro tipo de pacientes debería incluirse en las analíticas de forma habitual para tener un control más exhaustivo de esta deficiencia y poder evitar patologías y síntomas asociadas a la hipovitaminosis D, especialmente en las pacientes que tienen incluido algún fármaco antiepiléptico en su tratamiento.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Koeppen, B.M., Stanton, B.A. Berne y Levy. Fisiología. Sexta edición. Capítulo 39 pág 699-700.
2. Hall, J.E. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Décimo tercera edición. Editorial Elsevier. Capítulo 80 pág 1007-14.
3. Marazuela, M. (2005). Deficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma. Madrid. España.
4. Infac: Información farmacoterapéutica de la comarca. (2012). Vitamina D: evidencias y controversias. Volumen 20. Nº 2.
5. Maraño, E. Omonte, J. Alvarez, M.L. Serra, J.A. (2011). "Vitamina D y fracturas en el anciano" en Revista Española de Geriátría y Gerontología. Vol.46, issue 3, pag 155.
6. Clasificación ATC grupo N03A: antiepilépticos. Revisión de fichas técnicas y características del producto. Disponible en <http://www.vademecum.es/atc-N03A> y en <https://www.aemps.gob.es/>
7. OMS. Febrero 2017. Epilepsia. Centro de prensa. Nota descriptiva. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>

8. Jasmin, L. (2012). Seizures. Department of Neurosurgery at Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, and Department of Anatomy at UCSF, San Francisco, CA.

9. Herranz Fernandez, J.L Manejo de los fármacos antiepilépticos. Desventajas de los antiepilépticos genéricos. Neuropediatría. Hospital Universitario Marques de Valdecilla. Universidad de Cantabria.

10. Sandro, E. Bustamente, D. fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. Biblioteca virtual universal facilitado por la Universidad de Chile. Editorial del cardo.

11. Johannessen C. Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders: Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy. CNS Drugs. 2008; 22(1): 27-47.

12. Ros Montalbán, S. Díez Múgica, B. Casanova Alba, N. Anticonvulsivantes en la terapéutica de la impulsividad. Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Supl. 3):46-62.

13. Villegas Martinez, I. (2016). Suplementacion con vitamina D en epilepsia: estudio en pacientes con antiepilépticos clásicos y de nueva generación. Tesis doctoral. Universidad de Murcia. Facultad de medicina.

13. Delmiro Magdalena, A. (2008). “Vitamina D. Calcitriol” en AEBM XIII Jornada Interhospitalaria “Metabolismo fosfo-cálcico”. Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de bioquímica clínica.

14. Littlejohns, T.J. (2014). “Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease” en Neurology (the official journal of the American Academy of Neurology).

15. Murphy, A.B. (2014). “Vitamin D Deficiency Predicts Prostate Biopsy Outcomes” en Clinical Cancer Research. Vol. 20, issue 9.

16. Alessandra Barassi MD (2014). “Vitamin D and Erectile Dysfunction” en The Journal of Sexual Medicine. Vol.11, issue 11. Pag2792-2800.

17. Valipour, G. Saneei, P. esmaillzadeh, A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25050991>

18. Vitamin D: present and future. Varsavsky M, Alonso G, García-Martín A. Rev Clin Esp. 2014 Oct;214(7):396-402. doi: 10.1016/j.rce.2014.04.003. Epub 2014 Jun 6. English, Spanish.