

Efecto de los antiepilépticos sobre la salud ósea de las mujeres en edad reproductiva

VERÓNICA GUTIÉRREZ-VALENZUELA,^a ESTHER CASANUEVA^a

RESUMEN

La epilepsia es una condición neurológica común, que hoy en día se controla gracias a la disponibilidad de fármacos específicos. Algunos medicamentos antiepilépticos (MAE) pueden alterar el metabolismo de calcio, pero aún no se tiene claro cuál es el mecanismo implicado –lo que da lugar a una disminución en la densidad mineral ósea.

La mujer embarazada requiere especial atención respecto a la disponibilidad de calcio, ya que durante el 3er. trimestre de gestación existe una mayor demanda de éste por parte del feto, además de requerirse para formar un almacén que asegure su presencia en la etapa de lactancia.

Con base en lo anterior, surge la idea de realizar futuras investigaciones tendientes a esclarecer si la mujer epiléptica, gestante o lactante, tiene efectivamente una pérdida exacerbada de calcio y si ésta se acompaña de una disminución en la densidad mineral ósea, en comparación con una mujer gestante o lactante sana; además de analizar si el neonato de madre epiléptica tiene alteraciones en la densidad mineral ósea, debido al mismo efecto de los MAE.

De confirmarse esta hipótesis, se requerirá de una recomendación exclusiva de calcio que proteja a las mujeres epilépticas de desarrollar enfermedades (como la osteopenia y la osteoporosis) durante el climaterio.

PALABRAS GUÍA: Epilepsia, antiepilépticos, calcio, embarazo, lactancia.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad alrededor de la cual existe mucho miedo, que en la mayoría de los casos se debe a la falta de información. Esta situación en ocasiones, lleva a pensar que el paciente con epilepsia no puede llevar a cabo una

vida normal. Nada más alejado de la verdad, porque en la actualidad, y gracias a la gran disponibilidad de fármacos para controlar la epilepsia, los pacientes que la sufren pueden realizar sus actividades diarias en forma normal. Cabe mencionar que el miedo y la desinformación no son exclusivos de nuestra época ni de la población mexicana, antes al contrario, desafortunadamente se presenta con frecuencia en muchos países.¹

La epilepsia es una condición neurológica común, estudios epidemiológicos recientes indican que el riesgo que tiene una persona de tener algún desorden convulsivo, está por arriba del 11% y la prevalencia de epilepsia es de 18 por cada

^a Departamento de Nutrición, Instituto Nacional de Perinatología.

Correspondencia: Lic. Esther Casanueva
Departamento de Investigación en Nutrición, Instituto Nacional de Perinatología
Torre de Investigación, 1er. Piso, Montes Urales 800. Col. Lomas de Chapultepec,
CP 11000, México, D.F.

Recibido: 23 octubre de 2001

Aceptado: 22 de noviembre de 2001

Tabla 1
Tipo de crisis convulsivas y medicamentos frecuentemente utilizados

Tipo de crisis convulsiva	Medicamento de elección				
	FT*	CBC*	FB*	AVP*	PMD
Ausencia	+	+	-		+
Mioclónicas	+	+	+	+	
Generalizadas Atónicas	+	+	-		
Tonicoclónicas	+	+	-		+
Tónicas	+	+	-		
Parciales Simples	+	+	+	+	
Complejas	+	+	+	+	+
Secundarias generalizadas	+	+	+	+	

* MAE utilizados durante el embarazo:

FT = Fenitoína; CBC = Carbamazepina; FB = Fenobarbital; AVP = Ácido valproico; PDM = Primidona

1,000 niños de nueve años de edad. Es importante indicar que tres cuartas partes de los casos de epilepsia inician antes de la adolescencia.²

Dependiendo del tipo de crisis epiléptica, es el tipo de fármaco que se utiliza para controlar la enfermedad (Ver Tabla 1). La epilepsia ha sido tratada farmacológicamente con éxito desde hace muchos años, sin embargo, en fechas recientes han llamado la atención algunos de los efectos secundarios del consumo de antiepilépticos, como son los cambios que producen en el metabolismo normal de los nutrimentos. Cabe mencionar que a su vez, los nutrimentos pueden tener efecto sobre el metabolismo de los medicamentos; de esta manera, en algunas ocasiones el consumo de un medicamento puede llevar a supresión del apetito, alteración en la absorción de algún nutrimento, en particular aumento de la filtración renal y disfunción hepática, que pueden acelerar la tasa de destrucción de algunos metabolitos, incluidos los nutrimentos. Como resultado de estos cambios, se produce un aumento en los requerimientos nutricionales: competencia entre el nutrimento y el fármaco por antagonismo, inhibición o aumento en el metabolismo, o en el sistema de transporte.³

El calcio es uno de los nutrimentos cuyo metabolismo es alterado por el consumo de medicamentos anticonvulsivos (MAE), por lo que es conveniente

revisar algunos aspectos relacionados con el metabolismo normal de calcio.

Metabolismo de calcio

El calcio se absorbe principalmente en el duodeno, en donde prevalece un medio ácido; en consecuencia, cuando el bolo alimenticio pasa a la parte baja del aparato digestivo -en donde el contenido se torna alcalino- la absorción de calcio se reduce de manera considerable. Por lo general, sólo se absorbe de 20 a 30% de calcio ingerido, y en ocasiones sólo 10%. La absorción de calcio en el duodeno está controlada principalmente por la acción de la $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ (vitamina D). Esta hormona aumenta la captación de calcio en el borde en cepillo de las células de la mucosa intestinal, estimulando la producción de una proteína de unión de calcio. La vitamina D estimula también la actividad de diversas enzimas, como la fosfatasa alcalina intestinal.⁴ La absorción y la retención de calcio, dependen de las reservas del cuerpo. En general, cuanto mayor es la necesidad y menor el suministro por la dieta, más eficaz será la absorción.

Dentro de los mamíferos mayores, la función más obvia del calcio es estructural y mecánica. Está expresada en masa, dureza de los huesos y dientes, pero el calcio tiene otra función fundamental y es la de unir las proteínas para activar sus propiedades catalíticas y mecánicas. Una propor-



Tabla 2
Acumulación de varios componentes durante el último trimestre del embarazo

Nutrimento	Semanas de gestación				
	26-31	31-33	33-35	35-38	38-40
Agua g	410	350	320	240	220
Ac. grasos g	25	65	85	175	200
Fósforo g	2.2	2.6	2.8	3.0	3.0
Magnesio mg	130	110	120	120	80
Sodio mEq	35	25	40	40	40
Calcio g	4	5	5	5	5
Potasio mEq	19	24	26	20	20
Hierro mg	36	60	60	40	20
Cobre mg	2.1	2.4	2.0	2.0	2.0
Zinc mg	9.0	10.0	8.0	7.0	3.0

Modificado de Widdowson, de Hedird WC, Anderson TL. Nutritional requirements and methods of feeding low birth weight infants. En: Current Problems in Pediatrics, Chicago, Gluck L et al, editors 1977; 7:8.

ción significativa en el aparato regulador del metabolismo del calcio en el cuerpo, concierne a la protección de la segunda función (ejemplo: todas las actividades de la hormona paratiroidea (PHT), calcitonina y vitamina D).⁵

Necesidades de calcio

En la actualidad se carece de una forma confiable para determinar los requerimientos de calcio,* por lo que el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IMEU) ha optado por establecer ingestiones diarias sugeridas (IDS) en lugar de ingestiones diarias recomendadas (IDR). Las IDS para adultos varones y mujeres son iguales y equivalen a 1,000 mg (25 mmol Ca/día).⁶

El caso de la mujer embarazada requiere de especial atención, porque durante el tercer trimestre del embarazo el esqueleto fetal demanda mayor cantidad de calcio para asegurar su crecimiento (Tabla 2). Al inicio del segundo trimestre la absorción del calcio en la madre se incrementa para poder sustentar las demandas fetales y para almacenar el calcio necesario para una lactancia eficiente. Widdowson calculó que a partir del aporte sanguíneo materno, el feto adquiere 13

mg/hora de calcio o bien 250 a 300 mg por día.⁷ Cuando hay una ingestión deficiente de calcio el esqueleto materno se ve comprometido para cubrir las demandas de calcio que necesita el feto, y el esqueleto fetal es protegido excepto si la ingestión de calcio es demasiado baja.⁵ Debido a la presencia de estos mecanismos de adaptación ante la demanda de calcio que supone el embarazo, es que el IMEU consideró que la IDS para embarazo no difiere de la IDS de la mujer no embarazada; es decir, es de 1,000 mg (25 mmol) de calcio por día, sólo en el caso de la adolescente embarazada (14 a 18 años) se establece una IDS ligeramente superior (1,300 mg) (32.5 mmol Ca/día) de calcio por día.

La información que se tiene actualmente para determinar el requerimiento verdadero de calcio para la lactancia es inadecuada. Sin embargo, se sabe que durante la lactancia, la absorción y la retención de calcio son mejores por lo que la concentración sérica de calcio es mayor en mujeres que están lactando, que en aquellas que no lo están.^{8,9} La lactancia estimula el incremento en la absorción fraccional del calcio y el calcitrol sérico. Atkinson y West mostraron mediante una técnica de transmisión de escáner, que las mujeres que lactan movilizan aproximadamente 2% de su calcio esquelético por 100 días de lactancia.¹⁰ Sin embargo, estudios recientes muestran

* Requerimiento es la cantidad mínima de un nutrimento necesario para llevar a cabo una función.

que las mujeres que amamantaron y tienen por lo menos tres meses de haber suspendido la lactancia, tienden a recuperar su masa ósea.¹¹

A pesar de lo anterior, si la recomendación de consumo de calcio no se cubre, se puede llegar a presentar una deficiencia de este nutrimento que al término de los años reproductivos (cuando se deja de contar con la protección que brindan los estrógenos) se expresa como osteoporosis en los casos graves u osteopenia en los casos leves. Es importante hacer notar que la densidad mineral ósea está influenciada por factores genéticos, hormonales y exógenos (como fumar o tener discapacidades físicas, o un deficiente aporte de calcio), por lo que la pérdida puede ser multifactorial y no únicamente por el consumo de ciertos medicamentos.

La enfermedad metabólica del hueso es un tema de salud que le concierne a todas las mujeres, pero más aún a las que padecen epilepsia, debido a que se sabe que algunos MAE interfieren con el calcio, sin aún estar claro en qué punto es donde se ve comprometida la acción de este nutrimento. Como ya se ha mencionado, tres cuartas partes de los casos de epilepsia inician antes de la adolescencia, por lo tanto, es probable que las mujeres lleguen a la etapa reproductiva ingiriendo MAE para su control. Lo anterior no significa que el embarazo se encuentre contraindicado en las mujeres con epilepsia, siempre y cuando éstas se encuentren bajo cuidado médico y nutricio, y posean suficiente información para su autocuidado.⁶

Por otra parte, se ha informado que la frecuencia de osteoporosis es más común entre los pacientes que se han expuesto a los MAE, tales como el ácido valproico (AVP), la carbamazepina (CBC), la fenitoína (FT) y fenobarbital (FBT). Lo anterior es particularmente importante porque se sabe que 7% en la reducción de la densidad mineral ósea en adultos sanos, se asocia con un incremento del 50% en fracturas osteoporóticas.¹³

¿Cuál es el mecanismo por medio del cual los anticonvulsivos interfieren con el calcio?

Aún no se tiene claro el mecanismo mediante el cual los medicamentos para controlar la epilepsia

interfieren con el calcio. Diversos autores han propuesto distintas teorías, pero en ningún caso se cuenta con la suficiente evidencia como para aceptar o rechazar las hipótesis propuestas (Ver Tabla 3).

Estas teorías no mencionan a un tipo de MAE específico, sino que plantean mecanismos comunes a todos los MAE. Sin embargo, estudios como el de Sato et al.¹² han demostrado -sin describir el mecanismo de la pérdida de calcio- que existen MAE que incrementan más la pérdida de densidad mineral ósea, como el AVP y la FT. Ellos estudiaron adultos con epilepsia que habían tomado MAE por tiempo prolongado. Los resultados indicaron que 14% (12% en hombres y 16% en mujeres) que tomaban AVP y 13% (12% en hombres y 15% en mujeres) que toman FT, tenían una reducción de la densidad ósea. Cabe mencionar que de los pacientes que tomaban AVP, 15 (37%) presentaban osteopenia y nueve (23%) presentaban una densidad mineral ósea que sugería osteoporosis. Las concentraciones séricas de calcio eran significativamente mayores en pacientes que toman AVP, que en los que tomaban FT, o en los grupos control. La conclusión de este estudio fue que las personas que utilizan una terapia de AVP, por tiempo prolongado, incrementan la resorción del hueso conduciendo a una disminución de la densidad mineral ósea.¹²

En otro estudio, Sheth y colaboradores han mostrado en niños que el uso de valproato o ácido valproico también se asocia con una reducción de la densidad ósea. Estos autores, a diferencia de los anteriores, toman en cuenta la variable tiempo de consumo de los anticonvulsivos, pero como el número de la muestra fue limitado no fue posible alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Dentro de este estudio se propone que los anticonvulsivos, como el ácido valproico, pueden causar una disfunción tubular con un incremento en la pérdida urinaria de calcio y fósforo.¹³

Un estudio realizado en Brasil con hombres adultos que padecían epilepsia, concluyó que la densidad mineral ósea y las concentraciones séricas de vitamina D eran normales en los pacientes. A pesar de ello, se recomendó que estas personas aumentaran su ingestión de vitamina D de manera



Tabla 3
Estudios que han evaluado el efecto de MAE sobre la nutrición en calcio

Autor	N	Tratamiento	Edades	Método	Efecto
Richens A, ¹⁹ 1970	75 hombres 85 mujeres	Terapia combinada con fenitoína (FT), fenobarbital (FB), pimidona (PnD)	16-70 años (media 36)	- Calcio sérico - Niveles de fósforo	La hipocalcemia fue relacionada con altas dosis de anticonvulsivos.
Tjellesen L, ²⁰ 1983	30 adultos	CBZ	20 - 68 (media 40)	- Absorsimetría de fotón simple -DEXA - Calcio sérico - Absorción intestinal	No hubo efectos secundarios en la densidad mineral ósea por parte de la carbamazepina
Sheth R et al ¹³ 1995	27 niños sanos 26 niños con epilepsia	CBZ (n = 13) AVP (n = 13)	8 – 20 (media 13.4)	DEXA	La monoterapia con valproato reduce significativamente la densidad mineral ósea, mas no se ve influencia con carbamazepina
Filardi et al ²¹ 2000	69 hombres epilépticos	combinación de MAE	37.6 ± 10.9	- Niveles séricos de calcio - Calcio ionizado - Fosfatasa alcalina -DEXA -PTH	No hubo asociaciones en las alteraciones en la densidad mineral ósea
Sato et al ¹² 2001	80 adultos epilépticos	AVP (n = 40) FT (n = 40)		Valores t-z	La monoterapia con valproato reduce significativamente la densidad mineral ósea

preventiva, debido a que de acuerdo con estos autores el FB, la FT, el PMD y la CBC, inducen la producción de enzimas hepáticas que incrementan el catabolismo de la vitamina D, acelerando la catálisis de las formas activas (25- hidroxicalciferol y 1,25 – dihidroxicolecalciferol) causando una reducción en las reservas de la vitamina.¹⁴ Vale la pena mencionar que algunos MAE, como la FT, disminuyen la concentración de albúmina necesaria para el metabolismo de calcio y que la osteomalacia, producida por este medicamento, no responde a la administración de vitamina D.

En una revisión crítica, Zahan y colaboradores¹⁵ asocian los desórdenes del metabolismo del hueso con los MAE, a través de tres mecanismos básicos: primero, proponen que los medicamentos anticonvulsivos inducen la síntesis de enzimas hepáticas que incrementan el metabolismo de vitamina D, inactivando sus metabolitos; segundo, postulan que algunos de los MAE interfieren con la absorción intestinal del calcio; tercero, sugieren que los anti-convulsivos tienen un efecto directo en las células de los huesos mediante la inhibición de la respuesta celular a la hormona paratiroidea.

Los estudios que se basan en estos planteamientos se han realizado con muestras muy pequeñas, sin controles adecuados, además en la mayoría de los casos carecieron de un control eficiente de la dieta y la actividad física de los pacientes, o bien se careció de medidas adecuadas para evaluar la salud del hueso, por lo que deben ser tomados con reserva.¹⁵ Más aún, es importante destacar que ninguno de los estudios referidos fue realizado en mujeres epilépticas embarazadas o que se encontraran en periodo de lactancia.

Si se considera la información antes planteada, con respecto a la influencia que tienen los MAE en el metabolismo del calcio, es importante hacer notar que la epilepsia tiene implicaciones especiales en la salud de la mujer embarazada y lactante, debido al riesgo de presentar *Status epilepticus* por la suspensión de el o los medicamentos.

Se reconoce que la mayoría de las mujeres con epilepsia tiene hijos sanos y normales, pero sus embarazos son considerados de alto riesgo por los potenciales efectos adversos de la enfermedad sobre el producto. Los riesgos pueden implicar para la madre la presencia de una crisis convulsiva o la posibilidad de accidente que pueda tener en

caso de crisis no convulsivas y el potencial efecto teratogénico de los MAE. Por lo que estas mujeres requieren de un plan más extenso de cuidado, incluyendo el neurológico y preconcepcional; y aún más, si hay presencia de crisis convulsivas y alteraciones en el metabolismo de los MAE.¹⁶⁻¹⁸ Sin embargo, en estos esquemas no se plantea la necesidad de evaluar específicamente el metabolismo de calcio, o la densidad mineral ósea de estas mujeres.

NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

Con base en lo mencionado, es indispensable hacer estudios con mujeres epilépticas embarazadas y lactantes para poder determinar si:

1. Tienen una pérdida exacerbada de calcio debido al consumo crónico de MAE.
2. La pérdida de calcio se acompaña de una disminución en la densidad mineral ósea.
3. Se requiere una recomendación exclusiva de calcio que proteja a las mujeres en un futuro de desarrollar enfermedades como la osteopenia y la osteoporosis en el climaterio.
4. El neonato de madre epiléptica tiene alteraciones en su densidad mineral ósea.

ABSTRACT

Epilepsy is a common neurologic condition that is successfully controlled by specific drugs. These drugs may alter calcium metabolism but it is still not well known how, could be related to an decreased mineral bone density.

Pregnant women require special attention in relation to calcium in the third trimester due to an increased calcium requirement by the fetus and by the need of preparing themselves for a successful lactation process.

In relation to all the information found in the literature associating anticonvulsivant consumption and calcium turnover it would be of great importance to study if pregnant or lactating epileptic women really have an exacerbated calcium loss and if this is followed by an irreversible decreased mineral bone density compared with healthy pregnant or lactating women or if the newborn of and epileptic mother have mineral bone density alterations due to anticonvulsivant drug effect.

If all the above is true, women with epilepsy will require a specific calcium recommendation to protect them of developing osteopenia or osteoporosis during their climacteric days.

KEY WORDS: Epilepsy, antiepileptic drug, calcium, pregnancy, lactancy.



REFERENCIAS

1. Ibarra J, Córdova S, Fernández M. Epilepsia y embarazo. *Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría* 1992; 32: 59-68.
2. Donnadieu F. Generalidades y clasificación de la epilepsia. En: Feria Velasco A, Martínez de Muñoz D, Rubio Donnadieu F, editores. *Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario*. Trillas México 1986; 19-27.
3. Pérez-Lizaur A. Plan alimentario para el individuo sano y el individuo enfermo. En: *Nutriología Médica*. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur A, Arroyo P (eds). 2ª edición, México, DF: Ed. Panamericana; 2001. p. 538-40.
4. Dorice M. Czajka-Narins. Minerales. En: Mahan, Arlin (ed). *Nutrición y dietoterapia de Krause*, 8va. edición México, Editorial Interamericana; 1995. p. 112-5.
5. Weaver C, Heaney R. Calcium. En: Shills M, Olson J, Shike M, Ross C (eds). *Modern Nutrition in Health and disease* 9ª edición, 1998. p. 141-55.
6. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997: 121-3.
7. Worthington Roberts B. Mineral needs during pregnancy. En: Worthington- Roberts B, Williams R. *Nutrition in pregnancy and lactation*, 6ª edición, Washington. Editorial Brown and Benchmark; 1993. p. 173-6.
8. Lawrence R. Breastfeeding, 5ª edition, St Louis, Missouri: Editorial Mosby; 1994. p. 447-9.
9. Hendrson PH, Sowers MF, Kutzko KE, Jannausch ML. Bone mineral density in grand multiparous women with extended lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1371-7.
10. Atkinson PJ, West RR. Loss of skeletal calcium in lactating women. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth* 1970; 77: 555.
11. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van-Loan MD, Cann CE. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 693-701.
12. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K. Decreased bone mass an increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 445.
13. Sheth R, Wesolowski C, Jacob J, Penny S, Hobbs G, Riggs J, Bodensteiner B. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Ped* 1995; 127: 256-61.
14. Dent CE, Richens FRS, Rowe DJF, Stamp TCB. Osteomalacia with long term anticonvulsant therapy in epilepsy. *BMJ* 1970; 4: 69-72.
15. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy. A review of the literature. *Neurology* 1998; 51: 949-56.
16. Yerby MS. Special consideration for women with epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (8Pt2): 159-70.
17. Laskowska M, Leszczynska-Gorzela B, Leszczuk J. Pregnancy in women with epilepsy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 99-102.
18. Rochester JA, Kirchner JT. Epilepsy in pregnancy. *Am Fam Physician* 1997; 15: 56: 1631-6.
19. Richens A. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *BMJ* 1970; 4: 73-6.
20. Tjellesen L, Nilas L, Christiansen C. Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 13-9.
21. Filardi S, Guerreiro C, Magaña LA, Marqués JF. Bone mineral density, vitamin D and anti-convulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58(3-A): 616-20.