

EFFECTO DE LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS EN EL METABOLISMO DE LA VITAMINA D Y SU IMPACTO NEGATIVO RELACIONADO AL DÉFICIT

EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN THE METABOLISM OF VITAMIN D AND ITS NEGATIVE IMPACT RELATED TO THE DEFICIT

JUAN JOSÉ RAMIREZ, M.D.¹, CHRISTIAN ANDRÉS ROJAS, M.D.²

RESUMEN

Conociendo que la alteración en el metabolismo de la vitamina D ha ido creciendo en importancia generando un problema de salud pública y que cada vez es más frecuente las etiologías relacionadas al déficit hormonal y sus consecuencias a largo plazo, se hace necesario realizar una descripción detallada que incluye desde las bases moleculares del metabolismo de la vitamina D resaltando especial atención en la participación de la familia de enzimas que llevan a cabo su metabolismo perteneciendo al citocromo P450, así como la descripción de las vías metabólicas, la interacción con el receptor específico, las acciones genómicas y no genómicas de la vitamina D y describir sus resultados en el metabolismo óseo y las acciones extra esqueléticas. Por último describir el modelo por el que los medicamentos especialmente los antiepilépticos (AED) en su modo de acción directo sobre las enzimas citocromo P450 influyen de forma negativa sobre los niveles de la vitamina D y en el metabolismo óseo y de esta manera extrapolar los conceptos a la práctica clínica identificando los pacientes con riesgo de hipovitaminosis D para que el clínico tenga la posibilidad de identificar pacientes que usan AED de forma crónica y establecer el riesgo para llevar a cabo una conducta terapéutica acorde. Es necesario tener presente que en la actualidad no hay un protocolo clínico universal sobre el seguimiento de estos pacientes incluso con la mejoría en el acceso a recursos diagnósticos.

Palabras clave: Déficit de vitamina D, Vitamina D, Enzimas de citocromo P450, VDR: receptor de vitamina D, Fármacos antiepilépticos, Osteopatía por antiepilépticos

SUMMARY

Actually it is known that the alteration in the metabolism of vitamin D has been growing in importance becoming a public health issue and it is increasingly common the etiologies related to hormone deficiency and its consequences in the long term, for this reason it is necessary to conduct a detailed description ranging from the molecular basis of metabolism of vitamin D giving special attention to the participation of the family enzymes that carry out its metabolism belonging to the cytochrome P450, as well as the description of the metabolic pathways, interaction with the specific receptor, the genomic and non-genomic actions of vitamin D and describe its effects in bone metabolism and extra-skeletal role. Later it is described the model by which medications and especially antiepileptic drugs (AED) affect directly the cytochrome P450 enzymes and have a negative effect on the levels of vitamin D, bone metabolism and thus extrapolate this concepts to the clinical practice and help the clinician to identify patients at risk of vitamin D deficiency and establish the risk to carry out a consistent therapeutic approach. It should be remembered that at the present time there isn't a universal protocol about the clinical monitoring of these patients even with the improvement in access to diagnostic resources.

Key words: Deficiency of vitamin D, Vitamin D, Cytochrome P450 enzymes, VDR: Vitamin D receptor, Antiepileptic drugs, Osteopathy anticonvulsant

INTRODUCCIÓN

La asociación de vitamina D, anticonvulsivantes y alteraciones en la salud ósea se reconoce desde 1968¹ y es particularmente relevante en la niñez dado que este es el periodo de mayor mineralización ósea. Los niños y adolescentes tratados con medicamentos antiepilépticos presentan alteraciones en el metabolismo óseo, siendo importantes factores de riesgo asociados la politerapia anticonvulsivante, el

¹MD. Pediatra. Fellow de Endocrinología Infantil de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

²MD. Pediatra. Fellow de Neurología Infantil. Profesor. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

uso de medicamentos inductores enzimáticos y la duración de la terapia², incrementando de esta manera de 2-3 veces el riesgo de fracturas³. Se ha postulado que tal efecto es secundario a los antiepilépticos y la dieta cetogénica, existiendo adicionalmente factores de confusión asociados como la inmovilidad, desnutrición y obesidad. Los mecanismos involucrados en la alteración del metabolismo óseo en estos pacientes están relacionados con múltiples factores endógenos y exógenos⁴.

Existe disparidad significativa entre los clínicos, solo el 41 % de los neurólogos infantiles realiza tamizaje del estatus de vitamina D y salud ósea en los pacientes con epilepsia y sólo el 9% formula rutinariamente profilaxis con vitamina D⁵. Las guías existentes son inconsistentes acerca de este tema. La sociedad internacional de densitometría clínica no ha especificado la epilepsia infantil como indicación de medición de densitometría ósea en su declaración de recomendaciones estándares⁶.

Una revisión de Cochrane en el 2005, no encontró evidencia suficiente que soporte el uso rutinario de vitaminas en el paciente epiléptico⁷. La Academia Americana de Pediatría ha recomendado que todos los niños deben recibir 400 UI de vitamina D como suplemento hasta la adolescencia, pero no realiza ninguna recomendación específica de las dosis en los pacientes pediátricos con tratamiento antiepiléptico⁸.

Una revisión reciente de la literatura respecto a la densidad mineral ósea de los pacientes pediátricos con epilepsia encontró 14 estudios de cohortes comparando la densidad mineral ósea y/o la bioquímica ósea en niños tratados con antiepilépticos frente a controles sanos, de estos 7 estudios reportan diferencias significativas, 4 no encontraron diferencias y 3 estudios no hacen referencia sobre la significancia estadística de las diferencias entre los grupos, la prevalencia de déficit de vitamina D en el grupo de pacientes tratados con antiepilépticos varía desde 25 a 75%⁹. Existe una gran variación en los estudios respecto al control de las variables de confusión.

En lo que se refiere al tratamiento suplementario con vitamina D existen algunos estudios, sin embargo solo un ensayo clínico aleatorizado¹⁰, el cual tuvo limitaciones importantes en términos de la duración de la terapia con vitamina D y falta de control de la dieta/ejercicio; este estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre dosis de vitamina

D altas (2000 UI/día) o bajas (400 UI/día) después de 1 año de tratamiento en relación con la mineralización ósea en la población pediátrica estudiada. Este es un mejor resultado respecto a los pacientes con tratamiento antiepiléptico sin suplementación de vitamina D en quienes se ha demostrado que la densidad mineral ósea disminuye con el tiempo^{11,12}.

La mayoría de los estudios de marcadores de densidad mineral ósea en niños con epilepsia han encontrado diferencias significativas en los marcadores de densidad mineral ósea. Sin embargo la mayoría de estos estudios pueden estar sesgados por muestras pequeñas que no permiten la comparación entre antiepilépticos específicos o entre diferentes síndromes epilépticos.

Los estudios con terapia suplementaria de vitamina D en niños con epilepsia han mostrado limitaciones por la falta de estratificación respecto a factores que potencialmente influyen en la salud ósea como comorbilidades, nutrición, obesidad y movilidad.

LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D COMO PROBLEMA GLOBAL

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D es más alta de lo que se ha considerado y hasta en el trópico en donde hay mejor exposición solar también se ha convertido en una epidemia y un problema latente de salud pública porque además en países como Colombia se carece de datos estadísticos claros sobre la real magnitud del problema pese a resaltar la presencia de los múltiples factores en contra de unos adecuados niveles de vitamina D como la exposición solar inadecuada, insuficiente ingesta de vitamina D relacionada al bajo nivel socioeconómico de la población, color oscuro de la piel, poca actividad al aire libre, sedentarismo, obesidad, uso de medicamentos que alteran el metabolismo y lactancia materna sin suplementación.

La deficiencia de vitamina D es común en los niños, con una prevalencia estimada de 9% en niños americanos en edades entre 1-21 años (vitamina D menos de 15 ng/mL)¹³. En otros reportes bibliográficos se documentan datos estadísticos del déficit de vitamina D; hasta el 30% al 50% de los niños y adultos en Estados Unidos, Canadá, México, Europa y Australia son deficientes de vitamina D¹⁴.

En relación a los datos que aporta el NHANES 2005-2006 (National Health and Nutrition Examination Survey), en Estados Unidos hay una prevalencia global en adultos del 41,6% de deficiencia de vitamina D, con mayor proporción en las personas de raza negra e hispanos. En los niños de Estados Unidos, estudiados en el NHANES 2001-2004, se estableció una prevalencia del 9% de deficiencia de vitamina D y 61% de insuficiencia¹⁵.

En la población general colombiana no se dispone a la fecha de la prevalencia de hipovitaminosis D y menos se sabe sobre el impacto de este problema subclínico y sus consecuencias a largo plazo, pero se considera que los datos obtenidos de los otros estudios pueden ser adjudicados a esta población y de ahí se considera que este país tiene una prevalencia resaltable de déficit de vitamina D.

Aunque se han generado controversias sobre cuáles deberían ser los niveles óptimos plasmáticos, Holick y colaboradores determinaron unos valores que hasta la fecha son los más aceptados. Definen como deficiencia de vitamina D a los niveles plasmáticos de 25, OH vitamina D3 inferiores a 20 ng/ml; y los niveles entre 20 y 30 ng/ml son considerados como insuficiencia.

Los niveles óptimos no asociados a estados patológicos a largo plazo son los mayores de 30 ng/ml. Y hay un rango de normalidad amplio, llegando a los valores de toxicidad por encima de 150 ng/ml¹⁶.

MÁS ALLÁ DE SUS FUNCIONES ESQUELÉTICAS

El metabolito biológicamente activo de la vitamina D es el 1,25, dihidroxivitamina D3 [1,25,(OH)2D3] y su efecto radica en el control del metabolismo esquelético a través de una adecuada interacción de los niveles plasmáticos de calcio / fósforo y en las múltiples funciones extraesqueléticas las cuales le aportan un perfil hormonal.

La vitamina D ha pasado de ser solo una vitamina, a ser una importante prohormona con múltiples efectos en diferentes tipos de tejidos y en diversos procesos fisiológicos. Los más destacadas incluyen secreción de la insulina y su sensibilidad en tejidos periféricos, función endotelial, regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, modulación de presión arterial, control del ciclo celular y apoptosis, papel

protagónico en reducción del riesgo de neoplasias, autotolerancia inmunológica, y efectividad de la acción del sistema inmune ante las infecciones, además de otros efectos que faltan por describirse¹⁷. Por ende es importante resaltar que la deficiencia de esta hormona no solo se ve reflejada en la presencia de raquitismo y osteomalacia sino también con el aumento del riesgo de enfermedades crónicas y de alto costo como la diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedades cardiovasculares que incluye hipertensión arterial refractaria al tratamiento, enfermedad cardioembólica de inicio temprano, cardiopatía isquémica, aterosclerosis, todo tipo de patologías oncológicas, infecciosas y autoinmunes.

BASES MOLECULARES DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D3 (colecalfiferol) se obtiene de dos fuentes principales; la dieta que aporta un 10% a través de productos fortificados y aceites de pescado y de la producción endógena por conversión del 7 – Dehidrocolesterol ante la exposición solar a los rayos UVB (290-315 nm) a previtamina D3 la cual presenta un proceso de isomerización térmica no enzimática (Sylvia Christakos, 2011).

La vitamina D2 (ergocalciferol) se obtiene del precursor ergosterol que se obtiene de plantas y hongos. La vitamina D más que una vitamina, es una prohormona, cuya configuración molecular es similar a la de los esteroides clásicos (cortisol, aldosterona, estradiol), al poseer la estructura básica del anillo ciclopentanoperhidrofenantreno¹⁹.

Inicialmente la vitamina D es transportada por la proteína plasmática de unión a la vitamina D (DBP) hasta el hígado, donde presenta la *primera hidroxilación* en el carbono 25, proceso que es llevado a cabo por las enzimas pertenecientes a la super familia citocromo P450. Éstas son proteínas de 500 aminoácidos que cumplen un papel fundamental en el metabolismo de la vitamina D. Contienen en su estructura un grupo hemo y su nombre se deriva a que absorben luz a 450 nm en estado de reducción.

Este tipo de enzimas recibe electrones del estado reducido de Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y realiza sus funciones catalíticas a través de átomos de hierro. Tienen una amplia distribución celular en retículo endoplásmico y mitocondria²⁰. Las que más participan en los procesos de hidroxilación son

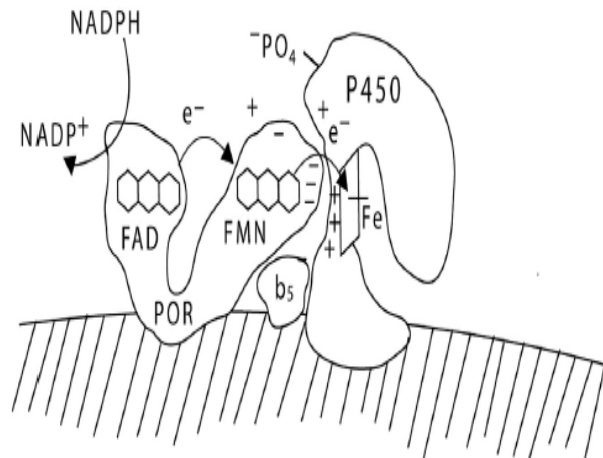


Figura 1. Diseño esquemático de la estructura de las enzimas CYP450

Tomado de Walter L. Miller The Syndrome of 17,20 Lyase Deficiency. J Clin Metab, January 2012, 97(1):59–67

CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 y CYP2J3, que favorecen la función de 25-hidroxisilasa. De todas estas enzimas mencionadas, la CYP2R1 es la clave central para un adecuado metabolismo²¹.

La 25-hidroxivitamina D3 (hidroxicolecalciferol) es la principal forma circulante de vitamina D3 y es útil como indicador de los niveles de esta vitamina. La 25-hidroxivitamina D3 es transportada por la DBP hacia el riñón, en donde se realiza la *segunda hidroxilación* a través de la enzima mitocondrial 1 α -hidroxilasa (en el carbono 1 del anillo A) en el túbulo proximal para completar su proceso de activación en el túbulo proximal y convertirse en la forma activa con función hormonal (1,25-dihidroxivitamina D3) que es la que ejerce los efectos genómicos (respuesta tardía) y no genómicos (respuesta rápida). La enzima 1 α -hidroxilasa se encontró inicialmente en las células de los túbulos renales proximales, pero en los últimos reportes bibliográficos se ha demostrado que también se expresa en otros sitios como placenta, células monomacrofágicas, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, epidermis, células β pancreáticas y células paratiroides¹⁶. De lo anterior se comprende todos sus efectos no relacionados con el metabolismo del fósforo y calcio y su papel en el control de otros sistemas mencionados previamente asociado además también a la amplia distribución del receptor de vitamina D (VDR).

El riñón es determinante en la regulación de las acciones de la vitamina D al generar el metabolito inactivo 24,25-dihidroxivitamina D3 a través de la enzima 24

hidroxilasa, la cual limita la cantidad de 1,25-dihidroxivitamina D3 en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxivitamina D3 y luego a ácido calcitrico (forma inactiva). También puede hidroxilar la 25-hidroxivitamina D3 para formar 24,25-dihidroxivitamina D3, con lo que se disminuye la cantidad de 25-hidroxivitamina D3 disponible para 1 α -hidroxilación¹⁷.

ENZIMAS INVOLUCRADAS EN LOS PASOS DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D

El complejo enzimático del citocromo P450 (CYP450) es fundamental en los procesos de inducción de metabolitos activos e inactivos durante las etapas de hidroxilación de la vitamina D y su conocimiento es fundamental para la comprensión de los eventos patológicos que alteran la función de estas enzimas y los niveles de las formas activas de la hormona.

Es conocido que la familia CYP450 participa de forma activa en la farmacocinética de una lista amplia de medicamentos dentro de los que se incluyen los medicamentos antiepilépticos de todas las generaciones que inducen la función de la CYP450 y esto se refleja a grandes rasgos en un metabolismo más acelerado de la vitamina D generando reducción de los niveles séricos de la 25, OH vitamina D3 y favoreciendo la inducción de enzimas que inactivan la vitamina D. La “cascada” del metabolismo de la Vitamina D está regida por el arsenal enzimático de la familia CYP450 dirigiendo la activación de

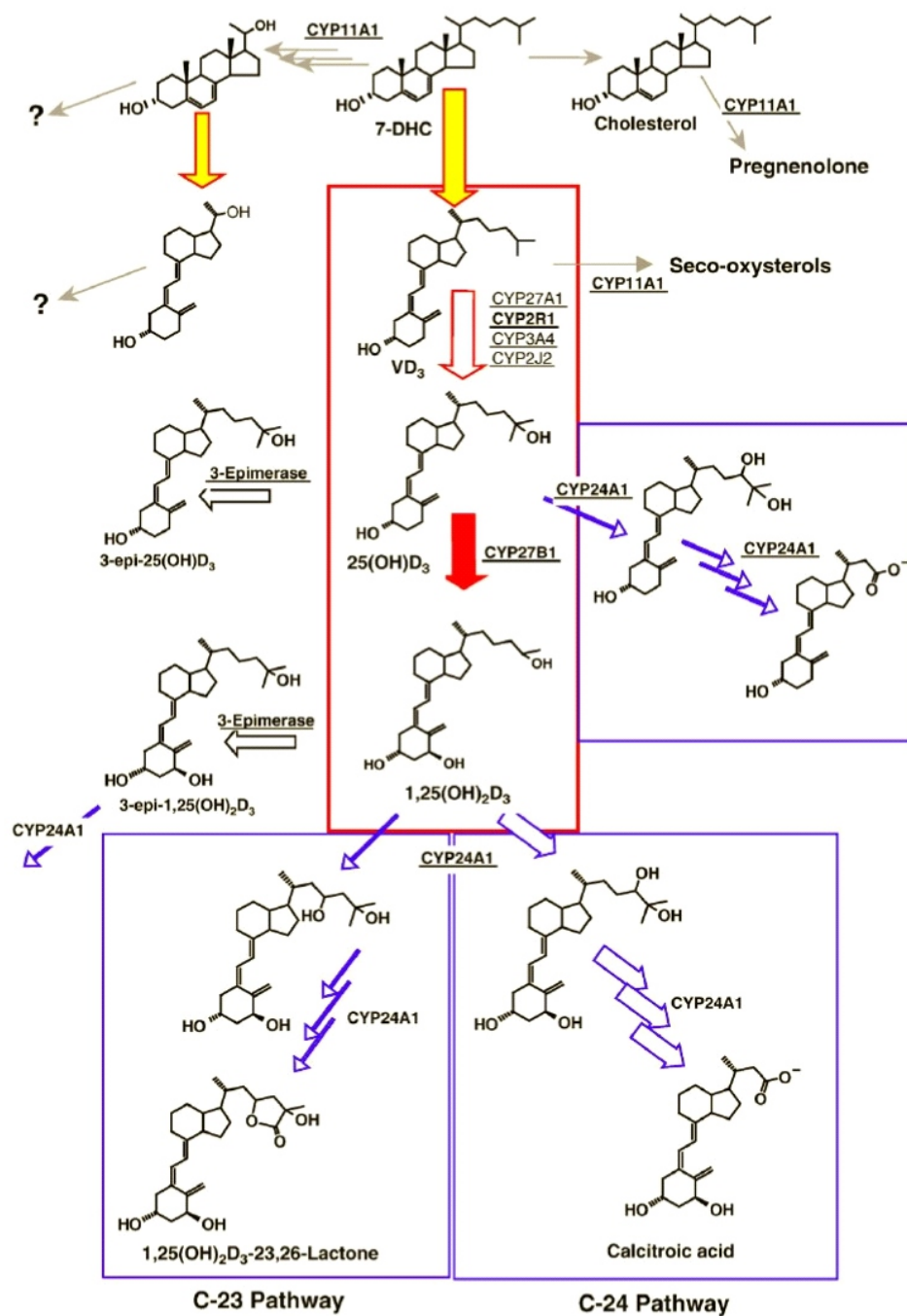


Figura 2. Vías del metabolismo de la vitamina D y la participación de las enzimas CYP450. Tomado de Inge Schuster. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta* 1814 (2011) 186–199

precursores inactivos y la degradación de metabolitos activos (ver figura 2). La activación de precursores (vitamina D₃ y D₂) se realiza en dos procesos de hidroxilación los cuales en forma resumida se llevan a cabo en casi todos los tejidos corporales.

La primera activación. 25 hidroxilación. Diferentes isoformas de la CYP450 tiene actividad 25-hidroxilasa. Hasta este momento se han descrito 4 enzimas involucradas y son la CYP27A1 mitocondrial, las formas microsomaes CYP2R1, CYP2J2 y CYP3A4. De estas, la CYP2R1 es la que ha demostrado mayor actividad in vivo debido a que es la que demuestra mayor afinidad por la vitamina D (en términos de *K_m*: 0,45 y 0,67 μM para vitamina D₃ y D₂ respectivamente) y mayor especificidad por la vitamina D²². Además porque defectos genéticos de la CYP2R1 causa una forma hereditaria de raquitismo refractario al tratamiento²³. Las otras 3 formas enzimáticas también contribuyen en su función de acuerdo a los niveles de expresión en los diferentes tejidos.

Una búsqueda sistemática en *Amazonia!* (T. Le Carrou, S. Assou, S. Tondeur, L. Lhermitte, N. Lamb, T. Reme, V. Pantesco, S. Hamamah, B. Klein, J. De Vos, Amazonia!: An Online Resource to Google and Visualize Public Human whole Genome Expression Data. Open Bioinform. J. 4 (2010) 5–10, <http://amazonia.transcriptome.eu/assessed>. April 11, 2010) que es una página web basada en la expresión

genética humana, reveló la presencia del CYP2R1 de amplia distribución tisular con niveles pico en testículo.

La CYP27A1 tiene alta expresión en hígado, donde su principal función es la oxidación de la cadena lateral de los esteroides para producir ácidos biliares. La CYP2J2 se encuentra de forma importante en hígado, miocardio, placenta, sistema nervioso central. La CYP3A4 también tiene una distribución global pero principalmente en hígado. Los niveles tisulares de las hidroxilasas son moduladas por agentes que inducen o suprimen la expresión dependiendo del tejido. (Ver tabla 1).

Las isoformas CYP2J2 y CYP3A4 ejercen su actividad preferentemente sobre el metabolito de vitamina D₂. La CYP2J2 es imprescindible en la síntesis de ácido epoxyeicosatrenóico y la CYP3A4 es fundamental en el metabolismo de los medicamentos²⁴.

La segunda activación. 1 alfa hidroxilación. Este proceso es llevado a cabo por una única enzima que es la mitocondrial CYP27B1 en donde su principal sitio de actividad es en riñón. Las mutaciones que inactivan el gen de CYP27B1 causan raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, una enfermedad autosómica recesiva que responde adecuadamente a la administración de 1α,25(OH)₂D²⁵. Con la formación del 1,25(OH)₂ vitamina D se logran las funciones

Tabla 1. Enzimas CYP450 con actividad de 25 hidroxilasa y genes relacionados

Human P450s with vitamin D 25-hydroxylase activity.

CYP	Major tissues [36]	Major substrates	Enzyme activity			mRNA expression
			Substrate	<i>K_M</i> [μM]	mol/min.mol P450	
CYP2R1	Testes, skin, almost ubiquitous	D ₃ , D ₂ 1α(OH)D	D ₃	0.45 (0.16)	1.20 (0.05)	↓ 1,25D, Efz, PB [39]
			D ₂	0.67 (0.12)	0.84 (0.09)	
CYP27A1	Liver, intestine	Cholesterol D ₃	D ₃	3.2 (0.5)	0.2 (0.03)	↑ RIF [41]
			D ₂	-	0.033 (0.004)	
CYP2J2	Liver, heart (muscle), placenta, brain	Arachidonic acid, drugs	D ₃	7.7 (1.2)	0.09 (0.01)	↓ 1,25D, Efz, PB [39]
			D ₂	2.0 (0.3)	0.16 (0.3)	
			1αD ₃	4.4 (0.7)	2.2 (1.0)	
CYP3A4	Liver, intestine	Drugs, steroids (D ₂ , 1αD ₂)	1αD ₃	9.7 (2.2)	0.145 (0.01)	↑ PB, RIF, RIF [40]
			1αD ₂	4.0 (0.7)	1.33 (0.08)	
			D ₃	-	nd	
			D ₂	-	1.58 (0.25)	

Substrates: D₃ = vitamin D₃, D₂ = vitamin D₂, 1αD₃ = 1α(OH)D₃, 1αD₂ = 1α(OH)D₂. mRNA expression of P450 is upregulated (↑) or suppressed (↓) by: Efz = Efavirenz (antiretroviral drug), PB = phenobarbital, PRO = prochloraz, RIF = rifampicin, BUT = butylated hydroxyanisole. nd = not detected.

Tomado de Inge Schuster. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta* 1814 (2011) 186–199

endocrinas en la homeostasis del calcio, fósforo y metabolismo óseo. Los sitios de expresión extra renal de la CYP27B1 (tracto gastrointestinal, páncreas, epidermis, paratiroides, sistema nervioso central, endotelio, tejido adiposo y placenta) favorecen la actividad autocrina y paracrina de la hormona²⁶.

La regulación de la expresión de la CYP27B1 es tisular dependiente y es dirigida por la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25, OH vitamina D. En riñón ante la presencia de hipocalcemia la PTH estimula la expresión de la CYP27B1; mientras que la 1,25, OH vitamina D ejerce el efecto contrario. Los mecanismos de esta regulación se deben a procesos de metilación inducidos por vitamina D en el promotor del gen del CYP27B1 y la inhibición de la metilación dependiente de PTH.

En caso contrario, la regulación de la CYP27B1 en tejidos diferentes al riñón no depende de PTH ni de la 1,25 OH vitamina D. Por ejemplo en epitelio respiratorio hay altos niveles de actividad de esta enzima que le confieren actividad antimicrobiana al favorecer la expresión del gen del péptido de la catelicidina y del correceptor Toll like en los linfocitos Cd14.

En epidermis hay expresión continua favoreciendo protección contra noxas ambientales. También en macrófagos, la CYP27B1 regula la producción de Interferón Gamma para el control de enfermedades infecciosas²⁶.

Metabolismo e inactivación de la vitamina D. La forma activa de la vitamina D tiene un tiempo corto de acción y esto se debe a que el mismo metabolito auto induce su inactivación a través de la expresión de la CYP24A1. Esta enzima es responsable de llevar a cabo los procesos metabólicos produciendo una alta gama de productos con aumento de la polaridad que genera pérdida de la actividad hormonal. El rol fisiológico de la CYP24A1 quedó demostrado en un modelo de ratones *knockout* para CYP24A1, los cuales morían por presentar hipercalcemia severa y osificación intramembranosa por tener un aclaramiento deficiente y retardado de la 1,25 OH vitamina D^{27,28}.

Propiedades enzimáticas de la CYP24A1. Es una enzima localizada en la membrana mitocondrial interna, distribuida en bajos niveles en muchos tejidos, pero responde rápidamente a los niveles de vitamina D activa, activándose de manera global en casi todos los

tejidos, excepto en hígado donde característicamente no hay actividad de esta enzima.

El 1,25, OH vitamina D no participa de manera exclusiva en la activación enzimática, porque también se ha demostrado CYP24A1 activada por ácido litocicoico, ácidos retinoicos, ligandos del receptor PRX y tratamientos prolongados con diferentes grupos de medicamentos (antimicrobianos, antituberculosos, anticonvulsivos, etc).

Actividad multicatalítica de la CYP24A1. La CYP24A1 tiene un rol importante en la modulación de los niveles de la vitamina D activa; la inhibición de esta enzima abre las posibilidades en cuanto a estrategias terapéuticas en la prevención de enfermedades mencionadas anteriormente.

La pobre regulación en los niveles de la CYP24A1 contribuye a patologías que se controlan con la administración de vitamina D (enfermedad renal crónica, enfermedades óseas, cáncer, psoriasis). En estos casos, la inhibición de la CYP24A1 puede ser una estrategia apropiada para incrementar el buen pronóstico.

El 1,25, OH vitamina D es particularmente el metabolito que mayor actividad tiene en el papel de inducir el funcionamiento de la CYP24A1 induciendo las vías para la producción de 1, 24,25 trihidroxivitamina D y de ahí a ácido calcitroico (el metabolito inactivo de la vitamina D).

EL RECEPTOR DE VITAMINA D (VDR)

De amplia distribución orgánica, ha sido identificado en todas las células nucleadas en diferentes proporciones lo que confiere un gran espectro de actividad al sistema endocrino vitamina D/VDR. Hace parte de la súper familia de receptores nucleares y funciona como un factor de transcripción inducido por ligando. Las pocas células que no expresan este receptor son los eritrocitos, los miocitos bien diferenciados y las células de Purkinje del cerebelo.

Los tejidos que expresan mayor densidad de VDR son el tracto gastrointestinal y el riñón, moderada expresión en glándula tiroideas, hueso y piel y mínima expresión hepática²⁶.

Para realizar sus acciones no genómicas el 1,25 (OH)₂ D se une a los VDR que están unidos a las caveolas que son invaginaciones de la membrana celular con gran cantidad de lípidos; se produce apertura de unos canales de calcio y cloro dependientes de voltaje y activación de segundos mensajeros que pueden producir respuesta rápidas de minutos o segundos.

El receptor tiene 427 aminoácidos y se compone de:

- 1) Un dominio AB localizado en el extremo amino terminal, es corto y no se ha demostrado una función específica, pero parece que variantes polimórficas con pérdida de los tres primeros aminoácidos de este dominio incrementa la capacidad de activación del VDR y su interacción con un factor de transcripción TFIIB que favorece la expresión génica³².
- 2) Un sitio de unión al DNA (DBD) que tiene en su estructura dos “dedos” de zinc. Es fundamental debido a que mutaciones en esta región se traduce en raquitismo refractaria a la vitamina D en niños. Los dedos de zinc son necesarios para la activación y la interacción entre el VDR y los elementos de

reguladores del DNA y también para la translocación del VDR al núcleo. Modelos de ratones *Knockout* con pérdida de la funcionalidad de uno o dos “dedos de zinc” desarrollaron raquitismo resistente y otras manifestaciones como alopecia global.

- 3) Una región tipo “bisagra” de 25 a 50 aminoácidos que le confiere flexibilidad al receptor para interactuar con el DBD y a la estructura LBD con proteínas coactivadoras.
- 4) La estructura LBD consiste en 12 alfa hélices y 3 beta hojas que le aportan gran flexibilidad al VDR. Esta estructura se puede comparar como un bolsillo en donde se introduce el 1,25 (OH)₂ D y sus análogos farmacológicos. La fusión entre el LBD y 1,25 (OH)₂ D induce cambios en la superficie del LBD necesarios para la favorecer la heterodimerización con el receptor X de retinoide (RXR) Se han encontrado múltiples mutaciones, la más descrita es la de tipo C190W (cistina por triptófano) que causan raquitismo resistente a la vitamina D al impedir esa interacción con el metabolito activo. Cuando la mutación impide de forma parcial esta unión, el raquitismo se atenúa y

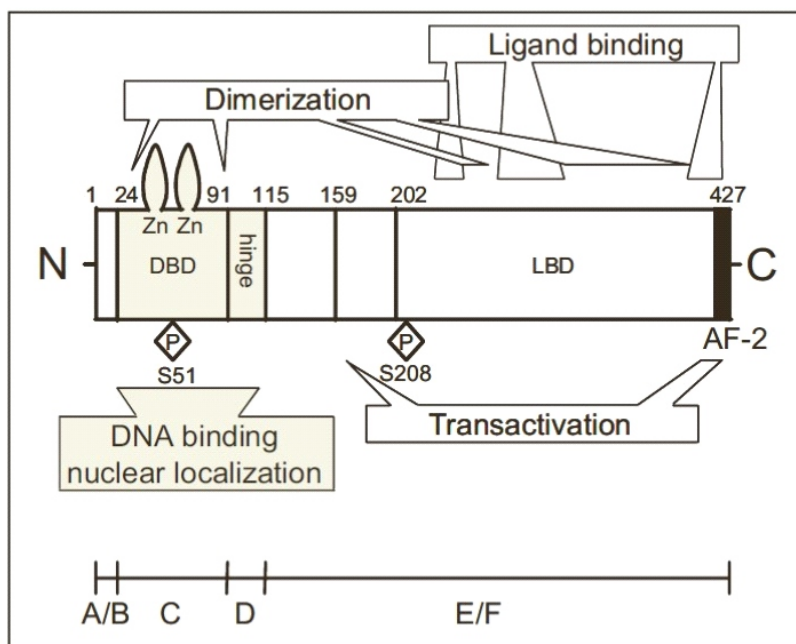


Figura 3. Estructura del receptor de vitamina D (VDR). Tomado de Roger Bouillon, Geert Carmeliet et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews*, October 2008, 29(6):726–776

el crecimiento del vello corporal es normal, pero las mutaciones severas generan raquitismo grave y alopecia universal²⁹.

- 5) Dominio del factor de activación (AF-2) en el extremo carboxilo terminal, que modifica la orientación de las 12 hélices alfa y así activa al VDR y su movimiento desde el citosol al núcleo. Mutaciones en este dominio evitan la translocación del receptor y lo inactivan²⁹.

En humanos se han identificado múltiples polimorfismos del gen del VDR, los cuales están distribuidos a lo largo de todo el gen y están asociados a enfermedades neoplásicas y autoinmunes. El polimorfismo de un solo nucleótido *FokI* que resulta en la pérdida de 3 aminoácidos es un claro ejemplo de la relación con cáncer y diabetes tipo 1³⁰.

Después de la unión con el ligando, el VDR es fosforilado y presenta cambios conformacionales en la superficie que resulta en la liberación de corepresores. Luego se somete a un proceso de heterodimerización con el receptor X retinoide (RXR) lo que activa el dominio de unión al ligando para el 1,25, OH vitamina D3 y se une al elemento de respuesta del receptor de vitamina D (VDRE) el cual tiene dos sitios de unión hexaméricos en la región reguladora de los genes. Concomitantemente hay reclutamiento de proteínas que alteran el empaquetamiento de la cromatina a través de modificación enzimática de las histonas que conlleva a la inducción de la RNA polimerasa II e iniciar la transcripción³¹. Pero la modulación de la expresión de genes no está mediada directamente por la interacción VDR/RXR, sino que depende de la habilidad de este complejo para reclutar proteínas activadoras y silenciar represoras.

Los VDR no unidos a ligando permanecen en el núcleo y generan silencio transcripcional uniéndose a la cromatina a través de uno o más corepresores (silent mediator for retinoid and thyroid hormone receptor [SMRT], NR corepressors [NCoR]) y de esa forma deaceta las histonas y así mantiene la cromatina empacada densamente volviéndola inaccesibles para la transcripción³².

La interacción del VDR/RXR resulta en la regulación positiva de proteínas coactivadoras de la familia CBP/300p y de la familia P160 que incluye los SRC (steroid receptor coactivators) como el SRC-1. Estas

proteínas tienen una actividad intrínseca histona acetiltransferasa que abre la cromatina creando así un ambiente permisivo para transcripción de genes que incluye los que tienen un rol directo en el metabolismo del fósforo, calcio e integridad ósea (osteopontina, osteocalcina, calbindina, canales de calcio TRPV5 y TRPV6 y RNK) y los que participan en el control del crecimiento celular, apoptosis, estrés oxidativo, inflamación, respuesta inmune y cognición. De forma llamativa la vitamina D induce su propio metabolismo vía CYP24A1, una hidroxilasa que desdobla la cadena lateral en el C20 – C27 de la vitamina D, llevando a una pérdida de su actividad hormonal³².

La específica actividad de la vitamina D se describió por su capacidad de realizar acciones no genómicas (rápidas) y genómicas (lentas) que se reflejan en el grupo de actividades clásicas (en hueso, riñón e intestino) y las llamadas actividades no clásicas que no se relacionan con el metabolismo del calcio y fósforo y van relacionadas a la actividad antitumoral (colon, próstata, mama, leucemias, carcinoma de células escamosas), reparación de DNA, control de la apoptosis, estrés oxidativo, inmunomodulación, adhesión celular y metabolismo y otras funciones aún por esclarecer³².

FISIOPATOLOGÍA DIRIGIDA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS Y SU IMPACTO EN EL METABOLISMO ÓSEO Y DE LA VITAMINA D

Desde 1968 se ha descrito el uso de antiepilépticos como factor de riesgo para osteopatía independiente de los múltiples factores de riesgo existentes que afectan la masa ósea, debido que repercuten en la función neuromuscular y alteran los procesos de mineralización de forma directa. La edad, el género del paciente, así como la dosis y el tiempo de tratamiento, la polifarmacia y actividad convulsiva que favorece a caídas y fracturas colaboran para un desenlace adverso en la estructura ósea³³.

A pesar de lo descrito los antiepilépticos siguen siendo un problema clínico terapéutico en la población de pacientes que deteriora aún más la calidad de vida. Se entiende que es un efecto negativo que no se puede evitar, pero las medidas que contrarrestan estos eventos como mejorar los estilos de vida tanto físicos como nutricionales y la suplencia de vitamina D no

generan el suficiente interés para ser promovidas de manera periódica en el tratamiento integral.

Un mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos relacionados a esta problemática puede favorecer al clínico a detectar, monitorizar y generar un plan terapéutico a la población vulnerable.

Desde el punto de vista histológico, los medicamentos antiepilépticos, desarrollan procesos fisiopatológicos que tienen impacto negativo en el hueso y a largo plazo en la densidad mineral ósea. El espectro de manifestaciones puede incluir desde incremento en el recambio óseo sin pérdida del hueso trabecular y cortical hasta osteopenia, osteoporosis y osteomalacia³³.

Los factores de riesgo asociados que se describen están presentes muchas veces en un mismo paciente y estos incluyen:

- Consumo crónico y politerapia.
- Salud ósea alterada previa al inicio del medicamento antiepiléptico.
- Tiempo de estancia hospitalaria y número de hospitalizaciones.
- Edad avanzada.
- Género femenino.
- Actividad física reducida.
- Estado nutricional inadecuado.
- Historia de consumo de alcohol o tabaco.
- Uso de medicamentos que alteran el metabolismo óseo (esteroides).

Sin embargo más allá de los factores de riesgo asociados descritos y de si el paciente cursa o no con epilepsia, el solo uso de medicamentos antiepilépticos que con frecuencia son utilizados para otros objetivos terapéuticos aumenta el riesgo en 2 a 3 veces de sufrir fracturas respecto a la población general sana.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados incluyen:

Deficiencia de vitamina D. Que es la principal causa de la pérdida de la densidad ósea en los pacientes que consumen estos medicamentos. Los fármacos que inducen la enzima hepática hidroxilasa del citocromo P450 generan un rápido catabolismo de la vitamina D y además bloquean la primera hidroxilación de la Vitamina D (25, hidroxivitamina D). Este proceso es llevado a cabo a través de un receptor PRX (receptor de

pregnane) que por medio de inducción de Citocromo P450 (CYP24A1) también convierte la 1,25 dihidroxivitamina D en la forma inactiva soluble disminuyendo su actividad biológica [1,24,25, (OH) vitamina D]³⁴⁻³⁶.

La hiperexpresión de la CYP24A1 se ha asociado a pobre pronóstico debido al rápido metabolismo de la forma activa de la vitamina D y por ende la pérdida de la protección frente a enfermedades tumorales³⁷. De hecho la CYP24A1 que está localizada en el amplicón 20q13,2 ha sido considerada como un oncogen. También se ha establecido que los antiepilépticos activan el VDR debido a su homología con el PRX favoreciendo la inducción de la molécula RANK-L (receptor activador nuclear factor kappa B ligando) cuya interacción con RANK (receptor activador nuclear factor kappa B) es fundamental para la actividad osteoclástica que conlleva a un aumento de la remodelación ósea³⁸.

Hiperparatiroidismo secundario. La PTH activa la molécula RANK-L en los osteoblastos favoreciendo la interacción RANK/RANK-L que se traduce en la activación del osteoclasto y mayor resorción ósea³⁹⁻⁴⁰.

Adicionalmente el fenobarbital genera deterioro en la respuesta celular a la PTH lo que lleva a aumentos en la concentración de esta hormona independientemente a los niveles de calcio circulantes. Y el hiperparatiroidismo resultante afecta la salud ósea³⁸.

Deficiencia de calcitonina. Esta hormona producida en las células tipo C del folículo tiroideo funciona como antagonista del PTH al bloquear sus receptores en el osteoclasto y evitando la resorción ósea. Por mecanismos aún no claros, hay una disminución de los niveles circulantes de calcitonina en los pacientes que usan fármacos antiepilépticos. Parece ser secundario a que los antiepilépticos bloquean de forma directa los receptores sensores de calcio (CAsR) de las células C bloqueando la liberación de calcitonina independientemente de los niveles plasmáticos de calcio.⁴¹⁻⁴²

Déficit de vitamina K. La vitamina K es necesaria para los procesos de mineralización ósea y mediante su forma de hidroxiquinona induce la carboxilación de los residuos de glutamato de la proteína Gla de la matriz ósea. El proceso de carboxilación es fundamental para

que el calcio y el fosfato se unan a las proteínas S, Gla y osteocalcina de la matriz ósea preformada.

Los antiepilépticos intervienen con el metabolismo de la vitamina K reduciendo la forma de hidroxiquinona y generando pobre mineralización de la matriz que se expresa estructuralmente en osteomalacia⁴³.

Bajos niveles de estrógenos. En el osteoblasto La vitamina D3 induce la expresión de aromatasa (CYP3A4) favoreciendo el paso de andrógenos (19 carbonos) a estrógenos (18 carbonos) que a través de mecanismos de acción paracrinos y autocrinos participan en la diferenciación de los osteoblastos, inhiben la osteoclastogénesis y promueven la apoptosis de osteoclastos. Los fármacos antiepilépticos al perpetuar la hipovitaminosis D inducen la disfunción de los procesos de aromatización y por ende un estado de hipoestrogenismo a nivel local⁴⁴.

De otra forma estos medicamentos aumentan los niveles de proteínas ligadoras de esteroides sexuales y disminuyen la forma activa de los estrógenos. Finalmente también están implicados en los procesos catabólicos de estas hormonas⁴⁵.

La depleción estrogénica está en relación directa con la pérdida de protección de moléculas antioxidantes y además se relaciona con aumento de la producción local de interleucina-7 (IL-7) en hueso. Esto desencadena eventos inflamatorios desde activación de los linfocitos T con producción de moléculas de interferón cuyo resultado final se traduce en aumento de la producción

de radicales libres, Factor de necrosis tumoral, RANK-L y osteoclastogénesis. Además los altos niveles de hormona folículo estimulante (FSH) resultantes están en relación con aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral que tiene un actividad osteoclastogénica resaltante³⁸.

Hiperhomocisteinemia. Por mecanismos moleculares no claros hay relación entre el consumo de ácido valpróico y bajo nivel de ácido fólico e hiperhomocisteinemia. Esto genera alteración de los procesos de entrecruzamiento del colágeno durante la mineralización ósea, además favorece la osteoclastogénesis y la producción de radicales libres a nivel local. Ver figura 5⁴⁶⁻⁴⁷.

En el contexto de las recientes estrategias anticonvulsivas, medicamentos actuales de segunda generación (vigabatrina, lamotrigina (LTG), topiramato (TPM), tiagabina, gabapentina, oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LVT) y zonisamida (ZNS) (ver tabla 2) tienen un perfil farmacológico más seguro porque tienen menos interacciones medicamentosas, menos efectos adversos y por lo general no afectan los niveles séricos de calcio, sin embargo siguen siendo determinantes negativos en el metabolismo óseo aunque con menor severidad y además han demostrado otros mecanismos fisiopatológicos adicionales como la inhibición de la anhidrasa carbónica isoenzima II. Involucrada directamente en los procesos de recambio óseo al aportar bicarbonato y protones como metabolitos necesarios⁴⁸⁻⁴⁹.

Tabla 2. Mecanismos de acción de los AED de segunda generación que influyen negativamente en el metabolismo óseo

Possible pathophysiological mechanisms of next-generation AEDs						
	Aromatase inhibition	Carbonic anhydrase inhibition	CYP450 induction	Estrogen depletion	Folate antagonism	Low vitamin D and secondary hyperparathyroidism
LTG	+				+	
LVT				+		
OXC	+		+ (partial)			+
Tiagabine	+					
TPM		+	+			+
ZNS		+				

LTG, lamotrigine; LVT, levetiracetam; OXC, oxcarbazepine; TPM, topiramate; ZNS, zonisamide.

Tomado de Suruchi Khanna et al. Insights into liaison between antiepileptic drugs and bone. Drug Discovery Today Volume 14, Numbers 7 April 2009

8. Ben-Ur Z, Shifman A, Aviv I, Gorfil C. Further aspects of design for distal extension removable partial dentures based on the Kennedy classification. *J Oral Rehabil* 1999; 26:165-169
9. Torres R. Prevalencia de arcos dentales parcialmente edéntulos en los pacientes que asistieron a las clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad del Cartagena durante el período 2010 - 2012 *Rev Fed Odontol Col* 2007; 69: 1-23
10. Análisis y diseño biomecánico de la restauración parcial removible. Alfredo Quintero Ramírez. Editorial Monserrate 2000.
11. Craddock HL. Consequences of tooth loss: 1. The patient perspective--aesthetic and functional implications. *Dent Update* 2009; 36: 616-619
12. Nick Polychronakis, Michael Sotiriu, Alcibiades Zissis. A Survey of Removable Partial Denture Casts and Major Connector Designs Found in Commercial Laboratories, Athens, Greece. *J Prosthodont* 2013; 22: 245-249