

Repercusión en la densidad mineral ósea del tratamiento prolongado con monoterapia de valproato en niños con epilepsia

Nancy Carrizosa Martínez,* Elsa Solórzano Gómez,** Alma Vergara López,*** Andrey Arturo Flores Pulido,**** Marcela Martínez Flores¹

RESUMEN

Objetivo: determinar la existencia de cambios en la densidad mineral ósea en niños epilépticos tratados con monoterapia de valproato durante más de seis meses.

Pacientes y método: se realizó un estudio comparativo, transversal, pareado por sexo y edad en 60 niños eutróficos; para los casos que recibieran manejo con valproato como único antiepiléptico durante por lo menos seis meses, las zonas medidas por el densitómetro fueron la región lumbar (L1 a L4) y la cadera.

Resultados: se comprobó mediante estadística descriptiva que las muestras fueron adecuadamente pareadas de acuerdo con medidas de edad, peso, talla, actividad física e ingestión de calcio; la duración media del tratamiento fue de 3.4 años. Al aplicar estadística analítica se determinó que los niños que toman valproato tienen seis veces más riesgo de tener osteopenia con respecto a los que no lo toman y que esto es más importante en quienes requieren dosis altas y por mayor tiempo.

Conclusión: los niños que toman valproato de magnesio como monoterapia durante más de seis meses tienen seis veces más riesgo de osteopenia comparados con los que no lo toman.

Palabras clave: densidad mineral ósea, valproato, osteopenia.

ABSTRACT

Objective: To determine whether children with epilepsy treated with valproate monotherapy for more than six months have changes in bone mineral density.

Material and method: Comparative study, cross-matched for gender and age in 60 children, healthy children and for handling cases that received anti-epileptic valproate as the single for at least six months, the areas measured by the densitometer, were the lumbar region (L1 to L4) and hip.

Results: We found by descriptive statistics, which matched samples were appropriately according to measures of age, weight, height, physical activity and intake of calcium, the average duration of treatment was 3.4 years. By applying analytical statistics was determined that children taking valproate have six times more likely to have osteopenia on those not taken and that this is more important in those who require high doses and for more time.

Conclusion: Children who take valproate as monotherapy for more than six months have six times more risk of osteopenia compared with those not taking the drug.

Key words: bone mineral densitometry, valproate, osteopenia.

* Médico residente de neurología pediátrica.

** Médico adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica.

*** Médico adscrito al Servicio de Endocrinología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

**** Médico adscrito al Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas.

¹ Médico adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Nancy Carrizosa Martínez. Servicio de Neurología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre,

ISSSTE. Félix Cuevas 540, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: nansmed@hotmail.com

Recibido: agosto, 2009. Aceptado: noviembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Carrizosa-Martínez N, Solórzano-Gómez E, Vergara-López A y col. Repercusión en la densidad mineral ósea del tratamiento prolongado con monoterapia de valproato en niños con epilepsia. Rev Esp Med Quir 2010;15(1):18-26.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

La epilepsia es una afección crónica de origen diverso caracterizada por crisis recurrentes debidas a descargas excesivas, paroxísticas e hipersincrónicas que surgen de las neuronas.¹ Tiene una elevada prevalencia calculada de 3-4 por cada 1,000 habitantes y 57 por cada 1,000 habitantes en países subdesarrollados, de los cuales 76% inician en la edad pediátrica. En México existe más de un millón de individuos afectados.² Alrededor de 80% de los niños con epilepsia se tratan y responden con monoterapia; entre los fármacos de primera elección por su espectro en la infancia está la familia de los valproatos.^{1,2} En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre la epilepsia representa la primera causa de morbilidad neurológica atendida por el Departamento de Neurología Pediátrica.

El valproato es un medicamento antiepiléptico de amplio espectro, fue sintetizado en 1882 por Burton y en 1964 Carraz efectuó los primeros estudios clínicos; lo introdujo comercialmente primero en Francia en 1967 y en Estados Unidos en 1978 año en que se autorizó, a partir de entonces se utiliza como tratamiento de la epilepsia.³ Su mecanismo de acción es múltiple, actúa en canales de sodio voltaje dependientes, incrementa las concentraciones de ácido-gamma-amino-butírico (GABA), facilita la acción a la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) enzima responsable de la síntesis del GABA, tiene un efecto inhibitorio de la GAT-1 del GABA, que le confiere también acción anticonvulsiva. A concentraciones elevadas el valproato inhibe la GABA transaminasa en el encéfalo, lo que incrementa las concentraciones de GABA por el bloqueo de la conversión de GABA semialdehído succínico. Se ha demostrado, además, que ejerce efecto sobre los canales de potasio, lo que ayuda a la hiperpolarización de la membrana neuronal. Entre sus efectos indeseables se encuentran: hepatotoxicidad, pancreatitis, alopecia, incremento ponderal y osteoporosis, entre otros, este último efecto indeseable es muy importante a considerar en las etapas pediátricas por la repercusión potencial que puede tener en el crecimiento y desarrollo.³⁻⁶

La densidad mineral ósea se define como el promedio de concentración del mineral por unidad de área, la forma de medirla en niños es por medio de la densitometría ósea (DMO) o absorciometría de energía única de rayos

X y por absorciometría de energía dual de rayos X, que se usan como indicadores indirectos.⁷

La osteoporosis está definida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad esquelética caracterizada por masa ósea baja y deterioro del tejido, con incremento en la fragilidad del hueso y susceptibilidad a fracturas.⁸ La disminución de la densidad mineral ósea no se detecta por radiología convencional a menos que sea mayor a 30%, en tanto que la densitometría es capaz de detectar disminuciones de 10 a 30% en la densidad mineral ósea.⁹⁻¹¹

La densitometría ósea se define como la medición de la densidad de la masa ósea en un hueso basada en la propiedad de los tejidos de absorber una parte de la radiación ionizante emitida por una fuente, la que es registrada por un detector situado detrás del hueso estudiado. La cantidad de radiación absorbida es inversamente proporcional al contenido mineral existente, representa una prueba común para la evaluación de la mineralización en niños y adolescentes por el rápido escaneo y el bajo grado de exposición a la radiación, este método puede determinar el contenido mineral óseo en gramos y bidimensionalmente por unidades de área (cm²).^{8,9}

La determinación de la densitometría ósea resulta del cociente entre el contenido mineral óseo (CMO) y el área ósea (AO), se expresa en gramos por metro cuadrado y es posible graficarlo de acuerdo con desviaciones estándar. El problema en la población pediátrica es que no existen tablas de normalidad, por lo que los estudios generalmente se realizan con controles sanos pareados por edad, sexo y etnia.¹⁰⁻¹²

Se denomina osteopenia cuando el resultado se encuentra entre 1 y 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media y osteoporosis cuando existen más de 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media.^{8,9,11,12}

Los sitios de medición son específicos en niños y adultos, los lugares habituales son la columna lumbar (L1 a L4) y la cadera (cabeza femoral, trocánter y espacio intertrocantereo).⁸⁻¹¹

Kalkwarf y col.¹² realizaron un estudio multicéntrico en Estados Unidos, incluyeron niños sanos con peso y talla en relación con su edad, con edades entre 6 y 15 años, el total de niños analizados fue de 1,554, 761 niños y 793 niñas, los categorizaron como de raza negra y raza

no negra; se midió la densitometría ósea en la columna lumbar, la cadera total, la cabeza femoral y un tercio del radio, para así establecer curvas de referencia del contenido mineral óseo por grupo de edad, sexo y raza. Se obtuvieron tablas con percentilas de 3 a 97 donde se establecen parámetros que pueden considerarse “normales” para esa edad, se calculó el *Z-score* para representar las desviaciones estándar de la densitometría ósea; sin embargo, las tablas no pueden tomarse como referencia porque el tipo de población estudiada no muestra las características de la población mexicana. Además, la edad de los pacientes estudiados se limita a la edad escolar y adolescente, sin tomar en cuenta a la población pediátrica menor de seis años, lo cual deja fuera a varios de nuestros pacientes.

La atención integral del paciente pediátrico con epilepsia obliga a considerar aspectos de inocuidad y eficacia de los medicamentos antiepilépticos prescritos; en 1968 se hizo la primera descripción acerca de que la fenitoína, el fenobarbital, la primidona y la carbamazepina tienen efectos negativos en la mineralización, mientras que los reportes con valproato son escasos.^{13,14-22} Este aspecto cobra particular importancia en niños, debido a que se encuentran en crecimiento y por la predisposición a fracturas patológicas (las que ocurren de forma espontánea ante un traumatismo de poca importancia o sin éste, o que suceden ante una enfermedad que predisponga al hueso a fracturarse con facilidad).^{8,11-13}

Las alteraciones en la mineralización secundarias a la administración de medicamentos antiepilépticos no se detectan clínicamente y por lo general se expresan de forma tardía con hipocalcemia, elevación de las concentraciones de fosfatasa alcalina, concentraciones elevadas de hormona paratiroidea y disminución de la densitometría ósea con evidencia histológica de osteomalacia que produce osteopenia u osteoporosis.⁵

La fisiopatología de estos mecanismos no está completamente clara, se sabe que el hueso es un tejido dinámico complejo que responde a fuerzas externas e internas. Según el peso corporal, ejercicio y homeostasia del calcio puede alterarse su arquitectura externa; estos cambios son complejos y afectan la dinámica de los osteoclastos y los osteoblastos, vitamina D, calcio y fósforo. El hueso trabecular comprende cerca de 20% en todos los huesos y es metabólicamente más activo por

su gran superficie de área, las regiones ricas en hueso trabecular son la cadera y la columna, por ende son las más susceptibles a fracturas.^{11,13}

La osteomalacia se ha documentado entre 10 y 30% de los pacientes epilépticos tratados por más de dos años con fármacos antiepilépticos (valproato, carbamazepina), se ha demostrado que la tasa de fracturas es seis veces mayor en estos pacientes que en el grupo control.¹⁴⁻²²

Estos efectos aparecen principalmente en pacientes que reciben antiepilépticos denominados inductores enzimáticos, ya que la inducción del sistema de la enzima CYP₄₅₀ inhibe la actividad de la hidroxilasa mitocondrial de la 24-hidroxivitamina D (24-HOVD), disminuyen su concentración sérica resultando en un incremento en el aclaramiento de la vitamina D, lo que condiciona un hiperparatiroidismo secundario y por consecuencia un incremento en los cambios óseos con disminución de la densidad mineral ósea. Además, producen un bloqueo directo en el lumen intestinal de la absorción de calcio y trastorno del metabolismo de la vitamina K que inactiva a la proteína osteocalcina, que es un elemento de resorción ósea que se incrementa proporcionalmente con la fosfatasa alcalina en algunos de los pacientes estudiados.

Se ha encontrado que los medicamentos antiepilépticos que no son inductores enzimáticos también causan osteopenia. Se sabe que los pacientes que reciben valproato tienen 10% de disminución de la densitometría ósea en comparación con sus controles, el efecto del valproato se ha asociado con síndrome de Fanconi reversible que causa disfunción renal tubular con incremento en la pérdida urinaria de calcio y de fósforo. Los pacientes con epilepsia frecuentemente experimentan traumatismo como resultado de caídas relacionadas con las crisis.^{11,12,15,19}

El estado máximo de osificación esquelética o pico de masa ósea se alcanza en la edad adulta, cerca de la tercera década de la vida; para la población pediátrica se sabe que 40% de la masa mineral que representa el pico máximo de velocidad de crecimiento estatural se adquiere en los cuatro años que rodean la etapa prepuberal.^{11,12}

La formación, remodelación y resorción ósea adecuados son influidas por una ingestión dietética adecuada (factores alimenticios que influyen en el metabolismo

óseo como la ingestión de calcio en mg/día, vitamina D en UI/día), ejercicio y equilibrio hormonal.^{11,12}

La ingestión diaria recomendada de calcio en la edad pediátrica²³⁻²⁴ depende de la edad y varía de 250 a 1,500 mg/día, al considerar una absorción intestinal real de 40 a 60% pueden obtenerse cantidades en sangre de calcio variables por cada grupo de edad.

No existen indicadores de laboratorio consistentes para osteomalacia, pues no se ha podido demostrar asociación significativa entre el consumo de estos fármacos y la hipofosfatemia, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, hipovitaminosis D ni hiperfosfatemia alcalina. Se infiere susceptibilidad del tejido óseo joven al reaccionar con el consumo de estos fármacos con el incremento del recambio óseo.^{10,14-21}

Con base en lo anterior se decidió realizar un estudio de casos y controles de niños epilépticos con monoterapia de valproato, pareados con niños sanos sin ingestión de medicamentos para determinar el efecto del valproato en monoterapia en la densitometría ósea en niños con epilepsia.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de casos y controles, comparativo, transversal, prolectivo y abierto, de niños epilépticos, de ambos sexos con monoterapia de valproato durante al menos seis meses, comparados con niños sanos sin ingestión de valproato atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

En la primera cita se efectuó exploración neurológica completa y revisión de la historia clínica para determinar criterios de inclusión, así como firma del consentimiento informado.

En la segunda cita se realizó una encuesta alimentaria y se registró la totalidad de alimentos y bebidas de un día entero para después determinar mediante tablas de equivalencias alimenticias la ingestión diaria de calcio.^{23,24} En ese momento se decidió la realización de algunas determinaciones séricas en los pacientes, así como programar una tercera cita para la realización de la densitometría ósea en los pacientes y un testigo pareado por edad, sexo e índice de masa corporal.

Los parámetros que se consideraron fueron edad, peso, talla, índice de masa corporal; se determinó en el suero de los pacientes: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, transaminasas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa) mediante espectrofotometría con equipo y reactivos Beckman²⁵ Coulter® (sistema Synchron CX) y concentraciones séricas de ácido valproico.

Se excluyeron los pacientes con algún grado de desnutrición, nefropatías, osteodistrofias, enfermedad tiroidea, paratiroidea o enfermedad celíaca, al igual que quienes recibían tratamiento con metotrexato, esteroides, heparina o ciclosporina; dada la potencial afectación de estas enfermedades y medicamentos en el metabolismo y desarrollo óseos. También se excluyeron los pacientes que consumían complementos alimentarios como fósforo o calcio en los últimos tres meses.

En ambos grupos la densidad mineral ósea se midió con densitómetro de rayos X Hologic Elite QDR-4500® de energía dual y con multidetector; la densidad mineral ósea se expresó como el mineral óseo en gramos dividido por el área escaneada en centímetros cuadrados (g/cm²). Los parámetros del mineral óseo se evaluaron en la columna lumbar (L1 a L4) y el fémur proximal (cabeza femoral, línea intertrocanterea y trocánter mayor) del lado no dominante; los pacientes se colocaron en decúbito supino y con discreto levantamiento de las extremidades inferiores para atenuar la lordosis lumbar.

Las variables demográficas duración del tratamiento y dosis de antiepiléptico se estudiaron con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables densitometría ósea y consumo de valproato se trataron mediante determinación de razón de momios considerando en éste el índice de máxima verosimilitud y prueba de Mantel-Haenszel para establecer el nivel de *p*. Mientras que el resto de las variables (edad, calcio, fósforo, magnesio e índice de masa corporal y densitometría ósea) para casos y controles se analizaron comparando con las tablas de normalidad para edad y género que se muestran en el anexo 1.²⁶

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes y 30 controles de los cuales 18 fueron hombres y 12 mujeres para ambos grupos (cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas de la población estudiada, n = 60

Variable	Casos	Controles
	n = 30	n = 30
Edad (años)	8.2 ± 4.39	8 ± 4
Sexo H/M	18/12	18/12
Peso (kg)	28 ± 13.8	32.5 ± 19.5
Talla (cm)	121 ± 21.5	125 ± 24.8
Índice de masa corporal (kg/m ²)	18 ± 3.2	19 ± 4.8

Los casos tuvieron antecedente de ingestión de valproato durante un tiempo promedio de 3.4 ± 2.8 años (límites de 0.5 a 14 años), la dosis media ingerida de valproato fue de 23 mg/kg/día con un límite de 13 a 41 mg/kg/día. Todos los pacientes durante el estudio tuvieron control de la epilepsia. Al clasificar a los pacientes por tipo y causa de las epilepsias conforme a la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia), se encontró que hubo 17 casos con epilepsia generalizada idiopática (57%), epilepsia parcial idiopática 5 casos (16.6%), epilepsia generalizada sintomática 7 casos (23.3%) y epilepsia parcial sintomática 1 caso (3.3%).

En cuanto a las variables demográficas se encontró que la edad promedio fue de 8.2 años ± 4.39 para casos y controles; en lo referente al peso se obtuvo una media de 28 kg ± 13.8 para los casos y 32.5 kg ± 19.5 para los controles. La talla fue de 121 cm ± 21 para los casos y de 125 cm ± 24 para los controles. El índice de masa corporal se determinó en 18 ± 3.2 y 19 ± 4.8 para casos y controles, respectivamente (cuadro 2). Para estimar la ingestión mineral se realizó una encuesta alimentaria, se observó un aporte diario de calcio al día mayor de 1 g

en lactantes, preescolares y escolares, que se incrementó a 1.2 g en los adolescentes.

Análisis de laboratorio

La media de los casos para el calcio sanguíneo fue de 9.8 ± 0.5, fósforo 4.7 ± 0.5 y fosfatasa alcalina de 317 ± 238. Dentro del grupo de casos se encontró únicamente un paciente con hipocalcemia con concentraciones de calcio de 8 mg/dL y representó 3.3% de la población estudiada. Mostraron hipofosfatemia cinco pacientes (16.6%) y seis (20%) hiperfosfatemia; en relación con la fosfatasa alcalina, se encontró disminuida en un paciente (3.3%) y en dos se elevó (6.6%). Estos resultados se compararon con las tablas de referencia que aparecen en el anexo 1, para determinar si se encontraban dentro de los rangos que se consideran normales para cada grupo de edad.

La comparación de los resultados en la densitometría ósea entre casos y controles fue nuestra variable de repercusión de mayor interés, en la figura 1 se observan los resultados de la densitometría ósea lumbar para los casos pareados con su control.

Se puede apreciar que existen diferencias considerables entre los valores de densitometría ósea lumbar para tres de los casos quedando por debajo de los valores de su control, lo que representa 10% de la muestra estudiada.

De manera general se encontró que la media para la densitometría ósea lumbar fue de 0.58 g/cm² ± 0.15 en los casos mientras que para los controles fue 0.60 g/cm² ± 0.16. En la cadera la densitometría ósea registró medias de ± 0.63 g/cm² ± 0.16 vs 0.69 g/cm² ± 0.16 en casos vs controles (cuadro 2). Esto representó una disminución de 10% en la densitometría ósea en ambas zonas medias entre los niños que toman valproato; al aplicar

Cuadro 2. Valores de densitometría ósea (g/cm²) de la región lumbar y la cadera en casos y controles

	Densitometría ósea lumbar				Densitometría ósea de cadera			
	Media (n=30)	Intervalo de confianza	Valor de p	Percentila P5-P95	Media (n=30)	Intervalo de confianza	Valor de p	Percentila P5-P95
Caso	0.58	0.52 ± 0.64	0.004	0.32-1.00	0.63	0.57 ± 0.69	0.45	0.42-0.99
Control	0.60	0.54 ± 0.66		0.41-0.92	0.69	0.62 ± 0.75		0.48-1.05

Las mediciones para la región lumbar son comparativamente más bajas que las de la cadera (n = 60).

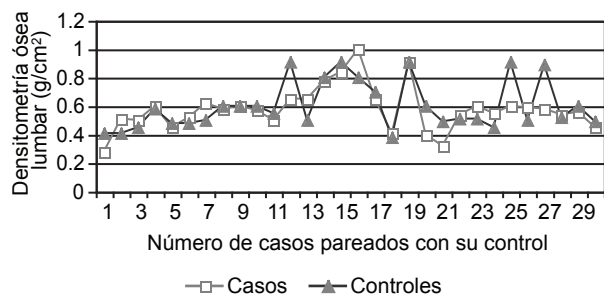


Figura 1. Valores de densitometría ósea lumbar (g/cm^2) en niños tratados con valproato comparados con sus controles. Cada punto representa un paciente ($n = 60$).

la prueba de Mantel-Haenszel, que es una prueba de χ^2 para muestras independientes, se obtuvo una $p < 0.004$ para la región lumbar y una $p 0.45$ para la cadera.

Mediante prueba de razón de momios entre casos y controles para densitometría ósea lumbar se encontró una razón de riesgo de 13.5 (IC 1.49-165.25), y en cadera, la razón fue de 1.81 (IC 0.3-11.2).

Las epilepsias clasificadas como de tipo generalizado requirieron dosis de 25 a 40 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ de valproato, en comparación con las epilepsias parciales donde las dosis fueron $< 25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$.

Mediante regresión logística encontramos una correlación negativa entre dosis ponderal de valproato y niveles de densitometría ósea, es decir a mayor dosis de valproato menor densidad mineral ósea. Este estudio muestra que en la población preescolar y escolar la ingestión por más de tres años de valproato y las dosis mayores son factores de riesgo de osteopenia, como se muestra en las figuras 2 y 3.

En lo que se refiere al sexo no se encontraron diferencias significativas entre las mujeres y los hombres en nuestro estudio.

DISCUSIÓN

La niñez y la adolescencia son periodos críticos de mineralización ósea, los valores medidos en la densitometría ósea tienen un pico dentro de los tres primeros años de vida, que continúa incrementándose hasta la pubertad después de la cual aparece un segundo pico a la edad de 20 años, a lo que sigue una declinación que inicia a los 40.

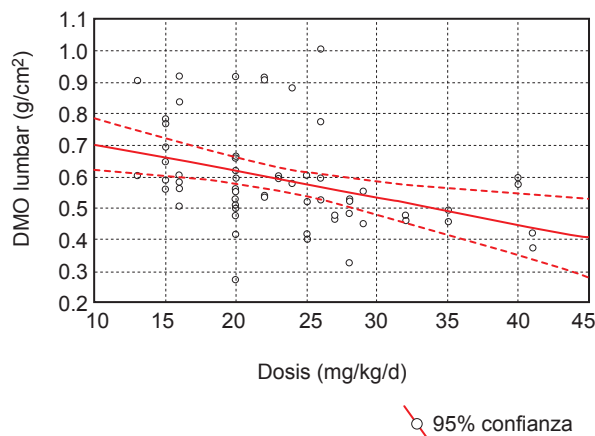


Figura 2. Correlación negativa entre densitometría ósea lumbar y dosis ponderal de valproato.

Se observa la regresión logística encontrada, donde a mayor dosis del fármaco existe menor medición de la densitometría ósea en la región lumbar ($n = 30$). $\text{DMO lumbar} = .78956 - .0085 * \text{dosis}$. Correlación: $r = -.3785$ ($p = 0.003$).

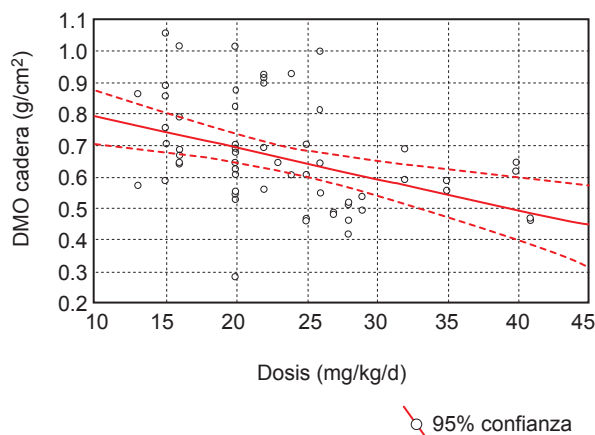


Figura 3. Correlación negativa entre densitometría ósea de cadera y dosis ponderal de valproato.

Se observa la regresión logística encontrada, donde a mayor dosis del fármaco existe menor medición de la densitometría ósea en la cadera ($n = 30$). $\text{DMO cadera} = .88471 - .001 * \text{dosis}$. Correlación: $r = -.4130$ ($p = 0.001$).

El pico de densitometría ósea está influido por factores genéticos, hormonales y factores exógenos como el tabaquismo, discapacidades físicas, consumo de calcio en la dieta y consumo de ciertos medicamentos. En el grupo estudiado, el factor predisponente fue el consu-

mo prolongado de valproato, mientras que el grado de actividad física e ingestión de calcio fue similar, lo que demostró que los grupos fueron comparables ya que este estudio se pareó por sexo y edad, con un modelo de casos y controles; de lo anterior se deduce que las muestras son comparativas en cuanto a los parámetros que se planearon inicialmente según la similitud en cuanto a proporción de hombres y mujeres, edad escolar y variables pondoestructurales. Seis de los ocho estudios encontrados en la bibliografía sobre la población pediátrica toman este modelo con base en la factibilidad de comparación por grupo de edad y sexo, así como la carencia de tablas percentiladas para los resultados de la densitometría, como lo reportan Sheth,^{15,22} Gülden,¹⁶ Ecevit,¹⁹ Babayigit.²⁰

Llama la atención que la mayor parte de los casos corresponde a escolares, pero, al juntar los preescolares y escolares, se llegó a una cifra de 67%, lo que quiere decir que esta población es altamente vulnerable a la epilepsia y amerita tratamiento en muchos casos con valproato como monoterapia, también es la etapa de máxima velocidad de crecimiento.

Algunos estudios de laboratorio como la fosfatasa alcalina, calcio y fósforo se consideran indicadores indirectos de alteración en el metabolismo óseo, en nuestro grupo de pacientes con ingestión de valproato como monoterapia encontramos que 10% mostró alteración en la fosfatasa alcalina; la mayor parte de las alteraciones se manifestó como elevación de la fosfatasa (6.6%), mientras que únicamente en un paciente se encontró baja (3.3%), esto concuerda con lo reportado por Gülden¹⁶ y Babayigit,²⁰ con la diferencia de que ambos autores reportan elevación de la misma, pero en sus estudios sus casos tomaron valproato o carbamazepina sin diferenciar si las cifras altas reportadas correspondían a uno u otro medicamento. Uno de nuestros pacientes tuvo hipocalcemia, similar a lo que reportó Ecevit¹⁹ que encontró concentraciones bajas de calcio en 25% de sus pacientes, pero la muestra que ingería valproato fue de 16 casos y 17 con carbamazepina; Babayigit,²⁰ que incluyó 68 casos, de los cuales 31 tomaban valproato, no reportó ningún cambio con respecto a los controles en las cifras de calcio.

El 17% (5 casos) de nuestros pacientes mostró fósforo disminuido, esta cifra es menor a lo publicado por Ecevit,¹⁹ quien refiere que 8 de sus 17 pacientes que tomaban

valproato tenían concentraciones bajas de fósforo; sin embargo, el estudio es con muestra limitada de casos como se describió previamente; Babayigit²⁰ no mostró ninguna diferencia entre casos y controles.

Como está bien descrito y comprobamos en nuestra muestra los estudios de laboratorio como calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina, aunque se les conoce como indicadores indirectos, no fueron útiles para diagnosticar alteración en la mineralización ósea como resultado del tratamiento con medicamentos antiepilépticos.

Densitometría ósea

Se encontraron diferencias de las mediciones principalmente de la región lumbar, al aplicar razón de momios dio un riesgo incrementado de osteopenia con una *p* significativa, equivalente a una reducción de 10% en la densitometría ósea de los casos con respecto a la de los controles, esto concuerda con lo publicado por varios autores como Sheth¹⁵ en su estudio de 1997, que mostró reducción de 10-14%; Gülden¹⁶ la reportó en 8%, Ecevit¹⁹ refirió 31.9% de reducción asociada con valproato al medir la densitometría ósea en la cabeza femoral mientras que nuestros hallazgos en la cadera no mostraron diferencias significativas. Babayigit²⁰ también encontró disminución significativa pero no explica de cuánto, mientras que Andress¹⁴ la asocia más con el tiempo, con disminución de 1.8% por año de tratamiento y que puede llegar hasta 47% cuando se ingiere por periodos de 11 a 17 años, esto es importante porque nosotros no encontramos una relación por regresión logística en cuanto al tiempo de ingestión, pero sí a la cantidad de medicamento ingerido con una correlación negativa, es decir, a mayor dosis de valproato menor densidad mineral ósea, esto concuerda con lo reportado por Sheth.¹⁵ Este estudio muestra que en la población preescolar y escolar la ingestión por más de tres años de valproato y las dosis mayores son factores de riesgo de osteopenia. Los estudios que se han practicado en adultos reportan que no hay cambios significativos con la ingestión prolongada con politerapia, lo que representa una diferencia con la población pediátrica, y que cuando existe es más frecuente en mujeres, dato que nosotros no encontramos.

De lo anterior se deduce que los resultados de la densitometría ósea por el consumo del valproato son motivo de controversia, aunque algunos realizan mediciones en zonas como ulnar y radial, lo que puede significar

un sesgo; se considera muy importante hacer estudios de mediciones en las mismas regiones, a largo plazo y con muestras mayores para poder determinar cuál es la repercusión real, si en realidad se asocia con valproato como con otros medicamentos y cómo pudiera reducirse con terapia sustitutiva.

El mecanismo por el cual el valproato produce disminución en la mineralización ósea no está bien establecido, aunque se han postulado dos posibilidades: la primera relacionada con su metabolismo como inductor enzimático y la segunda que al asociarse en ocasiones con síndrome de Fanconi quizá cause disfunción tubular renal con incremento de la pérdida urinaria de calcio y fósforo.¹⁹

La densitometría de rayos X es una técnica que en niños aún no está estandarizada y no existen tablas en niños mexicanos, por lo que los estudios para determinar la densitometría ósea se realizan con casos y controles. Sería muy importante llevar a cabo un estudio multicéntrico para determinar estas tablas por grupo de edad y género, como el realizado por Kalkwarf¹² aplicándolo a población mexicana.

La medición anual de la densidad mineral ósea para evaluar los efectos colaterales de los medicamentos antiepilépticos en el metabolismo mineral óseo se recomienda en muchos estudios, en el presente se demuestra su importancia en el seguimiento de pacientes epilépticos, ya que estos medicamentos elevan seis veces el riesgo de osteopenia.

Entre las limitantes del estudio es que, debido a las condiciones propias de nuestro centro, no fue posible la medición sérica de calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina en el grupo control, considerados datos indirectos de mineralización ósea, por lo que la comparación de estos resultados se hizo con base en los rangos adecuados por edad y sexo.

CONCLUSIONES

De los indicadores indirectos de alteración en la mineralización ósea, la hipofosfatemia fue uno de los más frecuentes.

Los niños epilépticos que toman valproato como monoterapia tiene seis veces más riesgo de cursar con

Anexo 1. Valores de referencia de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina por grupo etario²⁶

	<i>Unidades convencionales</i>	<i>Unidades del Sistema Internacional</i>
Calcio (total)		
Pretérmino	6.2-11 mg/dL	1.6-2.8 mmol/L
A término < 10 días	7.6-10.4 mg/dL	1.9-2.6 mmol/L
10 días-24 meses	9.0-11.0 mg/dL	2.3-2.8 mmol/L
2-12 años	8.8-10.8 mg/dL	2.2-2.7 mmol/L
Adulto	8.6-10 mg/dL	2.2-2.5 mmol/L
Calcio (ionizado)		
Recién nacido < 36 horas	4.20-5.48 mg/dL	1.05-1.37 mmol/L
Recién nacido 36-84 horas	4.40-5.68 mg/dL	1.10-1.42 mmol/L
1-18 años	4.80-5.52 mg/dL	1.20-1.38 mmol/L
Adulto	4.64-5.28 mg/dL	1.16-1.32 mmol/L
Fosfatasa alcalina (fuentes principales: hígado, hueso, mucosa intestinal, placenta y riñón)		
Lactante	150-420 U/L	150-420 U/L
2-10 años	100-320 U/L	100-320 U/L
Adolescentes (hombres)	100-390 U/L	100-390 U/L
Adolescentes (mujeres)	100-320 U/L	100-320 U/L
Adulto	30-120 U/L	30-120 U/L
Fósforo		
Recién nacido	4.5-9.0 mg/dL	1.45-2.91 mmol/L
10 días-24 meses	4.5-6.7 mg/dL	1.45-2.16 mmol/L
24 meses-12 años	4.5-5.5 mg/dL	1.45-1.78 mmol/L
> 12 años	2.7-4.5 mg/dL	0.87-1.45 mmol/L

osteopenia asintomática que los que no toman el medicamento.

Las dosis mayores de valproato se asocian con mayor disminución en la densidad mineral ósea.

Se sugiere la vigilancia de parámetros de laboratorio como fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, paratohormona, transaminasas y densitometría anual lumbar y de cadera, en niños con tratamiento prolongado con valproato por cualquier causa.

REFERENCIAS

1. Arzimanoglou A. Aicardi's Epilepsy in Children. 3rd ed. USA: Ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2004;pp:1-6.
2. Rubio D. Actualidades en Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. México 2006. www.epilepsiamexico.gob.mx.
3. López-Hernández E, Bravo J, Solís H. Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación, aspectos básicos útiles en la práctica. Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM, 1991:1-8.
4. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentator. *Neurochem Int* 2000;37:103-110.
5. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001;90:21-34.
6. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilep* 2005;46(4):S31-37.
7. Cummings S, Bates D, Black D. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288(15):1889-1897.
8. Shaw N. Management of osteoporosis in children. *Europ J Endocrin* 2008(159):S33-39.
9. Cons M. Densitometría ósea. En: Reza A, Mendoza V, editores. *Enfermedades del metabolismo óseo y mineral*. 1^a ed. México: Prado, 2006;pp:117-170.
10. Horlick M, Wang J. Prediction models for evaluation of total-body bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. *Pediatr* 2004;114:e337-e345.
11. Molgaard C, Thomsen B. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1997;76:9-15.
12. Kalkwarf H, Zemel B, Gilsanz V, et. Al. Pediatric bone mineral reference values. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2087-2099.
13. Samaniego E, Raj D, Sheth R. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:196-200.
14. Andress DL, Ozuna J, Trischwell A. Antiepileptic drug induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-786.
15. Sheth R, Wesolowski C. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127(2):256-262.
16. Gülden K, Taner E. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clinic Pediatr* 1999;38(2):93-98.
17. Guo C, Ronen G, Atkinson S. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(9):1141-1147.
18. Farhat G, Yamout B. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurol* 2002;58(9):1348-1353.
19. Ecevit C, Aydogan A. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004;31(4):279-282.
20. Babayigit A, Dirik E, Bober E. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006;35(3):177-181.
21. Souverein P, Webb D, Weil J, et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures. *Neurol* 2006;66:1318-1324.
22. Sheth D, Binkley N, Bruce P, Hermann A. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurol* 2008;70:170-176.
23. The National Institute of Health [NIH Consensus Conference] Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994;272(24):1942-1948.
24. Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en Latinoamérica. En *Sistema mexicano de alimentos equivalentes. Sistema de alimentos equivalentes*. INNSZ e Instituto Nacional de Cardiología. México, 1996.
25. Instructivo Beckman Coulter CX-4CE/CX-DELTA. Beckman Instruments Inc. Agentes diagnósticos para uso in vitro: ALP, PO4 y Ca. Alemania, 1995.
26. Siberry G, Iannone R. Blood chemistries and body fluids. En: Siberry G, editor. *The Harriet Lane Handbook*. 15th ed. Madrid: Mosby, 2003; pp:119-126.