

Epilepsia catamenial

Daniel Nariño, Malena C. del Pilar Grillo

RESUMEN La epilepsia catamenial se define como la presencia o el incremento de crisis epilépticas, durante o inmediatamente antes de la menstruación. Su incidencia es variable dado el subregistro de pacientes. Se describen tres patrones: perimenstrual, ovulatoria y luteal, de acuerdo con la etapa del ciclo menstrual en que aparecen. Existen diferentes teorías sobre su fisiopatología: influencia hormonal (efecto proconvulsivante de los estrógenos y anticonvulsivante de la progesterona); posibles alteraciones hidroelectrolíticas, y cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los anticonvulsivantes.

Para su diagnóstico se requiere de la presencia de crisis, la caracterización del ciclo menstrual, su duración, niveles de progesterona y biopsia endometrial acorde a la etapa del ciclo. Dentro de las propuestas terapéuticas se encuentran el uso de acetazolamida, ajuste de anticonvulsivantes, adición de benzodiacepinas y terapia hormonal, aunque con los estudios actuales aún no hay suficientes criterios para validar la evidencia.

PALABRAS CLAVES: epilepsia, ciclo menstrual, salud de las mujeres (*Acta Neurol Colomb* 2005;21:25-33).

SUMMARY. Catamenial epilepsy is a menstrual cycle-related seizure disorder characterized by an increase in seizures at the time of menstruation. Its incidence is variable. Three distinct patterns of catamenial epilepsy –perimenstrual, ovulatory and inadequate luteal phase– have been described.

Cyclical changes of ovarian hormones estrogens and progesterone are now widely believed to be essential for the genesis of catamenial seizures. Generally, progesterone has anticonvulsive effects, while estrogens facilitate seizure susceptibility. Despite the increased use of wide-ranging antiepileptic and hormonal drugs, catamenial seizures are often refractory to many treatments. Future studies are clearly warranted to determine the molecular pathophysiology and an effective treatment of catamenial epilepsy.

KEY WORDS: epilepsy , menstrual cycle, women`s health (*Acta Neurol Colomb* 2005;21:25-33).

Recibido: 15/11/04. Revisado: 29/11/04. Aceptado: 28/01/05.

Daniel Nariño González. Jefe Laboratorio de Neurofisiología, Clínica de Epilepsia, Hospital Central de la Policía. Docente Servicio de Neurología, Laboratorio de Neurofisiología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de La Salud. Malena Constanza Del Pilar Grillo Ardila. Residente III de Neurología, Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia: malenagrillo@hotmail.com

DEFINICIONES

El término catamenial se deriva del griego “*katamenios*” que significa mensualmente. La naturaleza cíclica de los ataques se atribuyó inicialmente a la luna. Galeno creía que el efecto de la luna sobre la periodicidad de las crisis dependía de la mayor o menor energía que recibía del sol.

Sir Charles Locock describió por primera vez en 1857, durante la reunión de La Real Sociedad Médica y Quirúrgica, la relación entre las crisis epilépticas y el ciclo menstrual. Así, el término de epilepsia histérica (del griego “*hystera*” que significa útero) fue acuñado y utilizado para denominar las pacientes con crisis regulares asociadas a la menstruación.

En 1881 Gowers describió una serie de 82 mujeres con epilepsia; 46 casos fueron asociados a la menstruación (1).

La epilepsia catamenial se puede definir como la presencia o el incremento de crisis epilépticas, durante o inmediatamente antes de la menstruación. Sin embargo, no existe un acuerdo sobre su definición; en algunos casos la relación de las crisis con el periodo menstrual se considera como uno de los factores causantes de las crisis, dentro de una epilepsia focal sintomática o probablemente sintomática (especialmente en las de origen temporal), o en menor proporción dentro de una epilepsia generalizada idiopática, sintomática o probablemente sintomática (en especial en la epilepsia mioclónica juvenil). Otros autores definen la epilepsia catamenial como

Número especial

la aparición del 75 % de las crisis epilépticas en relación con el ciclo menstrual (2), que es en realidad, el tipo de epilepsia menos frecuente. La última propuesta de clasificación de las crisis epilépticas por la Liga Internacional Contra La Epilepsia (3), no menciona a la epilepsia catamenial como un síndrome epiléptico. Como no hay una definición establecida, su incidencia varía del 10% al 78% debido a las diferencias metodológicas entre los estudios y el subregistro de las pacientes (4).

Ciclo menstrual

El ciclo menstrual es la manifestación de un sistema neuroendocrino que relaciona hipotálamo, hipófisis y ovario a través de la interacción entre la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), las gonadotropinas hipofisiarias (FSH y LH) y los esteroides gonadales.

La GnRH es sintetizada en las neuronas del núcleo arcuato (hipotálamo medial-basal), y secretada en pulsos, desde la eminencia media a la adenohipófisis a través del sistema portal. El ciclo menstrual depende de la frecuencia, el rango y la amplitud de liberación de esta hormona; la actividad intermitente e intrínseca de las neuronas productoras de GnRH es a su vez regulada por catecolaminas y opioides endógenos.

La GnRH liberada en la hipófisis anterior, estimula la producción y la liberación intermitente, de las hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH). La producción de FSH y LH se caracteriza por una alta frecuencia y baja amplitud de los pulsos de liberación sobre la fase folicular y viceversa, durante la fase luteal. Estas gonadotropinas regulan la producción de esteroides gonadales (estrógenos y progesterona), que a su vez realizan una retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis.

Los estrógenos biológicamente activos son el estradiol (más potente, lipofílico y con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica), el estriol (metabolito del estradiol) y la estrona. Estos últimos provienen más frecuentemente de la conversión periférica que de la producción ovárica directa en mujeres no gestantes.

La FSH estimula la liberación de un péptido inhibido por las células de la capa granulosa,

y este, a su vez, realiza la regulación de la liberación de la FSH. En la fase folicular la FSH promueve la maduración del folículo y la producción de estradiol. La LH estimula las células tecales para la producción de andrógenos que son aromatizados por el estradiol en las células de la capa granulosa (por influencia de la FSH).

El estradiol realiza inicialmente una retroalimentación negativa sobre la liberación hipofisiaria de gonadotropinas, pero, posteriormente (hacia la mitad del ciclo), ejerce un efecto positivo que lleva a la liberación de LH. La hormona luteinizante aparece en respuesta a la maduración completa del oocito y precipita la ovulación convirtiendo el folículo en cuerpo lúteo (con lo que termina la fase folicular); esto precede aproximadamente en 36 horas a la ovulación. El cuerpo lúteo incrementa la producción de progesterona y si no hay concepción, disminuye y se dispara la producción de FSH iniciando un nuevo ciclo. La suspensión abrupta del estradiol y la progesterona desencadenan el desprendimiento y sangrado del tejido endometrial originando la menstruación.

La secreción anormal de FSH durante la fase folicular limita el desarrollo folicular, altera la adecuada formación y función del cuerpo lúteo, lo que se conoce como una fase luteal inadecuada, y como consecuencia, los niveles de estrógenos permanecen intactos, mientras que la producción de progesterona es insuficiente. Estos ciclos de fase luteal inadecuada ocurren en aproximadamente el 29% de las mujeres. Su etiología es diversa (alteración del eje hipotálamo hipofisiario, defectos ováricos primarios y del metabolismo y alteración en la esteroidogénesis de la célula luteal) y no son una causa frecuente de infertilidad.

La duración del ciclo menstrual es variable, en promedio 28 días, tiempo que se incrementa de manera progresiva hacia el final de la vida reproductiva; sin embargo, los ciclos con duración entre 24 y 35 días, se pueden considerar como normales.

Por convención, el primer día de un ciclo de 28 días corresponde al inicio de la menstruación. La ovulación ocurre en el día 14 cuando la fase luteal permanece constante (la fase luteal se considera normal entre los días 11 y 17 de cada ciclo).

Patrones de epilepsia catamenial

Duncan y cols. (5) encontraron que el 78% de las pacientes estudiadas tenían crisis catameniales, pero solo el 12.5% cumplían con el criterio de tener al menos el 75% del total de las crisis durante 10 días continuos, comenzando cuatro días antes del ciclo.

Las crisis catameniales tienen más relación con la epilepsia focal que con la generalizada. El patrón más frecuente consiste en un incremento en las crisis, inmediatamente antes o durante la menstruación, aunque algunas mujeres pueden presentar la misma sintomatología durante otras fases del ciclo.

Herzog y cols. (6) describieron tres patrones de epilepsia catamenial en 184 mujeres con epilepsia del lóbulo temporal, basándose en la frecuencia de las crisis y en los niveles de progesterona luteal: El patrón perimenstrual fue definido como una mayor frecuencia de las crisis diarias durante la fase menstrual (tres días antes a tres días después de comenzada la menstruación), comparada con las fases folícular (cuarto a noveno día) y luteal (entre 12 y 4 días antes de la menstruación). El patrón ovulatorio caracterizado por una mayor frecuencia de las crisis durante la fase ovulatoria (décimo día a partir de la menstruación hasta 13 días antes de la siguiente) comparado con las fases folícular y luteal del ciclo. En el patrón luteal la frecuencia de las crisis es mayor durante las fases ovulatoria, menstrual y luteal, que durante la fase folícular; esto, en mujeres con fase luteal inadecuada.

La frecuencia de las crisis focales motoras y secundariamente generalizadas, fue mucho mayor durante las fases perimenstral y periovulatoria que durante la fase luteal. En mujeres con fase luteal inadecuada las crisis se presentaron con menor frecuencia durante la fase folícular (7).

Se considera que un tercio de las mujeres con epilepsia tienen crisis catameniales; estas se definen como un incremento de las crisis durante una de las fases en particular es del ciclo. El 71% de las mujeres con ciclos ovulatorios tienen un patrón perimenstral y/o periovulatorio. Un 78% de las mujeres con ciclos de fase luteal inadecuada presentan un patrón luteal.

En 35 mujeres con epilepsia refractaria del lóbulo temporal, la frecuencia de las crisis durante la menstruación fue mayor que durante las fases ovulatoria y luteal, en los ciclos ovulatorios (8). El incremento de crisis durante la menstruación fue del 63% comparado con la segunda mitad del ciclo. La frecuencia de crisis parece ser mayor durante los ciclos anovulatorios.

FISIOPATOLOGÍA

Influencia hormonal

La influencia hormonal dada por la variación en la secreción de hormonas sexuales durante el ciclo menstrual, se considera como uno de los diferentes mecanismos generadores de la epilepsia catamenial.

Se ha encontrado una densa población de receptores neuronales para los estrógenos en el hipotálamo, el sistema límbico, la amígdala, la formación hipocampal y la corteza entorrinal de diversas especies animales. En estructuras como el tallo cerebral y la médula espinal se ha localizado un mayor número de receptores de progesterona. Tanto los estrógenos como la progesterona modifican las funciones neuronales por medio de la activación de receptores intracelulares específicos que modulan la transcripción y la síntesis protéica.

Se considera que los esteroides sexuales (ováricos) y los receptores de estrógenos ya identificados como ARNm ER2 (distribuido en el SNC y los órganos sexuales femeninos y masculinos) y ARNm ER5 (en cerebros femeninos), juegan un papel trascendental en la morfología neuronal, en el funcionamiento sináptico y en la excitabilidad cortical (9,10).

Se han demostrado los efectos proconvulsivantes de los estrógenos en varios modelos animales y humanos (11-13).

La administración IV de estrógenos induce actividad epileptiforme y las crisis tanto en modelos animales normales como lesionados. La administración de estradiol en ratas facilita el modelo *kindling* (amígdala, hipocampo y neocorteza) y las crisis audiogénicas. El estradiol reduce el umbral electroconvulsivo (modelo MES) y potencia las crisis inducidas por la administración

del ácido kaínico y del pentilentetrazol(PTZ). El uso de estradiol en ratas ejerce un efecto glutaminérgico sobre la región hipocampal CA1, facilitando las crisis límbicas.

También el estradiol incrementa los receptores del tipo NMDA. La población de dendritas espinosas de las neuronas piramidales del sector CA1, aumenta la conectividad y la sensibilidad de los botones pre y postsinápticos, lo que facilita la sincronización de la actividad epileptiforme hipocampal.

Estudios experimentales sugieren que el estradiol regula la función inhibitoria en células piramidales hipocampales, por medio del aumento en los niveles de ARNm para ácido glutámico descarboxilasa y de GAD (enzima necesaria para la síntesis de GABA) en las neuronas gabaérgicas del sector CA1. Sin embargo, la administración sostenida de estradiol en cultivos de células hipocampales, disminuye la inmunorreactividad a GAD, reduce la amplitud y la frecuencia de las corrientes inhibitorias gabaérgicas y aumenta las corrientes excitatorias postsinápticas, lo que produce una desinhibición de las neuronas piramidales.

Las propiedades anticonvulsivantes de la progesterona han sido ampliamente establecidas a través de modelos animales y humanos. Parece que estas propiedades que ejercen un efecto antagónico a los estrógenos (14,15).

La progesterona y sus metabolitos incrementan el efecto inhibitorio del GABA de manera similar que los barbitúricos y las benzodiacepinas, a través del reconocimiento y activación específica del complejo receptor ionóforo Cl-GABA/BDZ; también disminuye la frecuencia de las descargas interictales generadas por la aplicación local de penicilina en la corteza de gatos y ejerce un efecto protector sobre las crisis inducidas en perros.

Además lentiﬁca el *kindling*, incrementa el umbral electroconvulsivo y es tan eficaz como el PB y la PHT para el control de crisis inducidas por la administración de PTZ en ratas.

El uso de progesterona protege contra las crisis inducidas con ácido kaínico, reduce la densidad de dendritas espinosas de las neuronas piramidales del sector CA1 y disminuye la frecuencia de crisis audiogénas en ratas tras la administración de estrógenos.

De manera sorprendente se observó que la progesterona incrementa las descargas de punta onda en modelos genéticos de epilepsia de ausencias.

La administración de alfazalona y tetrahidrodeoxicorticosterona (esteroides neuroactivos sintéticos) en el núcleo reticular del tálamo de ratas con epilepsia de ausencias, incrementó la frecuencia de crisis.

Las propiedades anticonvulsivantes de la progesterona se deben a la capacidad que tiene de convertirse en un metabolito reducido: (3 hidroxi 5,1,20 pregnanolona) la alopregnanolona, es un esteroide neuroactivo que, al igual que los barbitúricos, incrementa la frecuencia de apertura del complejo ionóforo Cl-GABA.

Estos efectos se atribuyen a una modificación en la expresión del receptor GABA, porque la alopregnanolona aumenta la transcripción del gen que codifica para la subunidad 4 del receptor.

El primer modelo de epilepsia catamenial fue propuesto por Reddy y cols (9). La administración sostenida de progesterona y alopregnanolona demostró ejercer un mayor efecto protector que PB, VPA y bretazenil (agonista del receptor BDZ). Posteriormente se bloqueó la conversión de progesterona hacia alopregnanolona utilizando finasteride, un inhibidor de la 5 reductasa. Los niveles plasmáticos de alopregnanolona se redujeron en un 86% en las primeras 24 horas, mientras que los de progesterona seguían intactos. Esto se correlacionó con el incremento en la susceptibilidad de crisis inducidas por PTZ. La introducción del finasteride para el tratamiento de la calvicie en hombres mostró un incremento en la frecuencia de las crisis, que se resolvió tras la suspensión de la medicación.

Backstrom (1) realizó el primer estudio humano para establecer una relación entre la frecuencia de las crisis y los niveles de esteroides sexuales, durante nueve ciclos de siete mujeres con epilepsia. Se estableció la relación estradiol/progesterona en días alternos y se determinó la frecuencia de crisis para establecer una relación posterior. Backstrom logró obtener una correlación positiva en seis de los nueve ciclos, con pico de estradiol/progesterona en los períodos premenstrual y preovulatorio,

y disminución durante la fase luteal. Esta información no fue consistente con los resultados de otras investigaciones.

Estudios como los de Herzog (4,5) sugieren un vínculo entre la deficiencia de progesterona luteal y la presencia de crisis perimenstruales, porque en estas pacientes los niveles de progesterona luteal son mucho menores que en pacientes de control, mientras que los niveles de LH, FSH, prolactina y estrógenos son similares en ambos grupos.

Estudios realizados en humanos han demostrado el efecto antagonista de los estrógenos y la progesterona. Logothetis y cols (1) observaron un incremento en la actividad epileptiforme interictal en el 63% de las pacientes tras la administración IV de estrógenos. Igualmente, el uso de progesterona disminuye de manera significativa la frecuencia de puntas en mujeres con epilepsia focal.

Herzog y cols. utilizaron estimulación magnética transcraneal en mujeres con crisis mensuales y demostraron una disminución perimenstrual de la inhibición córticocortical normalizada, bajo la administración de progesterona. Además, en un seguimiento con telemetría a pacientes con epilepsia idiopática generalizada, se demostró un incremento de las descargas de punta onda durante la menstruación comparada con otras fases del ciclo.

EQUILIBRIO HÍDRICO

Hipócrates fue el primero en sugerir una relación entre el equilibrio hídrico y las convulsiones, que posteriormente se comprobó en patologías como la eclampsia, el trauma, la intoxicación alcohólica y la encefalopatía urémica, entre otras. En el siglo XIX se utilizó el drenaje de líquido cefalorraquídeo como opción terapéutica para la epilepsia.

Las primeras investigaciones realizadas a principios del siglo XX, se basaron en el efecto de la hormona antidiurética y la ingestión desmedida de agua sobre la frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia. El test de vasopresina provocó anomalías electroencefalográficas que se correlacionaron con la presencia de crisis en estos pacientes.

Se sugirió que una alteración en la permeabilidad de la membrana celular era la causa de las crisis y que el desequilibrio hídrico era el mecanismo primario de las crisis perimenstruales.

Esta teoría fue refutada por Ansell y Clarke (1) que no encontraron diferencias significativas entre el peso corporal, el metabolismo del sodio y el agua corporal total, en mujeres con epilepsia, incluyendo mujeres con crisis perimenstruales versus controles; tampoco se demostró relación entre el peso corporal y la frecuencia de crisis sobre el desarrollo del ciclo menstrual.

Millar y Nelly (16) encontraron que un aumento cíclico en la circulación de renina, presente en altas concentraciones en las células tecales, producía cambios en el equilibrio del sodio en el curso del ciclo reproductivo. En estas pacientes la administración de un IECA (captopril), mejoró el control de crisis perimenstruales.

METABOLISMO DE LOS MEDICAMENTOS ANTIÉPILÉTICOS

Los esteroides gonadales se metabolizan activamente en el hígado y su producción depende principalmente del citocromo P-450; esto puede sugerir que la ingesta de medicamentos que estimulen el metabolismo hepático, podría afectar las concentraciones séricas de esteroides sexuales. No obstante, la dinámica del proceso y los cambios durante el ciclo menstrual permanecen desconocidos.

Se han descrito ciclos anovulatorios en algunas mujeres con epilepsia que reciben tratamiento anticonvulsivante, lo que parece ser el epifenómeno de una influencia central que no solo se caracteriza por la alteración del metabolismo de esteroides gonadales.

Las enzimas hepáticas pueden acelerar el metabolismo de los esteroides sexuales, y a su vez, los esteroides sexuales pueden modificar la tasa de depuración que modifica los niveles séricos de algunas medicaciones.

Se han descrito variaciones en las concentraciones de PHT y CBZ en la saliva de pacientes con crisis perimenstruales (17,18), mientras que las concentraciones de PB, CBZ y PHT

permanecen estables durante todo el ciclo en mujeres con crisis no relacionadas con la menstruación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de epilepsia catamenial se hace por la presencia de crisis diarias asociadas a la menstruación y por la caracterización del tipo de ciclo y su duración. La historia clínica debe incluir el registro de la regularidad del periodo, los síntomas premenstruales, la presencia de dismenorrea y seguimiento de la temperatura corporal basal que debe incrementarse en al menos 0.7°C, debido al aumento de la progesterona durante el periodo postovulatorio.

Los niveles de progesterona deben encontrarse mayores a 3ng/mL y la biopsia endometrial debe mostrar una fase secretoria. El diagnóstico de una fase luteal inadecuada requiere de tres niveles séricos de progesterona en fase luteal (entre el quinto y noveno día después de la ovulación) y de la aparición de LH en pruebas para detección en orina, o dos biopsias endometriales secuenciales que muestren más de dos días de diferencia entre el día del ciclo y el patrón histológico. En la práctica, un nivel de progesterona entre 5-10ng/mL en el pico de la fase luteal es suficiente para realizar el diagnóstico.

En algunas mujeres con epilepsia del lóbulo temporal, la aparición de crisis asociadas a ciclos anovulatorios fue de 35% versus 8%, en controles (ciclos ovulatorios), y 0% en pacientes con epilepsia idiopática generalizada (19). Se puede encontrar una alteración límbica subclínica porque estudios experimentales de estimulación eléctrica de la amígdala y el hipocampo de ratas, suprimen la liberación de LH y la ovulación.

TRATAMIENTO

Se ha propuesto una variedad de aproximaciones terapéuticas para la epilepsia catamenial, sin embargo, no cumplen los criterios de validez porque se basan en estudios experimentales o reporte de casos (1).

En 1857, Sir Charles Locock describió su experiencia utilizando bromuro de potasio por una a dos semanas antes del periodo menstrual,

en 14 mujeres con crisis perimenstruales. Posteriormente, Gordon, en 1909, reportó resultados satisfactorios en 23 mujeres tratadas con hormona tiroidea durante tres semanas al inicio del periodo, seguido de bromuro durante una semana y cuidados dietéticos con restricción de cafeína, sal, carnes dulces y alcohol. En mujeres con disfunción menstrual se debe considerar la terapia hormonal como una posibilidad de tratamiento (20).

Acetazolamida

Sus propiedades anticonvulsivantes se atribuyeron inicialmente a la producción de una acidosis metabólica por la inhibición de la anhidrasa carbónica, pero estudios subsiguientes no pudieron demostrar una relación causal entre los niveles de bicarbonato y la frecuencia de las crisis.

La acetazolamida produce una acumulación de CO₂ en el cerebro suficiente para evitar el componente tónico extensor de las crisis generalizadas. Además, el incremento del CO₂ en el espacio extracelular, estabiliza la membrana axonal, reduce el calcio intracelular y disminuye la excitabilidad neuronal.

También se consideró el efecto diurético como el mecanismo de acción, al modificar el peso corporal y el equilibrio hidroelectrolítico durante la menstruación; aún así, no se encontró diferencia significativa entre las pacientes con crisis perimenstruales y los controles.

Poser (1) reportó una mejoría de las crisis, sin efectos adversos tras la administración de 250-500mg/d, de cinco a siete días antes y durante la menstruación. Ansell y Clarke (1) obtuvieron el mismo resultado cuando utilizaron acetazolamida a 5mg/kg/d.

Lin (21) reveló una reducción del 40% en la frecuencia de las crisis y del 30% en la severidad de las mismas, en pacientes con epilepsia catamenial que fueron tratadas con acetazolamida.

La dosis inicial recomendada es de 4 mg/kg, con un rango de 8-30mg/kg/d, administrando de una a cuatro dosis, sin excederse de 1gr/d; su efecto es limitado debido al desarrollo de tolerancia por inducción e incremento en la actividad de anhidrasa carbónica en las células

gliales. Por esto, es necesario un ascenso progresivo en las dosis para mantener el efecto anticonvulsivante.

Los efectos adversos pueden ser: parestesias, náuseas, emesis, fatiga, mareos, ataxia, disnea, depresión, acidosis metabólica hiperclorémica, poliuria, disgeusia, cálculos renales, detención del crecimiento en niños y anemia aplásica.

FÁRMACOS ANTEPILEPTICOS CÍCLICOS

Habitualmente el uso de benzodiacepinas se limita a los eventos agudos de crisis. Sin embargo, la administración intermitente de benzodiacepinas ha sido utilizada en mujeres con epilepsia catamenial.

El clobazam 1,5 BDZ fue el primer fármaco utilizado en esquemas de soporte. Tiene menos efectos adversos que otras benzodiacepinas de configuración 1,4 BDZ. En 1982 Feely y cols. (22) compararon el clobazam *versus* un placebo, en un estudio doble ciego realizado en mujeres con crisis perimenstruales refractarias; utilizaron clobazam a 20 mg/d, durante 10 días, iniciando dos a cuatro días antes del periodo. La eficacia (78%) fue definida por la ausencia de crisis, por menos de cuatro crisis/mes o por una reducción superior al 50% en la frecuencia de las crisis. Los efectos adversos más comunes son sedación y depresión.

El ajuste de las dosis del tratamiento, en los períodos de exacerbación de las crisis, también ha sido ampliamente estudiado. Karkuzhali y cols. (23) lograron una reducción de ocho a una crisis por mes, en una mujer que presentaba variaciones séricas de valproato (35%), con menor concentración durante la menstruación.

TERAPIA HORMONAL

Anticonceptivos orales (ACO): usualmente contienen estrógenos y progesterona; la mayoría etinilestradiol, algunos mestranol, y en general derivados de progestágenos y testosterona. Los efectos androgénicos y cardiovasculares a bajas dosis (<50 μ g) no son comunes. La eficacia de los anticonceptivos orales se reduce en mujeres que reciben FAE inductores enzimáticos. No hay evidencia que sugiera que la anticoncepción oral

incrementa la actividad epileptogénica ni que regímenes de bajas o altas dosis sean efectivos en el control de las crisis (24).

Acetato de medroxiprogesterona (AMP): es un derivado de la progesterona para administración oral o parenteral. En mujeres con adecuados niveles de estrógenos, el AMP produce un cambio endometrial del epitelio proliferativo al estado secretor. Los efectos adversos incluyen, sangrado irregular, aumento de peso y depresión. Mattson y cols. (25) encontraron una reducción del 39% en la frecuencia total de las crisis, en mujeres con epilepsia catamenial, tras la administración de 10mg, dos a cuatro veces/día. No se reportaron efectos adversos marcados y las concentraciones séricas de FAE no fueron modificadas. Sin embargo, aquellas que recibían inductores enzimáticos requirieron dosis mayores.

Progesterona natural: es considerada como el tratamiento de elección en mujeres con fase luteal inadecuada. Tras la administración de progesterona, la frecuencia mensual de crisis disminuyó en 68% durante los 3 meses de tratamiento, y el 75% de la mujeres tuvo solo una crisis. Herzog y cols. (26) publicaron su experiencia con el uso de progesterona a 200 mg, tres veces/día. Hubo una reducción del 55% de las crisis en el 72% de las pacientes. La reducción de las crisis fue mayor en mujeres con ciclos de fase luteal inadecuada (59%) si se compara con los pacientes que tienen crisis perimenstruales (49%). La diferencia en la susceptibilidad de crisis en pacientes con epilepsia generalizada *versus* pacientes con epilepsia focal, permanece desconocida. Los efectos adversos, como fatiga transitoria y depresión, se relacionaron con la dosis y en todos los casos hubo mejoría luego de la suspensión de la medicación.

Antiestrógenos: el citrato de clomifeno estimula el eje hipotálamo hipofisiario, incrementa la producción de gonadotropinas e induce la ovulación. Herzog y cols. (27) administraron clomifeno 25-100 mg/d, a 12 mujeres con epilepsia focal y alteraciones menstruales, incrementando la dosis de manera progresiva hasta el inicio de efectos adversos. Reportaron una reducción de al menos 50% de las crisis en 10 de los casos. Los efectos adversos fueron transitorios y mejoraron con la suspensión de la medicación.

Andrógenos: el caso de una paciente con endometriosis cerebral y crisis focales asociadas a la menstruación fue tratado exitosamente con danazol, un derivado esteroide androgénico sintético que induce cambios atróficos en el tejido endometrial, evita la aparición de gonadotropinas e inhibe la esteroidogénesis en el cuerpo lúteo (28). Los efectos adversos relacionados con el hipoestrogenismo y las propiedades androgénicas fueron marcados (aumento de peso, retención de líquidos, fatiga, acné, hirsutismo, labilidad emocional y vaginitis atrófica).

Análogos de gonadotrofinas: suprinen la esteroidogénesis ovárica y testicular. No interfieren en el metabolismo hepático de los fármacos antiepilepticos. El tratamiento con agonistas de LHRH mostró una franca disminución en la frecuencia del *status epilepticus* en mujeres con epilepsia generalizada. El uso a largo plazo produce una desmineralización ósea por inducción de un estado hipoestrogénico reversible.

Esteroides neuroactivos: son hormonas esteroideas sintetizadas de novo en el cerebro. La ganaloxona es un análogo sintético de alopregnanolona, y ha demostrado propiedades anticonvulsivantes en modelos experimentales de rata con crisis inducidas por PTZ y en el modelo MES. En niños con espasmos infantiles redujo la frecuencia de espasmos en 50%, de un 33% de los pacientes (1).

CONCLUSIONES

No existe en la actualidad una definición uniforme sobre la epilepsia catamenial y por lo tanto no hay estudios comparativos. Se han hecho estudios en los que se establece una relación entre la secreción hormonal a través del sistema neuroendocrino del ciclo menstrual y la predisposición o inhibición de las crisis. Sin embargo nos falta todavía entender dicha relación fisiopatológica por lo que es necesario efectuar más estudios desde el punto de vista, clínico, epidemiológico y de las ciencias básicas.

Parece más recomendable el uso de acetazolamida y benzodiacepinas en los casos estrictamente definidos como epilepsia catamenial (únicamente durante el periodo del ciclo menstrual en que aparecen las crisis epilépticas), o incrementar

las dosis de los anticonvulsivantes tradicionales, y/o asociar alguna de las dos medicaciones anteriores (únicamente durante el periodo del ciclo menstrual en que aparecen las crisis epilépticas con mas frecuencia).

El uso de terapia hormonal es más recomendado en pacientes con alteraciones demostradas del ciclo menstrual, como en el caso de fase luteal inadecuada. Se deberán tener en cuenta las interacciones entre los anticonvulsivantes y los estrógenos y progestágenos.

La epilepsia catamenial afecta hasta un tercio de las mujeres con epilepsia: se han descrito tres patrones de susceptibilidad, su fisiopatología es motivo de controversia y puerta abierta hacia nuevos estudios. Hasta el momento, se ha sugerido que la suspensión abrupta de neuroesteroides es un factor importante en la génesis de las crisis perimenstruales.

REFERENCIAS

1. Foldvary N, Falcone T. Catamenial epilepsy. Pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology* 2003; **61**: S2-S15.
2. Duncan JS, Shorvon SD, Fish DR. Clinical Epilepsy, New York: Churchill Livingstone; 1995.
3. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; **42**: 1-8.
4. Karlow V, Vlasic P. New aspects of the catamenial epileptic seizures. *Epilepsia* 1995; **36**: 193. Abstract.
5. Duncan S, Read C, Brodick M. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993; **34**: 827-831.
6. Herzog A, Klein P, Ransil P. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; **38**: 1082-1088.
7. Mattson R, Kamer J, Cramer A, Caldwell B. Seizure frequency and the menstrual cycle: a clinical study. *Epilepsia* 1981; **22**: 242.
8. Herzog A, Friedman M. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology* 2001; **57**: 2133-2135.
9. Smith M, Keel C, Greenberg B, Adams L, Schmidt P, Rubinow A, Wassermann E. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999; **53**: 2069-2072.
10. McEwen B. Clinical Review: 108 The Molecular and Neuroanatomical Basis for Estrogen Effects in the Central Nervous System. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84.
11. Hom AC, Buterbaugh GG. Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylenetetrazole administration in ovariectomized female rats. *Epilepsia* 1986; **27**: 103-108.
12. Nicoletti F, Speciale C, Sortino MA, et al. Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen

- clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male and female rats. *Epilepsia* 1985; **26**: 252-257.
- 13. Van Luijtelaar G, Budziszewska B, Jaworska-Feil I, Ellis J, Coenra A, Lason W.** The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res* 2001; **46**: 225-239.
- 14. Reddy DS, Kim HY, Rogawski MA.** Neurosteroid withdrawal model of perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; **42**: 328-336.
- 15. Reddy DS, Rogawski MA.** Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; **42**: 337-344.
- 16. Millar JA, Neill KG.** Captopril as adjunctive treatment in catamenial epilepsy. *NZ Med J* 1991; **28**: 368-369. Abstract.
- 17. Shavit G, Lerman P, Korczyn AD, Kivity S, Bechar M, Gitter S.** Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. *Neurology* 1984; **34**: 959-961.
- 18. Kumar N, Behari M, Ahuja GK, Jailkhani BL.** Phenytoin levels in catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1988; **29**: 155-158.
- 19. Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ.** Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995; **36**: 355-359.
- 20. Herzog AG.** Intermittent progesterone therapy of partial complex sei-zures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986; **36**: 1607-1610.
- 21. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J.** Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2001; **42**: 746-749.
- 22. Feely M, Calvert R, Gibson J.** Clobazam in catamenial epilepsy: a model for evaluating anticonvulsants. *Lancet* 1982; **2**: 71-73. Abstract.
- 23. Karkuzhali B, Schomer DL.** Weekly fluctuation and adjustment of antiepileptic drugs to treat catamenial seizures. *Epilepsia* 1998; **39(Suppl 6)**: 179. Abstract.
- 24. Dana-Haeri J, Richens A.** Effect of norethisterone on seizures associated with menstruation. *Epilepsia* 1983; **24**: 377-381.
- 25. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC.** Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984; **34**: 1255-1258. Abstract.
- 26. Herzog AG.** Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology* 1995; **45**: 1660-1662.
- 27. Herzog AG.** Clomiphene therapy in epileptic women with menstrual disorders. *Neurology* 1988; **38**: 432-434.
- 28. Millichap JG, Woodbury DM, Goodman BS.** Mechanism of the Ichida M, Gomi A, Hiranouchi N, et al. A case of cerebral endometriosis causing catamenial epilepsy. *Neurology* 1993; **43**: 2708-2709.