

Hormonas y epilepsia

Angela M. Ruiz, Paola A. Ortíz

RESUMEN

OBJETIVO: evaluar la influencia que tienen los esteroides sexuales sobre la excitabilidad neuronal y por ende sobre la frecuencia y severidad de las convulsiones en mujeres epilépticas.

DESARROLLO: se hace una revisión de aspectos relacionados con la síntesis, el metabolismo y los mecanismos de acción de las hormonas esteroideas sobre el tejido neuronal, incluyendo su relación con los principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, su influencia sobre la sobrevida, diferenciación y regeneración de las neuronas, así como sobre los estados de humor, la cognición, la respuesta sensitiva, y el comportamiento motor. También se explora la influencia que tienen las fluctuaciones fisiológicas sobre el curso de la epilepsia, a lo largo del ciclo menstrual y de las diversas etapas de la vida reproductiva, las alteraciones endocrinas más frecuentes y los aspectos relacionados con la epilepsia catamenial. Se hacen algunas consideraciones sobre el manejo hormonal de la epilepsia y sobre menopausia y epilepsia.

CONCLUSIONES: existe evidencia suficiente sobre la influencia que tienen las hormonas esteroideas sobre el sistema nervioso central. El conocimiento claro de los diferentes aspectos de dicha interacción permite un acercamiento más completo e integral al manejo de la mujer epiléptica y abre un vasto campo de investigación en esta área.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, ciclo menstrual, sistema nervioso central, hormonas gonadales (*Acta Neurol Colomb 2005;21:34-42*).

SUMMARY

OBJECTIVE: to evaluate the influence of sexual steroids on neural excitability, frequency and severity of seizures among epileptic women.

DEVELOPMENT: different topics related to sexual hormones synthesis, metabolism and mechanisms of action on neural tissue are reviewed, including their relation with the most important neurotransmitters, their influence on neuronal survival, differentiation and regeneration, as well as on mood, cognition, sensitive and motor response. The influence of the hormonal physiological changes through the menstrual cycle and the reproductive life of epileptic women, the most frequent endocrine disorders, and topics of catamenial epilepsy are also explored. Finally, some considerations about hormonal treatment of epilepsy and epilepsy and menopause are made.

CONCLUSIONS: enough evidence about the influence of steroid hormones on the central nervous system is available. The knowledge of such interaction allows a comprehensive approach to epileptic women treatment and opens a wide field of research in the area.

KEY WORDS: epilepsy, menstrual cycle, central nervous system, gonadal hormones (*Acta Neurol Colomb 2005;21:34-42*).

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

Angela María Ruiz Sternberg. Profesora Principal, Jefe de Educación Médica, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Paola Andrea Ortiz Salas. Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario.

INTRODUCCIÓN

Existe considerable evidencia en estudios animales experimentales y en estudios clínicos que soportan la influencia que tienen las hormonas sexuales en la presentación de crisis epilépticas. Se han descrito cambios en la frecuencia y la

severidad de las convulsiones en la pubertad, el embarazo, la menopausia y a lo largo del ciclo menstrual (1).

Múltiples estudios de biología celular y molecular han permitido identificar la presencia de receptores hormonales en el tejido cerebral

Número especial

(2-4). Los esteroides sexuales pueden producirse a nivel adrenal y gonadal y atravesar la barrera hematoencefálica o pueden ser producidos de novo en el cerebro (mecanismos de acción endocrinos y paracrinos). Es bien sabido que los estrógenos inhiben el ácido gamaamino butírico (GABA) y potencian el ácido glutámico, produciendo un aumento de la excitabilidad neuronal, el incremento de las descargas interictales y de las convulsiones. La progesterona tiene propiedades opuestas. Sus metabolitos potencian los ligandos similares de los barbitúricos de los canales de ácido gamaamino butírico, produciendo una mayor inhibición y reduciendo la actividad epileptogénica (5).

El conocimiento de la farmacodinámica de los esteroides sexuales, de sus mecanismos de acción sobre el tejido neuronal, de las fluctuaciones fisiológicas o de sus alteraciones patológicas a lo largo del ciclo reproductivo femenino, permiten entender mejor algunas características clínicas que son inherentes a la condición de la mujer epiléptica y abren un campo de investigación de gran interés en esta área.

BIOQUÍMICA DE LAS HORMONAS SEXUALES Y SU RELACIÓN CON EL CICLO MENSTRUAL

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario regula la interacción entre las neurohormonas, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), las gonadotropinas hipofisiarias y los esteroides gonadales. De esta manera, la secreción de estradiol y progesterona es controlada por células en el hipotálamo y la hipófisis, a través de circuitos de retroalimentación cortos y largos del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (6).

La GnRH se sintetiza en la región basomedial del hipotálamo y se secreta de manera pulsátil a través de terminaciones nerviosas de la eminencia media hacia la hipófisis anterior. La secreción pulsátil de GnRH estimula, a nivel hipofisiario, la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) que actúa a nivel ovárico induciendo el crecimiento y el desarrollo folicular, con la consiguiente producción de estrógenos que realizan una retroalimentación negativa sobre la FSH y positiva sobre GnRH

en la fase folicular del ciclo. A su vez, la GnRH estimula la liberación de la hormona luteinizante (LH) que es indispensable para la ovulación en la mitad del ciclo. El sitio donde se produce la ovulación se convierte en el cuerpo lúteo, responsable de la producción de progesterona (fase lútea), y que realiza una retroalimentación negativa del hipotálamo y la hipófisis inhibiendo la secreción de GnRH, FSH y LH. Si no se produce un embarazo los niveles de progesterona decrecen, se libera la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis y se origina el inicio de un nuevo ciclo menstrual (6, 7).

Hay tres estrógenos biológicamente activos: estradiol, estrona y estriol; son lipofílicos, derivados del colesterol y por lo tanto pueden atravesar la barrera hemato-encefálica (8).

Los esteroides gonadales se metabolizan a través del citocromo P-450, que es el mismo sistema de metabolismo para algunas drogas antiepilepticas. Las drogas que estimulan el metabolismo hepático pueden afectar directamente las concentraciones séricas de esteroides sexuales endógenos y viceversa. Se han detectado fluctuaciones en las concentraciones de los fármacos antiepilepticos a lo largo del ciclo menstrual (Figura 1) (7).

Alteraciones como la oligomenorrea, la amenorrea y los síndromes ginecológicos (el síndrome de ovario poliquístico o el hipogonadismo) son más frecuentes entre mujeres epilépticas. Esto puede ser el resultado del efecto de los anticonvulsivantes sobre el eje hipotálamo - hipófisis - ovario, o el resultado de alteraciones en el metabolismo de las hormonas sexuales.

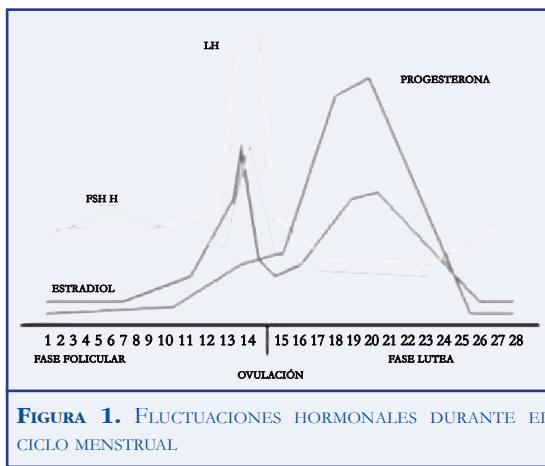


FIGURA 1. FLUCTUACIONES HORMONALES DURANTE EL CICLO MENSTRUAL

Se han descrito cambios en la secreción de prolactina y en la liberación pulsátil de LH inmediatamente después de descargas interictales temporales en mujeres con epilepsia; esto señala como la actividad epileptogénica subclínica puede afectar la función reproductiva.

Las estructuras temporomesiales son, frecuentemente, el origen de convulsiones focales. Es fácil entender como la actividad ictal del lóbulo temporal se puede propagar al hipotálamo, alterando, de esta manera, la liberación de prolactina y de otras hormonas hipofisiarias (9-11).

HORMONAS Y CEREBRO

Está claramente demostrado que las hormonas esteroideas regulan la sobrevida de las neuronas, el crecimiento de las neuritas, la diferenciación de las neuronas y de las células gliales y la formación de conexiones sinápticas en el sistema nervioso central (tanto en la vida embrionaria como en la vida adulta). Las hormonas esteroideas pueden ejercer efectos protectores sobre células neuronales y glia y promover procesos regenerativos en respuesta a la lesión; también, bajo ciertas condiciones pueden producir o exacerbar el daño sobre el sistema nervioso central (12, 13).

Los esteroides (estrógenos y progesterona) gonadales y adrenales tienen dos formas de acción: los mecanismos genómicos que se relacionan con la unión de complejos hormona esteroide-receptor intracelular a elementos blancos en los genes para regular su expresión; algunos de estos complejos se forman directamente en el núcleo celular. Los no genómicos incluyen modulación directa de canales iónicos activados por neurotransmisores (en particular el tipo A del ácido amino butírico GABA-A, el N metil-D aspartato NMDA y el Sigma 1) (6, 14).

Mientras los efectos típicos de los esteroides sexuales se deben a su acción sobre los receptores nucleares, las acciones no clásicas en el cerebro, excitatorias e inhibitorias, se deben a efectos sobre los neurotransmisores convencionales. Es así como la exposición crónica al estradiol o la deprivación crónica de los metabolitos de progesterona producen excitabilidad del sistema nervioso central por que generan cambios estructurales, sinápticos y moleculares (15).

Los mecanismos genómicos de los efectos estrogénicos sobre la excitabilidad neuronal están mediados por receptores estrogénicos neuronales citosólicos, que se encuentran densamente en los núcleos amigdalinos, corticales y mediales. Los estrógenos pueden potenciar la excitabilidad neuronal por mecanismos post-transcripcionales que regulan la plasticidad neuronal. Por su parte, la progesterona puede regular, a través de mecanismos genómicos, la síntesis y la liberación de neurotransmisores y de neuromoduladores por neuronas que contienen receptores para progesterona; también, disminuye los receptores estrogénicos antagonizando, en consecuencia, su actividad (14).

Además de sus conocidos efectos reproductivos, estas hormonas ejercen efectos diferentes en el sistema nervioso central (SNC). Se ha demostrado que el estradiol produce efectos activadores en los estados de ánimo (euforia, ansiedad), la cognición, la respuesta sensitiva, comportamiento motor y la actividad de las convulsiones. La progesterona tiene propiedades sedantes, hipnóticas y anestésicas sobre el SNC. Se ha demostrado que niveles elevados de progesterona se relacionan con respuestas depresivas, ansiolíticas y anticonvulsivantes. También se sabe que los esteroides sexuales tienen profundas influencias sobre la dependencia del alcohol y sobre la memoria. Estudios recientes han sugerido que la disminución de los esteroides gonadales y el envejecimiento se relacionan con un aumento de la vulnerabilidad neuronal a lesiones externas y que los tratamientos con esteroides pueden revertir los efectos de la edad sobre el SNC. Igualmente, se ha demostrado que la terapia de reemplazo hormonal tiene efectos benéficos sobre las funciones cognitivas, el flujo sanguíneo cerebral y el tratamiento de las demencias (12, 13, 16).

Los esteroides gonadales o adrenales que modulan la actividad de los receptores de neurotransmisores y cambian la excitabilidad de las neuronas se denominan “neuroactivos”; son aquellos que se producen en el cerebro y nervios periféricos a partir del metabolismo de hormonas circulantes. Los que se producen del *novo*, a partir del colesterol, se denominan “neuroesteroides”.

La distribución de receptores estrogénicos en el cerebro cambia a lo largo del proceso de maduración del desarrollo femenino. Estudios en animales han demostrado que dichos receptores están presentes en el neocortex en las fases iniciales del desarrollo; después de la pubertad disminuyen a este nivel y se redistribuyen en la corteza límbica. Las células blanco con receptores intracelulares para el estradiol se han encontrado principalmente en el núcleo talámico de la estría *terminalis terminal*, en el área preóptica medial, el hipotálamo anterior, el núcleo ventromedial del hipotálamo, la eminencia media, la amígdala, el núcleo medial del cerebro, la glándula pituitaria y difusamente en áreas de la corteza cerebral, del *subiculum* y del hipocampo (al parecer son más las interneuronas que las células piramidales).

Los receptores de la progesterona están distribuidos en las mismas áreas donde se encuentran receptores estrogénicos; hay otras áreas que carecen de ellos en la fase postnatal. (P. ej. la corteza cerebral) (6, 14).

HORMONAS Y EPILEPSIA

Durante el ciclo menstrual, el estradiol se eleva en la segunda fase de la etapa folicular alcanzando su punto máximo en la mitad del ciclo, mientras que la progesterona se encuentra elevada durante la fase lútea y disminuye antes de la menstruación. Los efectos antagonistas que ejercen estas dos hormonas sobre el SNC pueden explicar cambios de comportamiento e incluso la epilepsia a lo largo del ciclo (15).

En modelos animales, los estrógenos disminuyen el umbral de convulsiones inducidas por electroshock, pentylenetetrazol y otros agentes. La aplicación tópica de estradiol en el cerebro de conejos o su administración sistémica incrementa las descargas paroxísticas espontáneas. Un estudio con ratas, observó que el umbral convulsivo está disminuido durante la fase del estro cuando el nivel de estrógenos es alto. La progesterona, por otro lado, disminuye las descargas epilépticas espontáneas o inducidas, en modelos animales. En ratas, la progesterona aumenta la respuesta inhibitoria de las neuronas al GABA y suprime la excitabilidad al glutamato (17).

La testosterona actúa sobre receptores neuronales específicos promoviendo comportamientos de agresión, competencia y generando potencia y libido. El efecto de la testosterona sobre la excitabilidad neuronal es más variable, pero en general se ha encontrado un aumento del umbral convulsivo relacionado con su administración, con la consiguiente disminución de la excitabilidad neuronal y una disminución del mismo en respuesta a la orquidectomía (18, 19).

Algunos estudios en animales han demostrado las propiedades anticonvulsivantes de la testosterona. Se ha encontrado que la dihidrotestosterona, uno de sus principales metabolitos, aumenta el umbral convulsivo, mientras que el estradiol, producto de la aromatización de la testosterona, contrarresta dichos efectos benéficos. Es decir, el efecto neto de la testosterona sobre la excitabilidad neuronal depende del balance de su metabolismo a dihidrotestosterona, a otros andrógenos neuroactivos o a estradiol. Teniendo en cuenta lo anterior se ha propuesto la administración de testosterona unida a de testolactona (un potente inhibidor de la aromatasa) en el manejo de hombres con crisis parciales complejas e hipogonadismo (16, 18).

Existe una relación bidireccional entre hormonas y epilepsia; las hormonas sexuales, gonadales y adrenales, pueden influenciar la presentación de las convulsiones y, a su vez, modificarse por estas.

La actividad epiléptica se puede propagar hasta el hipotálamo, alterando la liberación de gonadotropinas y por ende la producción de hormonas sexuales esteroideas en el ovario.

Como consecuencia de esta alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, es frecuente encontrar las alteraciones del ciclo menstrual en mujeres epilépticas (desde la anovulación hasta la infertilidad). Adicionalmente, se ha descrito una elevación de los niveles de progesterona después de episodios convulsivos que, a su vez, pueden producir mayores alteraciones de la función ovárica, inhibiendo la secreción de GnRH (20).

Los estrógenos actúan en diferentes niveles en las neuronas corticales promoviendo las convulsiones. Uno de los efectos estimuladores del estradiol consiste en aumentar la sensibilidad

de las neuronas al glutamato (neurotransmisor excitador). El glutamato puede activar dos subtipos de receptores. El primero de ellos es selectivo para alfa-amino-3 hidroxi-5-metilisoxazole-4-propionato (AMPA) y kainato, los cuales son típicos para la transmisión excitatoria rápida en el cerebro. Una vez el receptor tetramérico se activa permite la entrada de iones sodio y despolariza la neurona. El otro subtipo de receptor, selectivo para N-metil-D-aspartato (NMDA), requiere una despolarización extensa antes de que se produzca la apertura del canal; una vez se activa este receptor, puede ser responsable de la plasticidad neuronal y de la degeneración neuronal que se observa en casos de activación excesiva, como sucede en algunos estados epilépticos (15).

En la célula, los estrógenos se unen al sitio del receptor tipo GABA-A; promoviendo excitabilidad neuronal a través de efectos directos de membrana y de efectos genómicos; alteran la transcripción de RNA mensajero que codifica enzimas celulares que regulan la síntesis de GABA, con la consiguiente reducción de su producción y por lo tanto de la inhibición neuronal relacionada con este neurotransmisor.

Finalmente, los estrógenos, activan los receptores de N-metil-D-aspartato en el hipocampo, estimulando la excitabilidad neuronal y regulan la densidad de las espinas dendríticas en el hipocampo. La exposición prolongada al estradiol produce cambios estructurales y funcionales en las sinapsis excitatorias, aumentando selectivamente la sensibilidad a las sinapsis de las neuronas piramidales de CA1 del hipocampo mediadas por receptores NMDA. Estos efectos se han estudiado más ampliamente en el hipocampo, sitio clave en la iniciación y la propagación de la actividad convulsiva (6, 14, 15).

La progesterona, tiene efectos opuestos sobre el GABA-A, sobre la respuesta de N- metil-D aspartato y sobre la síntesis de GABA y de los receptores GABA-A; aumenta la inhibición, disminuye la excitación y en suma reduce las convulsiones (20, 21).

La progesterona ejerce sus efectos a través de las siguientes vías: al ser metabolizada, en el cerebro, a allopregnenolona, potente ligando

similar a barbitúricos del complejo del canal iónico del receptor clorado de GABA (*GABA receptor-chloride ion channel complex*). Al modular la actividad de los receptores GABA-A, media casi toda la inhibición rápida en el cerebro. El receptor GABA-A se activa cuando dos moléculas de GABA se unen a él, y se abre un canal que permite el influxo de iones cloro, lo que hiperpolariza la neurona y reduce la actividad del SNC. La pregnenolona a altas dosis puede activar directamente los receptores de GABA-A en ausencia de GABA. La mayoría de los fármacos de tipo depresivo-sedativo, como los barbitúricos, benzodiacepinas y anestésicos, actúan en este mismo punto. Cabe mencionar que la concentración de estos metabolitos de progesterona se incrementa de manera paralela a la concentración de la hormona, por lo que también se encuentran elevados durante la fase lútea y el embarazo. La disminución de niveles de allopregnenolona se asocia con un estado de excitabilidad caracterizado por incremento en la ansiedad y de la actividad convulsiva (15, 22).

Por otra parte, se sabe que la actividad convulsiva depende del incremento del oxígeno y del metabolismo de la glucosa por el cerebro. La progesterona disminuye la utilización de oxígeno de las neuronas, contribuyendo a explicar sus efectos anticonvulsivantes y anestésicos (16). También se ha sugerido que la progesterona puede potenciar los efectos del anticonvulsivante endógeno (adenosina) (14, 15).

Adicionalmente, la progesterona disminuye los receptores citoplasmáticos de los estrógenos antagonizando sus acciones sobre la plasticidad y la excitabilidad neuronal. Las dosis altas de progesterona disminuyen las sinapsis excitatorias y las espinas dendríticas de las neuronas CA1 del hipocampo mas rápidamente que la deprivación de estrógenos (14).

Los efectos agudos de los metabolitos de la progesterona parecen incrementar la respuesta inhibitoria de las neuronas límbicas durante la fase lútea. Cuando la hormona comienza su descenso hay una expresión alterada de los receptores GABA-A con una subunidad alfa 4, que parece disminuir la inhibición y conduce a un aumento de la excitabilidad del SNC (15).

TABLA 1. ACCIONES DE LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS EN EL CEREBRO.

Estrógenos	Progesterona
<ul style="list-style-type: none">• Su mecanismo de acción es genómico y no genómico.• Efecto proconvulsivante• Aumenta la sensibilidad de las neuronas piramidales de CA1, al glutamato• Reduce la inhibición mediada por el receptor GABA-A• Reduce la producción de GABA• Actúa sobre receptores AMPA y NMDA• Aumentan en número y densidad las espinas dendríticas, las varicosidades y la sinapsis excitatorias en las neuronas CA1 del hipocampo.• Receptores intracelulares en el núcleo talámico de la estria <i>terminalis</i>, en el área preóptica medial, en el hipotálamo anterior, el núcleo ventromedial del hipotálamo, la eminencia media, la amígdala, el núcleo medial del cerebro y la glándula pituitaria; en áreas de la corteza cerebral, el <i>subiculum</i> y el hipocampo	<ul style="list-style-type: none">• Su mecanismo de acción es genómico y no genómico• Metabolito más activo a nivel de SNC: allopregnenolona• Efecto anticonvulsivante• Actúa sobre receptores GABA-A, aumentando la sensibilidad al GABA y el número de receptores GABA-A• Potencia la conductancia del cloro por los canales del receptor GABA-A• Disminuye consumo de oxígeno de la neurona• Potencia los efectos de la Adenosina• Disminuye los receptores de los estrógenos• Receptores intracelulares en el núcleo talámico de la estria <i>terminalis</i>, en el área preóptica medial, en el hipotálamo anterior, el núcleo ventromedial del hipotálamo, la eminencia media, la amígdala, el núcleo medial del cerebro y la glándula pituitaria, en áreas de la corteza cerebral, el <i>subiculum</i> y el hipocampo.

DROGAS ANTIEPILEPTICAS Y HORMONAS

Se han detectado fluctuaciones en las concentraciones de fármacos antiepilépticos a lo largo del ciclo menstrual. Las mujeres con crisis catameniales que toman fenitoína o fenobarbital muestran concentraciones más bajas de dichas drogas a pesar de consumir altas dosis. El descenso de la progesterona puede causar un incremento del metabolismo premenstrual de los fármacos antiepilépticos, produciendo unos niveles bajos del medicamento, y contribuyendo a la exacerbación de las convulsiones durante la menstruación (9).

Por otra parte, las drogas antiepilépticas, en especial aquellas que son inductoras hepáticas, pueden reducir los niveles de hormonas esteroideas al aumentar su metabolismo en el citocromo P-450. Igualmente, incrementan los niveles de globulina transportadora de hormonas esteroideas, produciendo una disminución de hormona libre (biológicamente activa) y la alteración de los mecanismos de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Este es uno de los mecanismos que explica la disminución de la potencia anticonceptiva de

los anticonceptivos hormonales en pacientes sometidas a tratamiento antiepiléptico (20).

EPILEPSIA CATAMENIAL

La epilepsia catamenial o incremento de la frecuencia de convulsiones en relación con el ciclo menstrual fue documentada por primera vez hace más de un siglo y se relaciona con la alteración de la excitabilidad neuronal en respuesta a los cambios hormonales que ocurren dentro del ciclo menstrual.

Estrictamente definida, la epilepsia catamenial, puede ser demostrada hasta en 12% de las pacientes epilépticas. El diagnóstico se establece a través de un interrogatorio detallado sobre la presentación de las convulsiones durante el ciclo menstrual. La ovulación se documenta por un aumento de al menos 0.7 °C en la temperatura basal del cuerpo, pruebas de LH en orina, niveles séricos de progesterona mayores a 3 ng/ml o una biopsia endometrial que muestre una fase secretora de endometrio (5, 10, 23, 24).

El incremento de la actividad epiléptica se relaciona con una razón estrógeno-progestágeno elevada y con descensos bruscos de la progeste-

rona que ocasiona la pérdida de su función protectora (5, 16). De acuerdo con ello, se han propuesto tres patrones diferentes de epilepsia catamenial: uno, cerca del 70% de las mujeres con epilepsia experimentan un incremento de la frecuencia de las crisis entre los tres días previos y los tres siguientes al inicio de la menstruación, que se relaciona con el descenso de los niveles de progestágenos (patrón 1-perimenstrual).

Dos, la exacerbación de las crisis puede relacionarse con la mitad del ciclo, entre los días décimo y el posterior a la ovulación, coincidiendo con el pico estrogénico previo a la ovulación (patrón 2 - periovulatorio)

Tres, se ha visto un incremento de la frecuencia de las crisis entre el día 10 de un ciclo y el día 3 del siguiente, en las pacientes con ciclos anovulatorios. (patrón 3 - fase lútea inadecuada) (8, 23).

Si se considera la fisiopatología de la epilepsia catamenial, se han propuesto diferentes estrategias farmacológicas para su tratamiento –vale la pena anotar que los enfoques del manejo de la epilepsia catamenial están basados en pequeños estudios, en estudios sin seguimiento o en reportes anecdóticos (8). Una de las aproximaciones mas utilizadas es la de incrementar las dosis de antiepilepticos durante los momentos de mayor labilidad en el ciclo menstrual. Aunque este tratamiento debe ser individualizado, usualmente se inician las dosis adicionales dos a tres días antes y se mantienen hasta dos días después del periodo previsto de exacerbación. Otra alternativa es dar un suplemento de acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, durante este mismo período.

La terapia hormonal –aunque no ha sido ampliamente usada– tiene cabida en el manejo de este tipo de epilepsia. Se ha propuesto el uso de dosis diarias de progesterona sintética, de supositorios de progesterona natural y de citrato de clomifeno (un análogo estrogénico con actividad estrogénica y antiestrogénica que incrementa la liberación de gonadotropinas induciendo ciclos ovulatorios). Los resultados son prometedores. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren ensayos clínicos adecuadamente diseñados para probar su efectividad. En mujeres epilépticas con deficiencias documentadas del cuerpo lúteo o con ciclos

anovulatorios, existe una mayor justificación teórica para el uso de este tipo de aproximaciones farmacológicas (5, 14, 18, 25).

También se han descrito resultados exitosos usando acetato de medroxyprogesterona en dosis suficientes como para provocar amenorrea. El mecanismo de acción en este caso podría deberse a la inhibición del pico estrogénico periovulatorio por las altas dosis de progesterona o a las propiedades antiepilepticas de la progesterona (7, 25).

Se ha pensado que los agonistas sintéticos de la gonadotropina (GnRH-a) inducen un estado de “pseudomenopausia”, al disminuir los niveles de estrógenos: esto podría tener una utilidad potencial en el manejo de la epilepsia. En series pequeñas se ha visto que la triptorelina y la goserelina han sido efectivas reduciendo las convulsiones, sin embargo, su utilidad es limitada por los potenciales eventos adversos y porque su uso a largo plazo puede generar osteoporosis (14) (Ver artículo Epilepsia Catamenial).

EPILEPSIA Y MENOPAUSIA

Durante la perimenopausia y menopausia –como consecuencia de la atrofia del tejido ovárico– se produce una disminución progresiva de los niveles de estrógenos circulantes. Los estrógenos ejercen una acción energizante y estimuladora a nivel central, aumentan los niveles de monoaminas en el cerebro y la síntesis de serotonina; las monoaminas conocidas son neurotransmisores que se relacionan con la sensación de bienestar. Son frecuentes los cambios en su estado anímico (P. ej. la depresión); estos, tienen que ver con una diferencia estrogénica que se puede manejar exitosamente con terapia de reemplazo hormonal (18).

Aunque es bien conocida la influencia que pueden tener los cambios hormonales sobre el curso de la epilepsia, y múltiples autores han identificado la pubertad y el embarazo como factores de riesgo para la epilepsia, se ha estudiado poco su relación con la menopausia.

Durante la menopausia el descenso progresivo de los niveles de estrógenos y de progestágenos séricos puede influir en la modificación de los patrones epilépticos. Durante las etapas

TABLA 2. TRATAMIENTO HORMONAL DE LA EPILEPSIA.

Tratamiento	Características
Progesterona sintética (Acetato medroxi- progesterona) (Depo-Provera)	Disponible en fórmula oral y parenteral (MPA). Podría ser eficaz en mujeres con ciclos ovulatorios y con exacerbación de las convulsiones en etapas perimenstruales, o en mujeres con ciclos anovulatorios y fase lútea inadecuada. Se han descrito como efectos adversos de la medroxiprogesterona, depresión, sedación, sangrado vaginal, mastalgia, aumento de peso y demora en el retorno de ciclos menstruales regulares.
Progesterona natural (100-200 mg c/6-8 horas al inicio de la fase lútea)	Efectos adversos: sedación, depresión, aumento de peso, sensibilidad de los senos y sangrado vaginal.
Acetazolamida (Sulfonamida no sustituida) (Diamox 250-1000 mg/día)	Potente inhibidor de la anhidrasa carbónica. Su eficacia en el manejo de las convulsiones no ha sido claramente demostrada. Produce una acumulación de dióxido de carbono en el cerebro, suficiente para prevenir las convulsiones en los animales. También se ha propuesto su efecto diurético como mecanismo de acción. Los efectos adversos son: parestesia, adormecimiento, ataxia, náusea, vómito, anorexia, fatiga, diuresis, disnea intermitente, depresión, acidosis metabólica hiperclorémica, disgeusia, cálculos renales, y anemia aplásica.
GNRH-a, (Agonistas sintéticos de la gonadotropina) (Triptorelina y Goserelina)	Han sido efectivos reduciendo las convulsiones. Sin embargo, su utilidad es limitada por los potenciales eventos adversos y por su limitación para el uso prolongado.
Citrato de Clomifeno (análogo estrogénico)	Tiene efectos estrogénicos y antiestrogénicos, los cuales son dosis dependiente. Actúa como antiestrógeno en el hipotálamo y la hipófisis estimulando la liberación de gonadotropinas, la ovulación y la fertilidad. Su uso debe restringirse a mujeres con ciclos anovulatorios que no pudieron ser normalizados con progesterona cíclica Aplicación limitada por efectos adversos potenciales.
Ganaxolona (alopregnenolona sintética modificada por la incorporación de un grupo 3-Beta-metil)	Neuroesteroide. Modula el complejo receptor GABA-A. Tiene una vida media larga y no es tan tóxico. No hay estudios suficientes para esclarecer su papel en las convulsiones hormono-sensibles.

perimenopáusicas la presentación de ciclos anovulatorios provoca una relación estrógeno progestacional elevada que lleva a una exacerbación de los episodios convulsivos. Adicionalmente, la presentación de alteraciones en el patrón de sueño, insomnio y despertares múltiples en la noche, pueden influir en la presentación de las crisis.

Por el contrario, la disminución de los estrógenos en la etapa posmenopáusica puede favorecer la disminución de las crisis. Se ha descrito una mejoría de la epilepsia catamenial durante la menopausia. La epilepsia no es una contraindicación formal para el uso de terapia de reemplazo hormonal, pero se debe tener en

cuenta que su utilización podría asociarse con un incremento de las convulsiones (7).

Existen informes de inicio de la epilepsia en la menopausia. Abassi y cols, en su serie de casos de 61 mujeres menopáusicas, encontraron que 20% de ellas iniciaron sus episodios convulsivos durante este periodo y 67% de ellas padecían de epilepsia criptogénica o idiomática. Sus hallazgos sugieren que algunas mujeres podrían desarrollar una epilepsia "menopáusica". Esto, por influencia de los cambios hormonales. La epilepsia "menopáusica" es similar en algunos aspectos a la llamada epilepsia "gestacional" que se manifiesta en el embarazo (5, 19).

La edad de llegada de la perimenopausia y de la menopausia puede estar influenciada por la epilepsia. Klein y cols (14), reportaron un riesgo significativo de falla ovárica prematura en mujeres con epilepsia focal y primaria generalizada comparada con controles. De forma similar, Harden y cols (11), encontraron una relación significativa entre la edad de las últimas menstruaciones y la severidad de la epilepsia. (Severidad entendida como la frecuencia de las convulsiones en el transcurso de la vida). En este estudio se observó que la menopausia se presentaba de manera significativamente más temprano en mujeres con múltiples convulsiones mensuales (46.7 años) si se compara con aquellas mujeres con menos de una convulsión por mes (47.7 años) y aún más con mujeres con menos de 20 convulsiones a lo largo de su vida (49.9 años). Los resultados de este estudio sugieren que las mujeres con epilepsia están en riesgo de sufrir una menopausia temprana, cuya aparición puede llegar a ser de 3 a 4 años antes de la edad normal (51 años) en la población general (7, 11).

El mecanismo exacto que explica este fenómeno continúa siendo especulativo. Sin embargo, se han esgrimido diversas hipótesis: Las mujeres con epilepsia frecuentemente presentan patrones anormales de secreción de gonadotropinas (LH y FSH). Los efectos endocrinológicos de la actividad convulsiva clínica y subclínica pueden alterar la modulación límbica normal de la función hipotalámica-hipofisiaria, o pueden afectar adversamente los efectos tróficos mediados neuronalmente sobre las gónadas. También el uso de terapia anticonvulsivante puede contribuir a explicar este fenómeno, por el efecto que tiene sobre el metabolismo hormonal y a que puede acelerar la tasa de atrofia folicular repletando el pool de folículos primordiales (11).

El uso de la terapia de reemplazo hormonal se ha relacionado con el aumento de la frecuencia de convulsiones. Sin embargo, la epilepsia no constituye una contraindicación formal para su uso. En este sentido, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) pueden ser una mejor opción para estas pacientes (5).

REFERENCIAS

- 1. Morrell M.** Epilepsy in women. *Am Fam Phys* 2002; **66**: 1489-1495.
- 2. Klein P, Herzog A.** Hormonal Effects on Epilepsy in Women. *Epilepsia* 1998; **39**: S9-S16.
- 3. Smith S, Wooley C.** Cellular and molecular effects of steroid hormones on CNS excitability. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; **71**: S4-S10.
- 4. Wolley C, Schwartzkroin P.** Hormonal effects on the brain. *Epilepsia* 1998; **39**: S2-S8.
- 5. Liporace J, D'Abreu A.** Epilepsy and women's health: family planning, bone health, menopause and menstrual related seizures. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 497-507.
- 6. Wolley C, Schwartzkroin P.** Hormonal effects on the brain. *Epilepsia* 1998; **39**: S2-S8.
- 7. Foldvary-Schafer N, Harden C, Herzog A, Falcone T.** Hormones and seizures. *Cleve Clin J Med* 2004; **71**: S11-S18.
- 8. Foldvary N.** Treatment issues for women with epilepsy. *Neuro Clin N Am* 2001; **19**: 409-425.
- 9. Bauer J.** Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001; **42**: 20-22.
- 10. Case A, Reid R.** Effects of the menstrual cycle on medical disorders. *Arch Int Med* 1998; **158**: 1405-1413.
- 11. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Houser WA.** Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003; **61**: 451-455.
- 12. Azcoitia I, Fernandez-Galaz C, Sierra A, Garcia-Segura L.** Gonadal hormones affect neuronal vulnerability to excitotoxin-induced degeneration. *J Neurocytology* 1999; **28**: 699-707.
- 13. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, Robert F.** Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: Trophic and protective affects. *J Neurocytology* 2000; **29**: 307-325.
- 14. Klein P, Herzog A.** Hormonal Effects on Epilepsy in Women. *Epilepsia* 1998; **39**: S9-S16.
- 15. Smith S, Wooley C.** Cellular and molecular effects of steroid hormones on CNS excitability. *Clev Clin J Med* 2004; **71**: S4-S10.
- 16. Herzog A.** Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy: Part II: Epilepsy and reproductive steroids. *Psychosomatics* 1999; **40**: 102-109.
- 17. Cramer J, Mattson R.** **Hormones and Epilepsy.** In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: The Principles and Practice*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1993: 686-696.
- 18. Herzog A.** Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy. *Psychosomatics* 1999; **40**: 95-101.
- 19. Abbasi F, Krumbholz A, Kittner S, P. L.** Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999; **40**: 205-210.
- 20. Tatum W, Liporace J, Benbadis S, Kaplan P.** Updates on the treatment of epilepsy in women. *Archives of Internal Medicine* 2004; **164**: 137-145.
- 21. Frye C, Bayon L.** Seizure activity is increased in endocrine states characterized by decline in endogenous levels of the neurosteroid (3 alpha), (5 alpha)-THP. *Neuroendocrinol* 1998; **68**: 272-281.
- 22. Srinivasan S, Sapp D, Tobin A, Olsen R.** Biphasic modulation of GABA sub A Receptor binding by steroids suggests functional correlates. *Neurochem Res* 1999; **24**: 1363-1371.
- 23. Weatherford K.** Catamenial epilepsy: In search of a clinical entity and its prevalence. *J Neurosc Nurs* 1999; **31**: 328-332.
- 24. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS.** Management issues for women with epilepsy: A review of the literature. *Neurology* 1998; **51**: 949-956.
- 25. Pack A, Morrell M.** Treatment for women with epilepsy. *Sem Neurol* 2002; **22**: 289-297.