

Epilepsia y menopausia

Ángela M. Gutiérrez, Patricia Quintero, Alberto Vélez,
Andrés Velásquez, Adriana Trujillo

RESUMEN

OBJETIVO: describir el comportamiento de las crisis epilépticas en una población de mujeres menopáusicas.

METODOLOGÍA: se realizó un estudio observacional descriptivo tipo <serie de casos> en que se incluyeron mujeres mayores de 45 años que asistieron al servicio de neurología durante cuatro meses. Se obtuvieron datos relacionados con el tipo de crisis (Kyoto), el tipo de epilepsia (Hamburgo), la fecha de la última regla para establecer el momento de la menopausia, el antecedente de crisis catameniales, la medicación recibida y la información correspondiente a imágenes de TAC y/o RMN y EEG.

RESULTADOS: en esta serie de casos encontramos que el promedio de edad de inicio de la menopausia fue igual para las mujeres que sufrían epilepsia desde antes (50,2 años) como para quienes la epilepsia tuvo un inicio posterior (49,8 años).

CONCLUSIONES: la literatura médica señala que la menopausia se presenta en las mujeres con epilepsia a una edad más temprana que en las mujeres de la población general. Nuestro datos no confirmaron esa hipótesis.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, menopausia, anticonvulsivos, efecto de drogas (*Acta Neurol Colomb 2005;21:93-97*).

SUMMARY

OBJECTIVE: to describe the behavior of seizures in a group of epileptic menopausal women.

METHODOLOGY: a descriptive observational study was made during four months to include women with epilepsy ages 45 and older who attended a neurologic evaluation and had epilepsy diagnosed. Data related to the type of crisis (Kyoto), type of epilepsy (Hamburg), were obtained; date of last menses to establish the moment of the menopause, history of catamenial epilepsy, use of anticonvulsants and information corresponding to images MRI or CT-SCAN and EEG was also gathered

RESULTS: in our study we found that the average of age for the beginning of the menopause was equal for those who had the epilepsy before it (50.2 years) and those for whom the epilepsy had a later beginning (49.8 years).

CONCLUSIONS: the medical literature suggests that the age at natural menopause in women with epilepsy is lower than might be expected from statistics for the general population. Our data did not support this hypothesis.

KEY WORDS: epilepsy, menopause, anticonvulsants, drug effects (*Acta Neurol Colomb 2005;21:93-97*).

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

Ángela María Gutiérrez, Profesora Principal, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Patricia Quintero C., Jefe Servicio de Neurología. Hospital Universitario de la Samaritana. Alberto Vélez. Profesor titular, Jefe Oficina de Investigaciones, Investigador, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Andrés Velásquez. Instructor de Práctica Ginecología. Grupo de Investigación Clínica. Facultad de Medicina Universidad del Rosario. Adriana Trujillo. Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Correspondencia: amgutier@urosario.edu.co

INTRODUCCIÓN

El aumento de la esperanza de vida de la mujer obliga a buscar medidas para mejorar la calidad de la misma; por ello existe gran interés de estudiar los cambios hormonales que acompañan al envejecimiento. Sin embargo, hasta el momento, el efecto de la perimenopausia y la menopausia en la epilepsia es un tema al que no se le ha prestado

mayor atención; son pocas las publicaciones, y en su mayoría de carácter anecdotico (1).

Menopausia es el término médico que designa la fecha de la última menstruación en la vida de una mujer. La palabra deriva del griego *mens*, que quiere decir mensualmente y *pausis*, que significa cese. La menopausia es una parte natural del proceso de envejecimiento que se caracteriza por

Número especial

una menor producción de hormonas, estrógenos y progesterona, y por la pérdida de la capacidad de reproducción (2).

A diferencia de cuando inicia la menstruación en la juventud, los cambios que conducen al cese de la función menstrual y al reajuste metabólico duran varios años, en un periodo que se denomina climaterio. Se considera que una mujer experimenta el climaterio cuando no tiene la menstruación durante un año sin estar embarazada o sin una enfermedad que cause su ausencia. La edad promedio para que ocurra la menopausia es 50 años, con límites que oscilan entre los 42 y los 56.

La palabra perimenopausia se refiere a los años previos al cese de la menstruación, cuando la mujer comienza a notar sus primeros síntomas. Pero muchas personas usan la palabra menopausia indistintamente para los años de perimenopausia y para los años que siguen a la menopausia (3).

Como la menopausia se caracteriza por bajos niveles de estrógenos, se esperaría una frecuencia más baja de crisis en ese periodo, particularmente en las mujeres que tenían variación de la frecuencia de las crisis con el ciclo menstrual. En 1975, Rosciszewska(4), informó que la frecuencia de crisis epilépticas disminuía alrededor de la menopausia en aquellas mujeres en quienes existía una relación catamenial con las crisis, si las crisis habían tenido un inicio más tardío y si el control farmacológico se había obtenido fácilmente (5,6).

La epilepsia influye en muchos aspectos de la función reproductiva. Por ejemplo, las crisis se han asociado con un efecto negativo en la libido y la fisiología sexual (7-9); hay alteraciones en la secreción de la hormona luteinizante (LH) y en la prolactina con presencia de descargas corticales e incluso, con actividad subclínica. Desde 1986 se plantea la idea de que la presencia de epilepsia temporal puede estar asociada con una menopausia prematura (11,12).

La investigación básica y clínica sugiere que las crisis convulsivas y la epilepsia crónica pueden producir un cese prematuro de la función del ciclo reproductivo normal. El mecanismo exacto por el cual esto ocurre no está claro. La menopausia se produce como resultado de una depleción del número de folículos en el ovario, pre establecidos en la vida de una mujer. En ausencia de folículos

ováricos cesa el ciclo menstrual y se incrementa la hormona estimulante folicular (FSH) que, posteriormente, permanece elevada. Las mujeres con epilepsia tienen anomalías crónicas en la secreción central de las hormonas LH y FSH. Los niveles inadecuados de LH y FSH producen ciclos menstruales anovulatorios y eventualmente una amenorrea secundaria (13,14).

En este estudio nos proponemos evaluar la edad de inicio de la menopausia en un grupo de mujeres con epilepsia y describir el comportamiento de algunos aspectos clínicos y farmacológicos.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo descriptivo en el que se incluyeron, entre septiembre y diciembre de 2004, mujeres mayores de 45 años que asistían a la consulta de epilepsia del servicio de neurología del hospital de La Samaritana.

Las pacientes fueron interrogadas y se revisaron sus correspondientes historias clínicas. Se obtuvieron datos relacionados con el tipo de crisis según la clasificación internacional de crisis (15), el tipo de epilepsia (16) (Clasificación internacional de síndromes epilépticos), fecha de la última regla para establecer el momento de la menopausia, antecedente de crisis catameniales, medicación recibida e información correspondiente a imágenes (TAC o RMN) y electroencefalograma (EEG).

Las mujeres quienes aún no llevaban un año, como mínimo, sin presentar menstruación, o que no menstruaron por histerectomía, fueron igualmente excluidas.

Se analizó estadísticamente las variables estudiadas y se les calculó medidas de tendencia central como media, mediana y moda; medidas de dispersión como desviación estándar y varianza; porcentajes, promedios y frecuencias simples.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 mujeres con epilepsia de 64,46 años de edad promedio en la etapa de la menopausia, que se presentó alrededor de los 50,42 años. El inicio de la epilepsia fue a los 45,26 años y se distribuyó de la siguiente manera: 42,8% (n=6) antes de la menopausia, cinco en la adolescencia y 57,2 % después de la menopausia. Entre las

primeras, la menopausia se presentó a los 51,2 años; no hubo ningún caso en que la epilepsia y la menopausia se presentaran en el mismo año.

Según la clasificación de crisis, estas eran parciales, secundariamente generalizadas, y hacían parte de una epilepsia focal sintomática (o probablemente sintomática) en todas las pacientes. Cuatro pacientes tenían antecedente de crisis catameniales. De las siete pacientes que desarrollaron la epilepsia antes de la menopausia, tres casos presentaron una disminución en el número de crisis después de la menopausia, dos se mantuvieron igual y dos empeoraron. Tres de cuatro de las que habían tenido crisis catameniales mejoraron.

Respecto a los antecedentes personales, dos pacientes no tuvieron hijos y ninguna recibía suplencia hormonal en la actualidad.

Todas las pacientes estaban recibiendo medicación anticonvulsante: siete carbamazepina, dos ácido valproico (VPA), cinco fenitoína, y cuatro terapia terapia combinada (CBZ con VPA; CBZ con clonazepam y dos con FNT con clonacepam).

Catorce pacientes fueron evaluadas con imágenes cerebrales por TAC o RNM. Se evidenció que la frecuencia de anormalidad en el grupo que comenzó la epilepsia luego de la menopausia era mayor (50%) que en las que iniciaron antes (86%) ($p=0.03$).

Se realizaron 11 electroencefalogramas de los cuales ocho son normales y tres presentan una alteración focal, uno en región frontotemporal izquierda y dos con puntas temporales derechas.

DISCUSIÓN

Los estudios previos (4-6) sugieren que la menopausia se presenta en una edad más temprana en las mujeres con epilepsia que en las mujeres de la población general (en estas aparece a los 50 años con límites que oscilan entre los 42 y 56 años) (3). En nuestra serie de casos encontramos que el promedio de edad para inicio de la menopausia no tuvo diferencia estadística para quienes tenían la epilepsia antes de la menopausia (51,2 años) o después de esta (49,8 años). Klein y cols (17) encontraron una mayor tasa de menopausia o perimenopausia prematura, definida como aquella

que se presenta antes de los 40 - 45 años (por falla ovárica prematura confirmada con niveles séricos bajos de estrógeno y niveles altos de FSH) en mujeres con epilepsia, comparadas con la población general. Harden y cols (18) dicen que sus hallazgos sugieren que la edad de llegada de la menopausia en la mujer con epilepsia es menor que la esperada en la población general.

En el estudio, no se pudo establecer la diferencia del inicio de la menopausia en relación con el tipo de epilepsia, localizada o generalizada ni con la frecuencia ictal, debido a que se encontró que todas las pacientes tenían una epilepsia focal sintomática (o probablemente sintomática). Harden y cols (18) encontraron que las pacientes con epilepsia que tienen una frecuencia alta de crisis epilépticas pueden padecer una menopausia aun más prematura que aquellas pacientes con una baja frecuencia.

No se pudo establecer la severidad, la frecuencia y los cambios de las crisis antes y después de la menopausia. Esto probablemente se debe a que en este tipo de estudios existe una limitación para determinar y conocer la frecuencia de las crisis durante alguna etapa de la vida –así como la duración de la epilepsia– pues los datos que informan los pacientes son muy inexactos. Durante la perimenopausia se ha descrito un incremento de las crisis y en la menopausia no se han referido cambios significativos (19,20). Este cálculo está obviamente sesgado por el tipo de datos reportados por el paciente debido a que la memoria juega un papel importante. Muy seguramente se podrá dividir la información entre quienes tuvieron muchas o pocas crisis, en forma general.

En cuanto al comportamiento de las crisis –antes y después de la menopausia– de las seis pacientes que desarrollaron la epilepsia antes de la menopausia, dos casos presentaron una disminución en el número de crisis, después de la menopausia. Cuatro pacientes tuvieron crisis catameniales y tres de ellas mejoraron la frecuencia ictal después de la menopausia. Esto contradice el estudio de Klein en el que las pacientes que referían un aumento de las crisis durante la perimenopausia eran sobre todo aquellas que tenían un patrón catamenial en sus crisis (17).

Las mujeres con epilepsia pueden experimentar amenorreas tempranas debido a los patrones anormales en la secreción de gonadotropinas,

que conducen a una pérdida temprana del ciclo hormonal reproductivo cuando el conjunto de folículos ováricos se disminuye (5). Esto puede ser la consecuencia de crisis convulsivas frecuentes durante un período de tiempo. Las crisis pueden actuar como interruptores de la modulación límbica normal del hipotálamo y de la función hipofisiaria, o pueden mediar en forma adversa los efectos tróficos neurales sobre las gónadas. Las crisis frecuentes, si además se asocian con un tratamiento anticonvulsivante inductor de enzimas, pueden acelerar la tasa de atresia folicular dando como resultado una depleción prematura del total de folículos (13,14). Además, el uso de anticonvulsivantes puede determinar el inicio de la menopausia dado su efecto sobre el metabolismo hormonal por la elevación de los niveles de hormonas sexuales unidas a globulina (19).

En la falla ovárica prematura, la amenorrea o anovulación con deficiencia de esteroides sexuales y la elevación de gonadotropinas se presenta más temprano. No se ha podido asociar un anticonvulsivo específico con la falla ovárica prematura. Las mujeres con falla ovárica prematura tenían el antecedente de tener crisis catameniales. Estas mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y enfermedad cardiovascular (15).

Los efectos de una menopausia prematura llevan a un mayor riesgo de osteoporosis y menor metabolismo lipídico cardioprotector. El metabolismo óseo es especialmente importante en la mujer, sobre todo en la mujer menopáusica, que ve acelerada la pérdida de su tejido óseo por el déficit estrogénico. El tratamiento anticonvulsivante de la paciente puede influir en la aceleración de este proceso. Se cree que la patogénesis radica, por una parte en el aumento del metabolismo de la vitamina D que producen los fármacos inductores enzimáticos; por otra, en el efecto directo de algunos fármacos anticonvulsivantes sobre la *parathormona* (22). Además, hay una posible asociación con una mayor mortalidad por cáncer (23).

REFERENCIAS

1. Lee MA. Epilepsy in the menopause. *Neurology* 1999; **53**(Suppl 1): S41.
2. Klein P, Herzog AG. Hormonal effects on epilepsy in women. *Epilepsia* 1998; **39** (Suppl 8): S9-S16.
3. Harden CL, Pulver MC, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1997; **39** (Suppl 8): 133-134.
4. Rozniecka-Rosciszewska D. Clinical course of epilepsy in women as a function of puberty, maturity and climacterium. *Neurochir Pol* 1975; **9**: 217-222.
5. Morrell MJ. Hormones and epilepsy through the lifetime. *Epilepsia* 1992; **33**(Suppl 4): S49-61.
6. Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1992; **32**(Suppl 6): 527-533.
7. Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994; **44**: 243-247.
8. Morrell MJ. Epilepsy in women. *Ame Fam Physician* 2002; **66**: 1489-1494.
9. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, Herzog AG. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994; **44**: 306-310.
10. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; **43**: 341-346.
11. Herzog AG. A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive endocrine disorders. *Epilepsia Res* 1989; **3**: 151-159.
12. Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients. *Epilepsia* 2001; **42**: 20-22.
13. Bauer J, Burr W, Elger CE. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Eur J Neurol* 1998; **5**: 83-88.
14. Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995; **36**: 353-357.
15. Comission on clasification and terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; **22**: 489-501.
16. Comission on clasification and terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; **30**: 389-399.
17. Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001; **42**: 1584-1589.
18. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003; **61**: 451-455.
19. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; **40**: 1402-1407.
20. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langerberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999; **40**: 205-210.
21. Rattyja J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllyla VV, Isojarvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3 month study. *Neurology* 2001; **57**: 440-444.
22. Martínez-Ferri M. Atención integrada a la mujer epiléptica. *Rev Neurol* 2002; **34**: 471-476.
23. Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiol* 1998; **8**: 229-235.