

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

## MANEJO DE LA EPILEPSIA EN LA MUJER Resumen Rocio Moretto, alumna IAR

La epilepsia es una condición neurológica común en las mujeres alrededor del mundo. Su prevalencia es de 6.85 casos cada 1000 mujeres.

Aquí se desarrollarán como influye esta enfermedad a lo largo de todos los aspectos de la vida de la mujer, pasando por cómo condiciona su ciclo menstrual, su fertilidad, la sexualidad, el embarazo, el peri y post parto, la menopausia y la salud del hueso. Además, se desarrollarán las interacciones farmacocinéticas de los principales fármacos y cómo afectan a las pacientes a lograr una buena anticoncepción.

Los cambios hormonales que suceden en la vida de una mujer pueden influenciar y ser influenciados por las convulsiones y las drogas antiepilépticas, lo cual implica un gran desafío el manejo de esta enfermedad.

Las hormonas sexuales pueden afectar la excitabilidad neuronal. Los estrógenos generalmente tienen un efecto excitatorio producida por la vía del receptor para el glutamato. En cambio, la progesterona produce un efecto inhibitorio por los receptores postsinápticos GABA A. De este modo las fluctuaciones de las hormonas en el ciclo menstrual pueden afectar el control de las convulsiones.

La variación de la frecuencia de las convulsiones a lo largo del ciclo menstrual afecta a un tercio de las mujeres, denominándose a este fenómeno epilepsia catamenial. Esta se manifiesta generalmente con el empeoramiento de la frecuencia en las crisis alrededor de la menstruación, pudiendo ocurrir también antes de la ovulación y durante los ciclos anovulatorios con fases lúteas inadecuadas.

Un estudio randomizado doble ciego placebo-control con suplementación de progesterona natural vs placebo mostró que no hay diferencia estadística entre las mujeres que reportaron un 50% o más de reducción en la frecuencia de las convulsiones entre mujeres que tenían epilepsia catamenial y mujeres que solo tenían epilepsia. La respuesta similar entre estos dos grupos pudo haber ocurrido porque no todas las convulsiones catameniales ocurren alrededor de la menstruación, manifestándose en otros momentos

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

del ciclo donde las concentraciones de progesterona quizás no estén implicadas.

En un subanálisis de las 63 mujeres más afectadas con más crisis pero menstruales que en otras fases del ciclo presentaron una mejoría estadísticamente significativa con el suplemento de progesterona -número de pacientes 24 que representan el 37.8%- versus las mujeres que recibieron placebo -número de pacientes 7 que representan el 11.1%-. En un análisis posterior autores postularon que la alopregnanolona, metabolito principal de la progesterona, podría reducir la frecuencia de las convulsiones en estas mujeres, dado el aumento significativo de este metabolito en mujeres con respuesta bajo este tratamiento. De todos modos se requiere mayor evidencia a largo plazo.

Cuando se sospecha una epilepsia catamenial, un diario puede ayudar a establecer el patrón de las convulsiones; si la mujer es irregular, hormonas en forma oral pueden ayudar a la regulación del ciclo para poder predecir mejor las crisis. Además, un buen régimen de antiepilépticos puede reducir las convulsiones, el más utilizado alrededor del mundo es el clozabam, ya que en un pequeño estudio doble ciego cruzado de 18 mujeres con convulsiones en el periodo de la menstruación, -14 78%- presentaron un control de sus crisis con la toma de clozabam con 10 días de tratamiento) comenzando 2 a 7 días antes del día en que se predecía que iban a menstruar). A pesar de esto, no hay mucha información acerca de si su eficacia es superior a la de otras drogas anticonvulsivantes.

#### DROGAS ANTIEPILÉPTICAS:

Estas drogas

Estas drogas están asociadas a disfunción sexual en la mujer. La enzima inductora de drogas antiepilépticas, particularmente carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y oxcarbazepina podrían reducir la libido, disminuyendo la concentración de testosterona sérica, y otros andrógenos, dehidroepiandrosterona sulfato y el estradiol, e incrementa las concentraciones de la globulina ligadora de hormonas sexuales.

Topiramato y gabapentina fueron asociadas a anorgasmia en estudios bastante cuestionados en cuanto a su realización.

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

Además, muy pocos neurólogos que trabajan con pacientes epilépticas preguntan a sus pacientes sobre su libido y su sexualidad, así lo demuestra un estudio realizado en Noruega. La enzima inductora hepática de drogas antiepilépticas como carbamazepina y fenitoína puede afectar a hormonas tales como tiroxina y triiodotironina en los hombres y las mujeres. Un metaanálisis de 35 casos control cruzado y una cohorte de estudios evaluando la asociación entre las drogas antiepilépticas y las hormonas tiroideas encontró que los pacientes en tratamiento antiepiléptico tenían una reducción en tiroxina t4, t4 libre y alta la TSH, comparado con el grupo sano. De todos modos, estos pacientes no presentaron hipertiroidismo, sugiriendo que un monitoreo de la función tiroidea no sería requerido.

El valproato inhibe las isoenzimas del citocromo p450 y así afecta las hormonas sexuales y tiroideas. Además, está asociado a hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, ganancia de peso, ovario poliquístico, fallas en la ovulación, alteraciones del ciclo menstrual e infertilidad. Por todo esto debería ser discontinuado en mujeres potencialmente fértiles, Pero cuando su uso es necesario para controlar las convulsiones, debe hacerse un control estricto de los signos y síntomas más relevantes por un clínico, y la opinión de un ginecólogo si fuera necesario.

Las pacientes de Europa que toman valproato deben cumplir con el programa de prevención de embarazo. -este requiere asesoramiento, pruebas de embarazo antes y durante todo el tratamiento, consejería sobre los riesgos del valproato y una efectiva anticoncepción, completar una forma de consentimiento informado sobre los riesgos del uso de esta droga y la evaluación anual sobre la necesidad de seguir tomándolo.

Como el valproato ha sido la droga de primera línea para muchas mujeres con epilepsia genética generalizada y otras epilepsias no clasificadas permitiendo tomar una baja dosis, estas restricciones han generado un dilema para médicos y pacientes. Por eso deben detallarse al paciente los riesgos y beneficios de la toma de esta droga y ofrecer otras opciones con el riesgo de que no fueran tan efectivas.

## **ANTICONCEPCION**

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

Una efectiva anticoncepción para una mujer potencialmente fértil es primordial ya que muchas de las drogas antiepilépticas tienen efectos teratogénicos e interaccionan con hormonas esteroideas. Pero la data sugiere que el uso en los anticonceptivos en las mujeres epilépticas es menor que en las mujeres sin epilepsia. Un estudio en la población noruega de mujeres embarazadas epilépticas -129- vs mujeres no epilépticas -20897- controles, de 15 a 45 años, mostró que solo el 19% de las mujeres con epilepsia usaban anticoncepción, versus el 26% de las mujeres sin epilepsia. Esta diferencia es mucho mayor en el grupo de las mujeres menores a 25 años. Los clínicos también podrían tener un rol importante en este fenómeno ya que podrían no aconsejar adecuadamente sobre el uso de una anticoncepción efectiva. Dos estudios observacionales de mujeres fértiles tomando drogas antiepilépticas reveló que solo el 26% de las mujeres tenían sus métodos anticonceptivos documentados en su historia clínica. Las guías de Reino Unido sugieren que un buen consejo sobre la anticoncepción a estas pacientes antes de que sean sexualmente activas, recordandolo en cada encuentro, dando panfletos escritos ayuda a retener la información.

### **FERTILIDAD**

Un estudio noruego en más de 25 mil embarazadas mostró que el número de nacimientos en mujeres epilépticas vs no epilépticas era similar en mujeres menores a 20 años; pero que disminuían drásticamente en mujeres entre 25 a 35 años con epilepsia comparado con mujeres sin epilepsia.

Aunque el estudio podría reflejar la fertilidad de las mujeres con epilepsia, podrían también estar englobadas en el estudio mujeres que no necesariamente querían quedar embarazadas u otras que no pueden por diferentes cuestiones psicosociales como el no conseguir pareja, baja autoestima y aislamiento social y esto puede verse como un posible sesgo del estudio. Otro estudio mostró que el tiempo en quedar embarazadas en mujeres epilépticas y no epilépticas fue muy parecido, y el número de nacidos vivos también. Un estudio retrospectivo encontró que las mujeres que tuvieron una resección quirúrgica de una región cerebral cortical focal tuvo un efecto positivo en la fertilidad de 113 mujeres de entre 18 a 45 años con epilepsia focal refractaria en seguimiento de 5 a 7 años

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

postoperatorio. La media del número de embarazos preoperatorio era de 0.73 y aumento positivamente a 0.96 postoperatorio.

### **Consejo PRECONCEPCIONAL.**

Es de suma importancia en esta población, no solo por el uso de drogas teratogénicas sino también por las complicaciones y morbimortalidad aumentada en los embarazos en esta población. Las mujeres que buscan concebir y tienen epilepsia necesitan un mayor cuidado por parte del equipo médico, como el control de las convulsiones, rotar la medicación antiepiléptica si es teratogénica y la suplementación de ácido fólico. Embarazos no buscados en esta población son comunes, en una muestra de monitoreo de evaluación de riesgo de embarazo estadounidense, 55% de mujeres con epilepsia informaron que tuvieron embarazos no previstos en comparación con 48% de mujeres embarazadas sin epilepsia. La adherencia a los tratamientos antiepilépticos en mujeres cursando el embarazo puede ser problemática, así lo demuestra un estudio online internacional.

Además, el consejo preconcepcional parece ser inadecuado para muchas mujeres con epilepsia basado en un metaanálisis donde ellas informaron que no tenían conocimiento clave en cuestiones de embarazo y parto

### **ACIDO FOLICO**

Las mujeres con epilepsia tienen incrementado el riesgo de dar a luz a niños con malformaciones congénitas.

Un estudio de población noruega mostró que los niños nacidos de mujeres en tratamiento con drogas antiepilépticas, que no tuvieron suplementación de ácido fólico en el embarazo tuvieron riesgo aumentado de padecer enfermedades del espectro autista a los 18 y 36 meses, comparado con las madres que sí tomaron ácido fólico. Las guías de reino unido recomiendan la suplementación de ácido fólico. La dosis óptima no está bien determinada, pero se estima que de 400 mcg hasta 5 mg diarios hasta al menos el primer trimestre. Se ha visto que el ácido fólico tiene beneficios en el neurodesarrollo de los niños, pero aún no existe suficiente evidencia que fundamente su uso en mujeres epilépticas.

### **EMBARAZO**

La epilepsia es la enfermedad neurológica más común en el embarazo, 0.3 a 0.7%

Control de las crisis:

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

Durante el embarazo las mujeres con epilepsia pueden experimentar un aumento de las convulsiones o atravesarlo sin estas. De las embarazadas registradas en EURAP (registro internacional de drogas antiepilépticas y el embarazo), el 66% de las mujeres permanecieron libres de crisis durante el mismo. El porcentaje fue mayor en mujeres con convulsiones generalizadas o genéticas que las focales.

EL valproato y el fenobarbital fueron asociados a mayor número de gestaciones libres de convulsiones, tal vez porque estas drogas tienen una eficacia mayor a muchos tipos de convulsiones y síndromes. La lamotrigina baja su concentración drásticamente durante el embarazo y es posible que esto resulte en un mal control de las convulsiones en algunas mujeres.

Un estudio retrospectivo en Estados Unidos mostró un aumento en la mortalidad en mujeres embarazadas con epilepsia (80 de 100000) que las que no tenían epilepsia (6 de 100000). Por esto, en una mujer embarazada con crisis incontrolables, se debe hacer énfasis en controlar sus convulsiones y en su asesoramiento y apoyo.

#### Metabolismo de drogas antiepilépticas:

Los cambios fisiológicos que produce el embarazo afectan la absorción de las drogas anticomiciales, la distribución, el metabolismo y la excreción. Concentraciones de lamotrigina levetiracetam, topiramato, zonisamida y oxcarbazepina pueden disminuir con el progreso del embarazo. Un estudio retrospectivo demostró, que la concentración de lamotrigina disminuye mucho más cuando el feto era femenino que cuando era masculino.

Una guía de Reino Unido recomienda que las drogas antiepilépticas deben seguir siendo tomadas en el embarazo y lactancia para poder obtener el mayor tiempo posible sin crisis y prevenir las convulsiones tonicoclónicas.

El valproato es la droga con mayor riesgo de teratogenicidad, aunque es dosis dependiente, incrementándose cuando la dosis pasa de 500 mg a 750 mg por día. También pueden estar implicados: historia familiar de defectos de cierre del tubo neural, susceptibilidad genética. Consumir valproato durante el embarazo está asociado a mal desarrollo neurológico, cognitivo, psicomotor y desarrollo del lenguaje además de un coeficiente intelectual más bajo. También tienen riesgo aumentado de padecer alguna

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

enfermedad dentro del espectro autista, dispraxia y déficit de atención e hiperactividad.

### Complicaciones en el embarazo

Las mujeres con epilepsia tienen más morbilidad y mortalidad en el embarazo, particularmente en el primero, aunque las causas específicas aun no han sido dilucidadas.

También se demostró que las mujeres epilépticas que están bajo tratamiento tienen más abortos espontáneos que las mujeres epilépticas que no toman la medicación, y que las mujeres no epilépticas.

EL riesgo de padecer preeclampsia es mayor en las mujeres epilépticas que en las mujeres no epilépticas y este se incrementa aún más en la mujer en tratamiento con valproato que con lamotrigina o levetiracetam.

En un estudio de Cohorte que se realizó en noruega mostró que las mujeres con epilepsia que además presentaban desórdenes alimenticios tienen más prevalencia de preeclampsia.

Además, la obesidad es más frecuente en embarazadas con epilepsia, lo que les da un riesgo aumentado a tener que realizarse cesárea y padecer un sangrado excesivo en el parto.

### Manejo postnatal

Luego del nacimiento, la concentración de las drogas antiepilépticas aumenta por los cambios fisiológicos que producen el término del embarazo. Si la dosis de la droga había sido aumentada en la gestación por los motivos de reducción de la concentración de varias drogas antiepilépticas ya descritas, debería volver a disminuirse la droga en el postparto para evitar la toxicidad. De ser posible monitorear la concentración de la droga para que sirva de guía.

### Comorbilidades psiquiátricas en el periparto

La ansiedad y la depresión son comunes en mujeres con epilepsia en el periparto. El estudio MOBA de Noruega demostró que las mujeres con epilepsia tienen mayor predisposición a sufrir depresión y ansiedad que las mujeres sanas o con otras enfermedades crónicas como hipertensión en el embarazo, asma, enfermedad cardíaca o renal. Pero a su vez, las mujeres con epilepsia son más reacias a consumir antidepresivos. Además, la epilepsia está asociada con mayor prevalencia de atracones, imagen distorsionada post embarazo y otros problemas

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

psicosociales como bajo autoestima, poca educación, problemas financieros, desempleo. Los clínicos deben estar atentos y preguntar estas cuestiones para darle un mayor apoyo a esta población, y hacer consulta con el psiquiatra de ser necesario.

### Lactancia

Las mujeres con epilepsia amamantan menos a sus hijos que las mujeres sin esta condición. Una causa podría ser por el temor que les causa consumir la medicación por su patología. Además, hay otras cuestiones como la cultural, política. Es cuestión de los médicos explicarles y difundir, si bien las drogas anticomiciales liposolubles pueden pasar a la leche materna, lo hacen en una concentración tan pequeña que no produce efectos adversos en el niño. Sin embargo, drogas como barbitúricos, benzodiazepinas, lamotrigina, zonisamida y etosuximida pueden ser elevados, provocando en el niño letargia e irritabilidad por lo cual los niños deben ser monitoreados con gran atención por la madre. Hay dos estudios prospectivos que examinan la vida de los niños que han sido amamantados por madres epilépticas bajo tratamiento: El estudio MOBA no revela efectos adversos en cuanto al desarrollo social y académico del niño con madres tomando lamotrigina, valproato y carbamazepina, comparado con niños de madres no epilépticas. De hecho, los niños amamantados se asocian con menos discapacidad de desarrollo neurocognitivo que los que no fueron amamantados, o los que solo lo fueron hasta los 6 meses de edad.

### MENOPAUSIA

Dos cuestionables estudios mostraron que las mujeres con epilepsia son susceptibles de tener una perimenopausia y menopausia más temprana que el resto de las mujeres, aproximadamente 3 a 4 años antes que lo esperado. Además, se ha visto menor concentración de hormona antimulleriana en las pacientes, lo que sugiere menor reserva ovárica. Esto es importante ya que su ventana de fertilidad es menor, por lo cual sería oportuno un buen asesoramiento en planificación familiar. Cuando la menopausia ocurre, lo más importante es discontinuar la anticoncepción y procurar la mineralización y densidad óptima del hueso. En la perimenopausia puede aumentar la frecuencia de las crisis por los cambios rápidos en las concentraciones de estrógeno y progesterona. En cambio, en la menopausia la reducción de las

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

convulsiones puede ocurrir quizá, por el aumento de la concentración de estrona que mostró reducir las crisis en pacientes con epilepsia catamenial en modelos experimentales. Las hormonas exógenas también podrían afectar el control de las convulsiones en mujeres menopáusicas con epilepsia. En un estudio randomizado placebo-control donde participaron 15 mujeres menopáusicas con epilepsia, 6 mujeres tratadas con terapia de reemplazo hormonal con estrógeno equino y acetato de medroxiprogesterona tuvieron un aumento de la frecuencia de las crisis comparado con el grupo que recibió placebo.

### **DENSIDAD ÓSEA**

Durante la menopausia el recambio óseo se acelera y la pérdida ósea aumenta. Lo resultante son fracturas patológicas que producen dolor crónico, discapacidad y pérdida de la autonomía y hasta la muerte.

Las drogas antiepilépticas inductoras de las enzimas hepáticas están asociadas con baja densidad ósea, pero las razones permanecen no del todo dilucidadas y lo más probable es que sea multifactorial. Poca movilidad y baja capacidad intelectual son riesgo aumentado a tener menor mineralización ósea. La pérdida de hueso puede comenzar antes en algunas mujeres bajo tratamiento antiepiléptico.

En Reino Unido en un análisis de registro de práctica médica se detectó que de cada 10.000 mujeres con epilepsia de aproximadamente 48 años, que toman antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas por un año, ocurrieron 48 fracturas adicionales. Además, las personas que toman valproato tienen menor densidad mineral ósea que las personas sin epilepsia. El manejo es complejo, una guía de reino unido recomienda hacer un screening con densitometría ósea pero no especifica edad de comienzo ni cada cuanto tiempo realizarlo.

Un metaanálisis de 479 mujeres y hombres con epilepsia concluyó que la toma de vitamina D era beneficiosa, la dosis sugerida es de 800 UI diarias tomadas con calcio o de 1800-4000 usada sola.

### **CONCLUSIÓN**

El manejo a lo largo de la vida de una mujer con epilepsia es complejo y multidisciplinario. Requiere de compromiso por parte del paciente y del médico atender muchas cuestiones como por ejemplo la planificación familiar oportuna, evitar embarazos no

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.

deseados y de alto riesgo por la potencial teratogenicidad de algunas drogas, por la disminución en la concentración de otras que expone a la mujer a tener crisis en la gestación y por su mayor morbi-mortalidad. Los médicos también deberían alentar a estas pacientes a mantener y prolongar la lactancia, hablar de todos sus beneficios tanto para el niño como la madre.

También es importante proteger a esta población en el posparto ya que tienen riesgo aumentado de padecer enfermedades psiquiátricas, un apoyo psicológico nunca está de más.

Sumado a esto, es necesario clarificar el rol de la suplementación de ácido fólico para prevenir malformaciones congénitas en mujeres con epilepsia.

Además, hay se debe prestar atención a discontinuar rápidamente la terapia anticoncepcional en mujeres posmenopáusicas ya que podría desencadenar un mal control de las crisis en estas pacientes.

Un tema también muy importante que se trató es como prevenir las fracturas patológicas y la desmineralización ósea ya que las crisis predisponen a estas pacientes a sufrir caídas con posibles fracturas.

De todos modos, faltarían realizar más estudios para proveer información sobre los interrogantes que pueden observarse en este trabajo.

Rocío Moretto, IAR ginecología, UBA

cita: Stephen, Linda J, et al. "Management of Epilepsy in Women." *The*

*Lancet Neurology*, vol. 18, no. 5, May 2019, pp. 481–491,

[www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30495-2/fulltext?hss\\_channel=tw-27013292](http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30495-2/fulltext?hss_channel=tw-27013292), 10.1016/s1474-4422(18)30495-2.

titulo: Management of epilepsy in women

Autores:Linda J Stephen, Cynthia Harden, Torbjörn Tomson, Martin J Brodie .

Revisión.

fecha: Marzo de 2019

Departamento de neurociencia clínica.