



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**EPILEPSIA CATAMENIAL. PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES  
INFLUENCIADOS POR LOS ESTRÓGENOS Y LA PROGESTERONA.  
ENFOQUE TERAPÉUTICO.**

**Autores: Belén Beteré Cubillo, Begoña San Román Salmador**

**Tutora: Carmen Arce de Obieta**

**Convocatoria: Junio 2017**

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	7
4. METODOLOGÍA.....	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA.....	7
• GENÓMICOS.....	8
• NO GENÓMICOS.....	9
5.2 ENFOQUE TERAPÉUTICO.....	14
• TERAPIA NO HORMONAL.....	14
• TERAPIA HORMONAL.....	15
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

## 1. RESUMEN.

La epilepsia catamenial se define como: “La exacerbación de las crisis epilépticas en relación con el ciclo menstrual, caracterizadas por un incremento de por lo menos dos veces en su frecuencia” (1, 6).

El incremento de las crisis epilépticas, puede atribuirse a las propiedades neuroactivas de las hormonas esteroideas, y a la variación cíclica de sus niveles plasmáticos durante el ciclo menstrual. Cabe destacar, que aproximadamente un tercio de las mujeres que padecen epilepsia tienen crisis relacionadas con la menstruación con mayor frecuencia (2). Este hecho, lleva a pensar que los esteroides sexuales femeninos tienen una implicación directa o indirecta en la aparición de las crisis a lo largo del ciclo menstrual, denominando a esta situación, epilepsia catamenial (*catamenios* significa menstrual) (3). Su estudio es de gran importancia, ya que las mujeres que sufren dicha patología ven afectadas sus actividades diarias, debido a que el ciclo menstrual se repite durante toda la edad fértil de la mujer, provocando en gran medida la pérdida de su calidad de vida. Por este motivo, se ha realizado una revisión bibliográfica acerca de la epilepsia catamenial, los neurotransmisores que intervienen en ella y que se ven afectados por los cambios de niveles de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual. Además, se ha revisado también la información sobre los tratamientos hormonales y no hormonales que actualmente se utilizan y que pueden paliar la aparición y frecuencia de las crisis epilépticas en esta patología.

## 2. INTRODUCCIÓN

La epilepsia catamenial afecta aproximadamente a un tercio de las mujeres epilépticas.

La prevalencia de epilepsia activa en España es de 5,79 casos por 1000 habitantes y la de la epilepsia global, de 14,87 casos por 1000 habitantes (4). Las crisis epilépticas no ocurren al azar si no que, en un 50% de los casos se presentan agrupadas. A su vez, estos grupos de convulsiones muestran una periodicidad, en un 29% de hombres y un 35% de mujeres. Cuando la periodicidad de la exacerbación convulsiva se alinea con la del ciclo menstrual, se denomina epilepsia catamenial (15).

El aumento de las crisis epilépticas, se relaciona con las propiedades neuroactivas de las hormonas esteroideas y con la variación cíclica de sus niveles plasmáticos que se producen durante el ciclo menstrual. Estos cambios tienen como consecuencia la alteración de la excitabilidad neuronal, ocasionando un aumento de la actividad epiléptica. Ésta se relaciona con una razón estrógenos-progestágeno elevada y con descensos bruscos de la progesterona, lo que ocasiona la pérdida de sus efectos anticonvulsionantes.

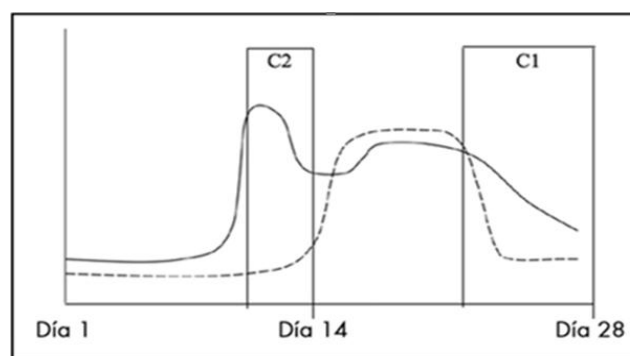
Así, los estrógenos disminuyen el umbral de convulsión y la progesterona lo eleva. Todo ello demuestra el poder de estas hormonas en relación a la aparición de un incremento de las crisis convulsivas. (15)

La epilepsia catamenial se puede dividir en tres patrones dependientes de la secreción hormonal. Estos patrones se obtienen trazando los niveles de secreción hormonal con respecto a los días del ciclo menstrual, y observando los momentos en los que tienen lugar las convulsiones.

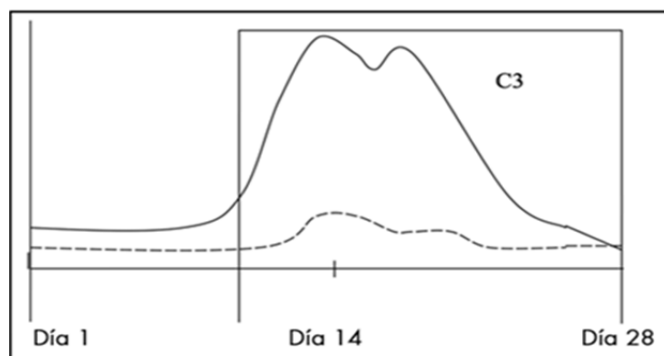
- Patrón C1 -PERIMENSTRUAL Es el más frecuente, cerca del 70% de las mujeres con epilepsia experimentan un incremento de la frecuencia de las crisis entre los tres días previos y los tres siguientes al inicio de la menstruación. Se relaciona con el descenso repentino de los niveles de progestágenos lo que tiene como consecuencia una mayor relación estradiol-progesterona, responsable de la aparición de convulsiones (2).
- Patrón C2 - PERIOVULATORIO. 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. Es la sobrecarga de estradiol en el momento de la ovulación lo que provoca la actividad convulsiva periovolatoria.
- Patrón C3 - FASE LÚTEA INADECUADA. En las pacientes con ciclos anovulatorios, se produce un incremento de la frecuencia de las crisis entre el día 10 de un ciclo y el día 3 del siguiente, (el día 1 del ciclo es el primer día de la menstruación y se asume que la ovulación ocurre aproximadamente 14 días antes del comienzo de la menstruación siguiente). Este patrón aparece como consecuencia de unos niveles bajos de progestágenos (1).

Tanto el patrón C2 como el C3 se asocian con una producción de progesterona deficitaria. Sin embargo, el patrón de convulsiones que más se repite en la epilepsia catamenial es el C1 (2).

En la figura 1 y 2 se muestran estos comportamientos (1).



**Figura 1.** Variaciones en los niveles de estradiol y progesterona durante el ciclo menstrual ovulatorio. Patrones C1 y C2 de exacerbación de las crisis convulsivas.  
Estrógenos — Progesterona - -



**Figura 2.** Patrón C3, exacerbaciones durante la segunda mitad de un ciclo con fase lútea inadecuada.  
Estrógenos — Progesterona - -

Las mujeres epilépticas cuyos ataques de convulsiones son más frecuentes durante una de estas tres fases deben de ser diagnosticadas como pacientes con epilepsia catamenial (5). Cabe destacar que los patrones catameniales son más comunes entre las mujeres con epilepsia focal, pero pueden aparecer en todos los tipos de epilepsia (2).

Para llegar a un diagnóstico correcto de la epilepsia catamenial es necesario valorar a la paciente:

- Registrando los ciclos menstruales y las crisis convulsivas que se producen a lo largo de los mismos.
- Midiendo la concentración de progesterona plasmática en fase lútea media (día 20-22 del ciclo menstrual) para distinguir los ciclos de fase lútea normal de aquellos con fase lútea inadecuada o ciclos anovulatorios donde se determina la progesterona sérica  $<5$  ng/ml (1).

Por lo tanto, se determina que en la epilepsia catamenial, juegan un papel primordial los estrógenos y la progesterona. Son hormonas sexuales esteroideas derivadas del ciclopentanoperhidrofenantreno, y sintetizadas a partir del colesterol. Debido a sus propiedades neuroactivas, se les denomina neuroesteroides (NE) ya que se sintetizan en el cerebro, concretamente en la glía y sus efectos son en el mismo tejido neural. Diferenciamos así, a éstos, de los esteroides con actividad en SNC pero sintetizados fuera de él, denominados esteroides neuroactivos (EN).

- En su papel de hormonas, los **estrógenos**, principalmente el estradiol, la estrona y el estriol, presentan tres importantes funciones:

1. Promueven el desarrollo y el mantenimiento de las estructuras reproductoras de la mujer (en particular la mucosa del endometrio), de sus características sexuales (voz, distribución de la grasa, distribución del vello, etc) y de la maduración ósea.
2. Ayudan al mantenimiento del control del balance electrolítico.
3. Aumentan el anabolismo de las proteínas.

La **progesterona** se sintetiza en el ovario, la placenta y el SNC. Entre sus principales funciones se encuentra la preparación del endometrio para la implantación del óvulo fertilizado, el mantenimiento del embarazo, el desarrollo de la glándula mamaria, además de la regulación de diversas actividades en el SNC.

- El papel de estas hormonas relacionado con la neurotransmisión, puede resumirse en la siguiente tabla (tabla 1), donde se recogen los principales neurotransmisores y sus efectos convulsivantes o anticonvulsivantes. (6)

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

Estrógenos	Progesterona
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su mecanismo de acción es genómico y no genómico.</li> <li>• Efecto proconvulsivante</li> <li>• Aumenta la sensibilidad de las neuronas piramidales de CA1, al glutamato</li> <li>• Reduce la inhibición mediada por el receptor GABA-A</li> <li>• Reduce la producción de GABA</li> <li>• Actúa sobre receptores AMPA y NMDA</li> <li>• Aumentan en número y densidad las espinas dendríticas, las varicosidades y la sinapsis excitatorias en las neuronas CA1 del hipocampo.</li> <li>• Receptores intracelulares en el núcleo talámico de la estría <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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su mecanismo de acción es genómico y no genómico</li> <li>• Metabolito más activo a nivel de SNC: allopregnelona</li> <li>• Efecto anticonvulsivante</li> <li>• Actúa sobre receptores GABA-A, aumentando la sensibilidad al GABA y el número de receptores GABA-A</li> <li>• Potencia la conductancia del cloro por los canales del receptor GABA-A</li> <li>• Disminuye consumo de oxígeno de la neurona</li> <li>• Potencia los efectos de la Adenosina</li> <li>• Disminuye los receptores de los estrógenos</li> <li>• Receptores intracelulares en el núcleo talámico de la estría <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.</li> </ul>

### 3. OBJETIVOS.

- Revisión bibliográfica de los avances en el conocimiento de la enfermedad.
- Conocer los principales neurotransmisores implicados en la epilepsia catamenial y asociar el efecto hormonal a su presencia.
- Considerar los tratamientos y fármacos empleados en mujeres que sufren esta enfermedad.

### 4. METODOLOGÍA.

Para realizar esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed y otras organizaciones y asociaciones científicas de valor. Las palabras clave empleadas han sido *epilepsia catamenial*, *neurotransmisores*, *estrógenos* y *progesterona* y *terapia hormonal*. Las fuentes consultadas se citan en la bibliografía.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

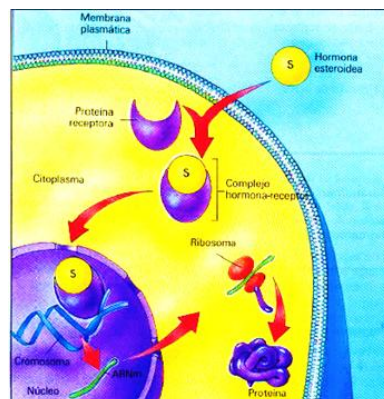
#### 5.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS Y LA PROGESTERONA.

Los estrógenos y la progesterona, como hemos visto anteriormente, son hormonas esteroideas que, además de su papel hormonal, tienen influencia en los procesos de neurotransmisión. Por ello, los esteroides gonadales (estrógenos y progesterona en nuestro caso) y adrenales se consideran un factor influyente en la aparición de crisis epilépticas. Ambos forman parte del sistema endocrino femenino.

Los estrógenos actúan en el cerebro produciendo la excitabilidad neuronal de manera inmediata cuando su acción es directa sobre la membrana neuronal, ya que son agonistas de receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) en la región CA-1 del hipocampo y no NMDA. El otro mecanismo que utilizan, tiene un tiempo de latencia largo, ya que es un efecto genómico. Éste consiste en un aumento de la síntesis de receptores de NMDA en el hipocampo y una disminución de la síntesis de GABA (2). Teniendo en cuenta estos mecanismos de acción se determina que los estrógenos tienen un efecto proconvulsiónante, al contrario que la progesterona y su metabolito alopregnanolona, que se consideran moduladores alostericos positivos de la conductancia interaccionando con los receptores GABA<sub>A</sub>.

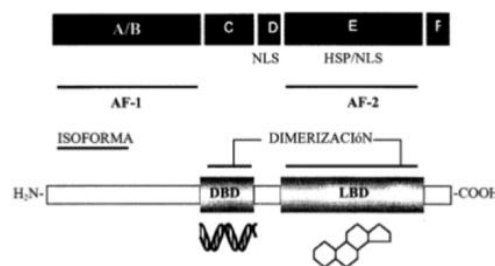
Teniendo en cuenta esta información se determina que los efectos de estas hormonas esteroideas, tienen lugar a través de mecanismos de acción genómicos y no genómicos.

Los MECANISMOS DE ACCIÓN GENÓMICOS, o clásicos están mediados por receptores nucleares, que actúan como factores de transcripción dependientes de ligando (en este caso la hormona).



**Figura 3.** Mecanismo de acción genómico de las hormonas esteroideas. (29)

Las hormonas esteroideas atraviesan las membranas celulares por difusión simple. Una vez en el citoplasma celular se unen a sus receptores, localizados principalmente en el núcleo. Los receptores nucleares contienen seis dominios (A-F), y median la transcripción de genes relacionados con las hormonas. (Figuras 3 y 4)



**Figura 4.** Dominios funcionales de los receptores a hormonas esteroideas. Se muestra la función de cada uno de los seis dominios de los que se compone la estructura general de estos receptores. AF: Función de activación, DBO: dominio de unión al DNA, LBD: dominio de unión al ligando, HSP: sitio de unión con proteínas de choque térmico. NSL: señal de localización nuclear (21).

Los estrógenos pueden modificar la excitabilidad neuronal mediante mecanismos genómicos dependientes del receptor neuronal de estrógenos localizado en el citosol. Estos receptores abundan en el sistema temporolímbico, especialmente en los núcleos amígdalos medial y cortical. Como ya se ha indicado, se produce un aumento de la síntesis de receptores NMDA y no NMDA de tipo excitatorio. Dentro de los estrógenos, destacar el estradiol que tiene efectos complejos, dependientes de la edad y del sexo, en la transmisión neuronal y sináptica que pueden modular la excitabilidad neuronal y las convulsiones. Produce cambios estructurales y funcionales en la sinapsis excitatorias; aumenta la densidad de las espinas y de las sinapsis excitadoras que contienen el receptor NMDA en las ramas dendríticas apicales de

las neuronas piramidales CA1 del hipocampo a través de un mecanismo post-transcripcional. Estos efectos se han visto sobretodo en el hipocampo, lugar donde se inicia y propaga la actividad convulsiva (6, 11). Además, el estradiol disminuye la neurotransmisión inhibitoria, al disminuir la síntesis de GABA en la amígdala corticomedia, mediante la reducción de la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico. También, el estradiol aumenta la neurotransmisión muscarínica epileptogénica del cerebro, aumentando la acetiltransferasa y la acetilcolina.

Las neuronas que contienen receptores de estrógenos también presentan otros receptores, como el receptor GABA<sub>A</sub> (6). Los receptores GABA<sub>A</sub> son receptores postsinápticos, que al activarse, abren canales de Cl<sup>-</sup>, produciendo hiperpolarización celular, inhibiendo el potencial de acción y la conducción del impulso nervioso. El receptor GABA<sub>A</sub> produce un incremento rápido en la conducción del Cl<sup>-</sup> (7, 8). Está formado por 5 subunidades con 4 segmentos transmembrana. La unión de los segmentos M2 de las 5 subunidades, forma el poro del canal de Cl<sup>-</sup> (9, 10).

Los estrógenos pueden unirse al receptor GABA<sub>A</sub> en la célula, y mediante efectos directos o genómicos promueven la excitabilidad neuronal, ya que regulan la expresión de genes, que afectan a la actividad, liberación y acción postsináptica, de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores, como el GABA. Los estrógenos, modifican la transcripción del RNAm, que es el encargado de codificar las enzimas celulares que regulan la síntesis de GABA, disminuyendo así su producción y como consecuencia también su acción, la inhibición neuronal.

La progesterona puede actuar a través de mecanismos genómicos para influir en la actividad enzimática que controla la síntesis y liberación de diversos neurotransmisores y neuromoduladores producidos por neuronas que contienen receptores de progesterona. La progesterona se une a receptores citosólicos específicos, no sólo para producir sus propios efectos característicos, sino también para disminuir el número de receptores de estrógenos y por lo tanto antagonizar las acciones de estrógeno (6).

Los estrógenos y la progesterona también pueden ejercer sus efectos a través de MECANISMOS DE ACCIÓN NO GENÓMICOS. Estos mecanismos se caracterizan porque los efectos que producen son muy rápidos, (segundos o minutos) y comienzan tras la unión de la hormona al receptor, tanto en la membrana como en el citoplasma (6). Entre estos receptores se encuentran el receptor GABA<sub>A</sub>, receptor NMDA, receptor sigma 1 y receptores de otros neurotransmisores como la glicina, acetilcolina, adenosina... Por ello, se establece

que las hormonas presentan neuroactividad, ya que al unirse a estos receptores modifican la secreción de neurotransmisores y alteran la excitabilidad neuronal, modificando el umbral de convulsión y favoreciendo o evitando la aparición de una crisis epiléptica, según los niveles de esteroides de la mujer.

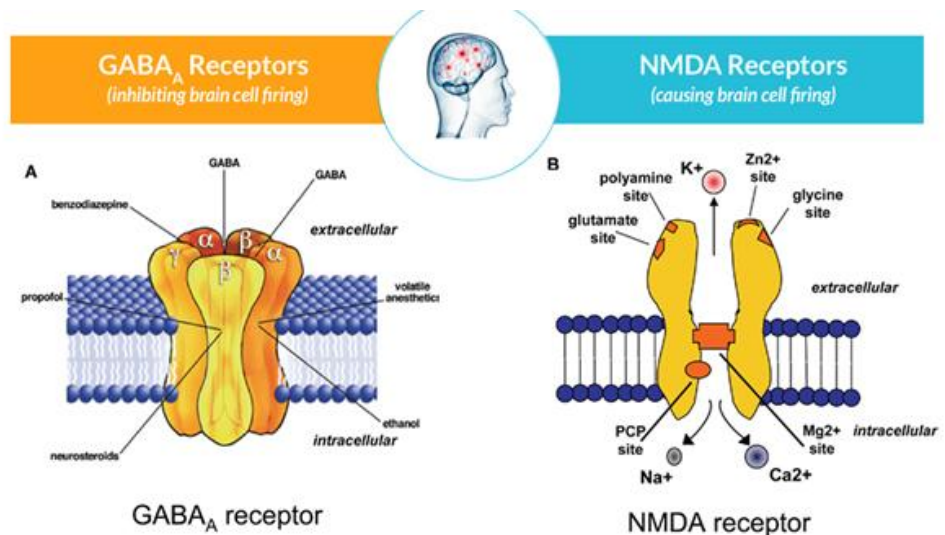


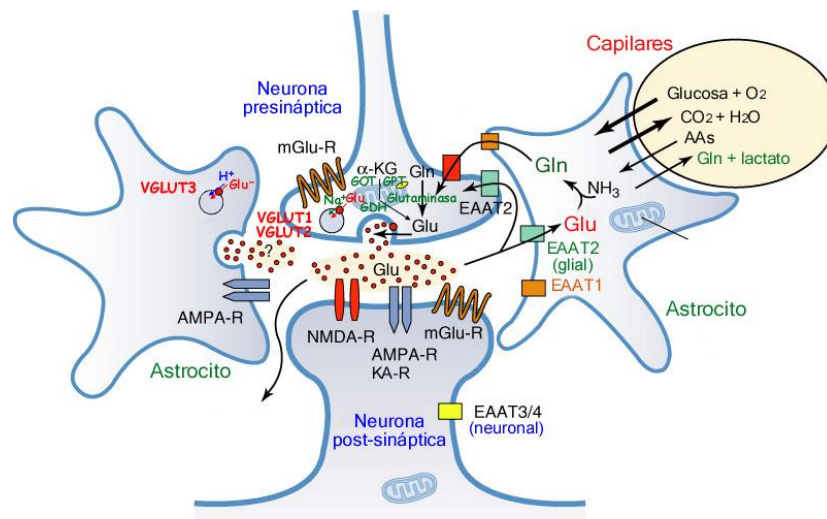
Figura 5. Lugares de unión a los receptores GABA-A y NMDA (30).

Los estrógenos promueven la aparición de convulsiones debido a su acción sobre las neuronas corticales a diferentes niveles. El estradiol, es un compuesto que interviene en la activación del sistema excitatorio neuronal, ya que aumenta la sensibilidad de las neuronas por el neurotransmisor excitatorio **glutamato**. Y es que, el glutamato, puede activar de forma selectiva dos subtipos de receptores: ionotrópicos y metabotrópicos. Los primeros actúan sobre los canales iónicos y son:

1. El receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), es el subtipo de receptor ionotrópico que puede ser activado por glutamato. Estos receptores glutamatergicos son activados por glutamato y por NMDA. Son permeables a Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> y son bloqueados por Mg<sup>+</sup>, y median la excitación de forma lenta. El receptor NMDA tiene un canal de Ca<sup>++</sup> asociado, que está formado por 5 subunidades. Este canal está bloqueado por iones Mg<sup>+</sup> durante la transmisión sináptica normal, por lo que permanece inactivo durante la misma. Así, el glutámico solo activa el canal de Ca<sup>++</sup> cuando la neurona se ha despolarizado parcialmente, desplazando los iones Mg<sup>+</sup> (9, 10). En el caso de que la activación sea excesiva, como ocurre en algunas crisis epilépticas, puede provocar plasticidad y degeneración neuronal.

2. El glutamato activa la transmisión excitatoria rápida del cerebro mediante su unión a receptores no NMDA. Son receptores ionotrópicos que no responden a NMDA, permeables a  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y en menor medida al  $\text{Ca}^{+2}$ . Dentro de este grupo se encuentran los receptores AMPA, activados por ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico y glutamato, y los receptores KA, activados por kainato, domoato y glutamato. La activación de estos receptores deja entrar iones de sodio a la célula lo que origina la despolarización neuronal (9,10).

Por otra parte, el glutamato también puede ejercer su acción mediante su unión a receptores metabotrópicos, unidos a proteínas G, que actúan activando segundos mensajeros. Los receptores metabotrópicos se clasifican en 3 categorías. Los receptores del grupo I (mGluR 1 y mGluR 5) ejercen su acción al activar una proteína G, tras su unión a glutamato, produciendo segundos mensajeros (inositol, trifosfato y diacilglicerol). Los del grupo II (mGluR 2 y mGluR 3) actúan a través de una proteína G que inhibe la actividad de la adenilato ciclasa. Por último, los del grupo III (mGluR 4, mGluR 6, mGluR 7 y mGluR 8) tienen la misma función que el grupo 2, pero con diferente agonista. Los receptores metabotrópicos, además de tener función excitatoria, son moduladores, ya que son autorreceptores que pueden suprimir la actividad excitatoria por mecanismos presinápticos (7).



**Figura 6.** Unión del glutamato a los diferentes receptores ionotrópicos (NMDA-R; AMPA-R; KA-R) y metabotrópicos (mGlu-R) de la neurona post-sináptica (31).

La progesterona y sus metabolitos, como la alopregnanolona (AP), son potentes moduladores alostéricos de los receptores  $\text{GABA}_A$ , ya que aumentan la frecuencia o duración de la apertura del canal de cloro acoplado. Su mecanismo de acción depende de la concentración de

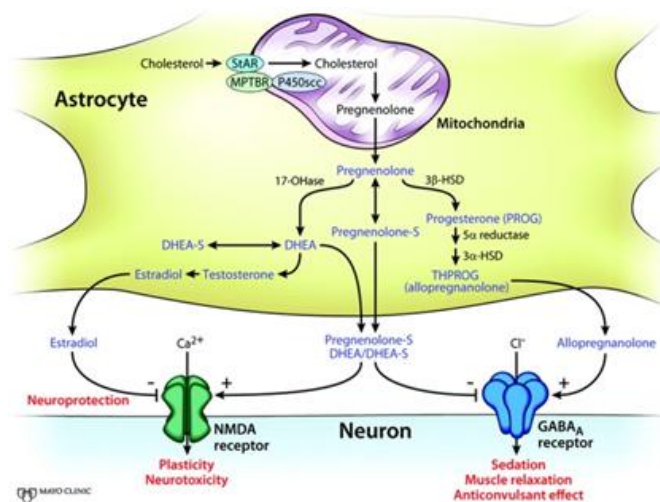
progesterona presente. Si es baja se potencia la unión del GABA a su receptor y si son altas se activa el receptor directamente. Cabe destacar, que la actividad cerebral de la progesterona y la alopregnanolona no depende únicamente de la producción ovárica y suprarrenal, ya que ambas son sintetizadas de novo en una región específica del cerebro que incluye la corteza y el hipocampo. Sin embargo, el metabolito llamado allotetradihidrodesoxicorticosterona (allo-THDOC) es sintetizado sólo por la glándula suprarrenal y no en el cerebro (11). Estos tres esteroides y otros derivados de esteroides de pregnano endógenos y sintéticos tienen un efecto anticonvulsivo potente en las convulsiones inducidas por bicuculina, metrazol, picrotoxina, pentilenotetrazol, pilocarpina y ácido caínico y contra el estado epiléptico, pero son ineficaces contra convulsiones inducidas por electroshock y estriquina.

La progesterona aumenta la inhibición y disminuye la excitación neuronal reduciendo así las convulsiones. La progesterona ejerce sus efectos a través de las siguientes vías:

- a) La progesterona es metabolizada, primero a dehidroprogesterona, a través de un mecanismo irreversible y después éste deriva al metabolito llamado alopregnenolona, que también se sintetiza de novo en el cerebro. La alopregnenolona carece de efectos hormonales, pero es un esteroide neuroactivo, y se considera un regulador endógeno de la excitabilidad del cerebro con propiedades hipnosedantes. Es un potente ligando, similar a los barbitúricos, (con una afinidad similar a la del flunitracepam y mil veces mayor que la del pentobarbital), que se une al complejo del canal iónico del receptor clorado de GABA (1, 6).
- b) Modula la actividad inhibitoria rápida en el cerebro mediante su acción en los receptores GABA<sub>A</sub> como modulador alostérico positivo. Estos se activan cuando se unen a él dos moléculas de GABA, lo que provoca que se abra el canal que permite el influjo de iones cloro, hiperpolarizando la neurona y reduciendo la actividad del SNC. La pregnelona a altas dosis puede activar directamente los receptores de GABA<sub>A</sub> en ausencia de GABA. El mecanismo a través del receptor GABA<sub>A</sub> es utilizado por fármacos con acción depresivo-sedativo, como los barbitúricos, benzodiacepinas y anestésicos. Los niveles de estos metabolitos de progesterona aumentan de manera paralela a la concentración de la hormona, por lo que también se encuentran elevados durante la fase lútea y el embarazo. Por ello, la disminución de niveles de alopregnelona se relaciona con un estado de excitabilidad caracterizado por incremento en la ansiedad y de la actividad convulsiva. Además, la progesterona también disminuye las crisis epilépticas ya que interfiere en diferentes procesos:

- a) Disminuye la utilización de oxígeno de las neuronas, contribuyendo a explicar sus efectos anticonvulsivantes y anestésicos, ya que la actividad convulsiva depende del incremento del oxígeno y metabolismo de la glucosa por el cerebro.
- b) También potencia la acción de la adenosina, potente sustancia inhibidora endógena.
- c) Disminuye los receptores citoplasmáticos de los estrógenos antagonizando sus acciones sobre la plasticidad y la excitabilidad neuronal.
- d) La propia progesterona disminuye sustancialmente la conductancia mediada por el receptor nicotínico de la acetilcolina, que puede ser relevante para la epilepsia del lóbulo frontal nocturno autosómico dominante (11).

Las dosis altas de progesterona disminuyen las sinapsis excitatorias y las espinas dendríticas de las neuronas CA1 del hipocampo más rápidamente que la retirada de estrógenos. También se ha demostrado que la progesterona y la alopregnanolona tienen efectos neuroprotectores en las neuronas del hipocampo en los modelos de ataques inducidos por ácido kainico. 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<sub>A</sub> en una subunidad alfa 4, que parece disminuir la inhibición y conduce a un aumento de la excitabilidad del SNC. Es así como la exposición crónica al estradiol o la privación crónica de los metabolitos de progesterona producen excitabilidad del sistema nervioso central porque generan cambios estructurales, sinápticos y moleculares (6).



**Figura 7.** Síntesis de los neuroesteroides (estradiol y aloprogesterona) que derivan de la pregnolona y su acción sobre los receptores neuronales GABA<sub>A</sub> y NMDA (32).

## 5.2 ENFOQUE TERAPÉUTICO

Actualmente no hay un tratamiento farmacológico específico para la epilepsia catamenial. Sin embargo, varios estudios han confirmado que las convulsiones catameniales generalmente no responden a los fármacos antiepilépticos solos por lo que se han propuesto tanto terapias no hormonales como hormonales, aunque estos tratamientos están basados únicamente en pequeños estudios, en estudios sin seguimiento (5).

### ➤ TERAPIA NO HORMONAL

La terapia comienza incrementando las dosis de antiepilépticos durante los momentos de mayor labilidad de los mismos en el ciclo menstrual, ya que el metabolismo hepático de los fármacos antiepilépticos, también se ve afectado por la variación cíclica de los estrógenos y la progesterona. La disminución premenstrual del estrógeno circulante y de la progesterona puede inducir enzimas hepáticas responsables del metabolismo de los fármacos antiepilépticos, lo que reduce sus niveles y conduce a crisis convulsivas (2). 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 (1, 6). Sin embargo, el uso de los fármacos antiepilépticos en monoterapia suele ser ineficaz en la epilepsia catamenial. Por ejemplo, la administración de la acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, administrado durante este mismo período, muestra cierta efectividad en esta patología. La inhibición de esta enzima retarda la conducción neuronal y evita las descargas paroxísticas. Sin embargo, la acetazolamida con el tiempo desarrolla tolerancia y disminuye su eficacia. También se emplea el clonazepam, una benzodiazepina de acción intermedia, que reduce la frecuencia de convulsiones en la epilepsia catamenial. Sin embargo, su uso a largo plazo puede conducir a dependencia y tolerancia (5).

### ➤ TERAPIA HORMONAL

Pueden considerarse 4 tipos de terapia hormonal:

- 1. Terapia hormonal con progestágenos**, el término progestágeno se refiere a una amplia clase de agentes progestacionales, se incluye la progesterona (progesterona natural) y las progestinas (agentes progestacionales sintéticos).

El tratamiento con progestágenos puede realizarse de dos formas distintas:

- a) Terapia de progesterona cíclica, es decir, suplementos que complementan la progesterona durante la fase lútea y su disminución gradual premenstrual. Se pueden administrar altas dosis, más de 600 mg / día de progesterona oral desde el día 16 hasta

el 25 del ciclo menstrual. Dentro de ella se encuentra la progesterona natural sobre la que existe suficiente evidencia científica de su eficacia, pero sin embargo no se utiliza en España. La otra opción, es la progesterona micronizada con una eficacia similar, y en España se administra por vía oral. Es necesario realizar más estudios para conocer qué dosis y cómo se debe administrar la progesterona micronizada en la terapia coadyuvante del tratamiento antiepiléptico (1).

b) **Terapia supresiva**, en la que el objetivo es suprimir el ciclo menstrual. Para ello, se movilizan progestágenos inyectables o de acción prolongada, como el acetato de medroxiprogesterona de depósito. Este progestágeno sintético denominado Depo Provera, es el anticonceptivo progestínico más conocido y es de uso hospitalario. Es capaz de disminuir la frecuencia de las crisis cuando se administra en dosis suficientes para inducir amenorrea. La administración de Depo-Provera intramuscular en dosis de 120-150 mg cada 6-12 semanas provoca una reducción de las crisis en un 39%. No se sabe si esta disminución se debe al efecto anticonvulsionante de la medroxiprogesterona o si es consecuencia de la variación de niveles hormonales tras inducir la amenorrea (1).

**2. Citrato de clomifeno**, es un antiestrógeno con acción estrogénica y antiestrogénica en distintos órganos. Ejerce un efecto antiepiléptico dosis dependiente. La dosis y forma de administración sugerida es de 25-100 mg diarios los días 5 al 9 de cada ciclo. Cabe destacar, que este tratamiento es un tratamiento de segunda línea y se debe reservar para casos donde la mujer presente ciclos anovulatorios en los que la terapia con progesterona no sea efectiva. Algunas de sus consecuencias adversas son el embarazo no deseado, el síndrome de hiperestimulación ovárica y la mastalgia (1).

**3. La ganaxolona** es un esteroide neuroactivo que modula el complejo del receptor GABA<sub>A</sub>. Es un análogo sintético de la alopregnenolona que tiene propiedades anticonvulsivantes. Se produce una disminución de crisis en mujeres con convulsiones perimenstruales tratadas con ganaxolona 300 mg dos veces por día a partir del día 21 de un ciclo hasta el día 3 del siguiente durante 3 a 6 meses. Sin embargo, son escasos los datos que hay sobre este tratamiento (1).

- 4. Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)** inducen un estado de “pseudomenopausia”, disminuyen los niveles de estrógenos ya que provocan la inhibición de la secreción de FSH, LH y esteroides sexuales (1). 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 y enfermedades cardiovasculares, debido al hipoestrogenismo (6).

Aunque los resultados de este tipo de terapia son prometedores, se necesitan más ensayos clínicos para probar su efectividad. Este tratamiento coadyuvante hormonal se debería seguir en el caso de mujeres que presenten un patrón catamenial de crisis epilépticas con resistencia a las drogas antiepilépticas clásicas y en mujeres epilépticas con deficiencias del cuerpo lúteo o con ciclos anovulatorios (1, 6).

Además cabe destacar, que las crisis epilépticas también se verán afectadas durante otros procesos fisiológicos relacionados con las hormonas y que puede llegar a tener la mujer fértil a lo largo de su vida.

- **Embarazo.** Durante la gestación la frecuencia de las crisis epilépticas puede aumentar (24%), disminuir (15%), o mantenerse (61%) (12). Esto se debe a diferentes factores, como los cambios en la farmacocinética del medicamento, el incumplimiento terapéutico por temor a la teratogénesis o el efecto de las hormonas sexuales sobre las crisis. Las crisis epilépticas constituyen un riesgo para el feto, sobre todo las generalizadas tónico-clónicas. Por ello, es recomendable planificar la maternidad y considerar la retirada progresiva la medicación en aquellas pacientes que no hayan sufrido crisis en los 2 últimos años. Los antiepilépticos con menor incidencia teratogénica son la Carbamazepina y la Lamotrigina a dosis de 200 mg/día o inferiores. El ácido valproico a dosis elevadas presenta un alto riesgo de malformaciones fetales. Durante la gestación es recomendable el tratamiento en monoterapia, así como el empleo de suplementos de ácido fólico para evitar defectos en el tubo neural.
- **Lactancia.** Los fármacos antiepilépticos (FAE) presentan unión a proteínas plasmáticas por lo que el paso a la leche materna es muy bajo. Además, tanto el feto como el recién nacido, presentan unas proteínas séricas con baja capacidad de unión debido a la

inmadurez del metabolismo hepático. Por lo tanto, el uso de antiepilépticos durante la lactancia no constituiría un gran riesgo, aunque sí que podría producir efectos secundarios en el lactante como sedación.

- **Anticonceptivos.** No están contraindicados en combinación con FAE, ya que no se ha visto un empeoramiento de las crisis. Los antiepilépticos que inducen el citocromo P450 (CYP450), favorecen la síntesis de hormonas esteroideas y por lo tanto disminuyen la eficacia de los anticonceptivos. En algún caso puede ser recomendable evitar el uso de los FAE inductores del CYP450 y sustituirlo por alguno no inductor hepático.

Con lo anteriormente expuesto se determina que la mujer epiléptica es una vía de estudio a desarrollar más a fondo dentro de esta patología, debido a que la condición de ser mujer, así como, las hormonas sexuales que intervienen en la edad fértil de la mujer, son los responsables del aumento de crisis epilépticas durante el ciclo menstrual. Estas hormonas son las causantes, en muchos casos, de que el tratamiento tradicional con fármacos no dé resultado, perjudicando así la calidad de vida de la paciente. (12)

Por lo tanto, se necesitan más estudios acerca de la epilepsia catamenial y su tratamiento, mediante el seguimiento de un mayor número de pacientes.

El tratamiento que deben tener estas mujeres tiene que ser individualizado, ya que dependiendo del patrón de epilepsia catamenial que padezcan y la frecuencia de las crisis epilépticas habrá que optar por un aumento del tratamiento convencional contra la epilepsia, por otros fármacos no hormonales dirigidos a este tipo de epilepsia o por el inicio de la terapia hormonal. Se garantiza así, un mejor control de la enfermedad y mayor calidad de vida para la mujer epiléptica.

## 6. CONCLUSION.

Siguiendo los 3 objetivos planteados al inicio, se puede concluir:

- La revisión bibliográfica sobre el conocimiento de esta enfermedad, permite constatar que existe una asociación entre la relación estrógenos-progesterona y las crisis convulsivas en el ciclo menstrual de la mujer en edad fértil.
- Se establece a través de los artículos revisados que los neuroesteroides están implicados en la síntesis y secreción de los neurotransmisores que intervienen en la epilepsia (GABA, glutamato...), así como, en distintos receptores neuronales.

- El tratamiento de la epilepsia catamenial se basa en la terapia hormonal, mediante el uso de progesterona natural o de síntesis. Debido a que los neuroesteroides también modifican los fármacos anticonvulsivos convencionales, pueden disminuir su efectividad contra la aparición de convulsiones. Otras medicaciones no aportan resultados concluyentes en este momento.

Mediante este trabajo se pone de manifiesto la importancia del diagnóstico de la epilepsia catamenial dentro de las mujeres epilépticas en edad fértil; ya que la intervención en estos casos mediante un nuevo enfoque terapéutico puede suponer una gran mejora en la calidad de vida de la mujer epiléptica catamenial.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Belardo A., Servetti V., Pagliano G. “*Epilepsia catamenial. Consecuencias endocrinas e implicancias terapéuticas*”. Revista SAEGRE. 2011. Volumen XVIII, Nº 1.
2. Doodipala S. R. “*The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy*”. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2017. Volume 152, 97–104.
3. Kandeepan J., Shaaban J. “*Catamenial epilepsy: A missed cause of refractory seizure in young women*”. Malays Fam Physician. 2016. 11(2 & 3), 24–26.
4. Caballero M., Nieto M., ‘*Guía Andaluza de Epilepsia 2015*’. 3-10.
5. Khishfe BF., Emerg J. “*Catamenial Epilepsy: The Menstrual Cycle as a Clue to Predict Future Refractory Seizures*”. Med. 2017. 52(2):235-237.
6. Herzog A.G. ‘*Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment*’. Seizure 2008. 17, 151-159.
7. Torres Zambrano M., Bustos Sanchez J.L., Granados Llamas F. “*Fisiopatología del estatus epiléptico*”.
8. Alonso Benegas M.A., Bramasco Avilez A., Moreno Jimenez S. “*Bioquímica de la epilepsia y modelos experimentales*”. 2004.
9. Armijo J.A., De las Cuevas I., Adín J. ‘*Canales iónicos y epilepsia*’. Neurol 2000.
10. Herranz J.L. “*Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias*”. Bol. Pediatría 202;42: 20-30.
11. Herzog A.G. “*Hormonal therapies: progesterone. Neurotherapeutics*”. 2009. 6(2):383-91.
12. Gil-Nagel Rein A. “*Tratamiento de la epilepsia*”. Medicine. 2007. 9(75):4820-4829.

13. Lukić S, Biševac B. “*Catamenial Epilepsy: The Menstrual Cycle as A Clue to Effective Treatment*”. J Emerg Med. 2017 May;52(5):761-762.
14. Clossen B.L., Reddy D.S. J. “*Catamenial-like seizure exacerbation in mice with targeted ablation of extrasynaptic  $\delta$ GABA-a receptors in the brain*”. Neurosci Res. 2017.
15. Herzog A.G. “*Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial*”. Seizure. 2015;28:18-25.
16. Lopez González R. “*Epilepsia, tratamiento farmacológico y su monitoreo*”. Revista Cúpula 2016. 30 (2): 44-53.
17. Scharfman H. “*The neurobiology of epilepsy*”. Curr Neurosci Rep. 2007. 7 (4): 348 – 354.
18. Mauri Llerda J.A., Suller Marti A., Peña Mayor P., Martínez Ferri M., Poza Aldea J. J., Gomez Alonso J., Mercadé Cerdá J.M. “*Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Epilepsia en situaciones especiales: comorbilidades, mujer y anciano*”. Neurología (English Edition), Volume 30, 8, 2015, 510-517.
19. Belelli D., Harrison NL., Maguire J., Macdonald R., Walker M.C., Cope DW. “*Extrasynaptic GABA<sub>A</sub> Receptors: Form, Pharmacology, and Function*”. J Neurosci. 2009; 29:12757–63.
20. Dudek FE. “*Epileptogenesis: a new twist on the balance of excitation and inhibition.*” Epilepsy Curr. 2009; 9: 174–6.
21. Gil-Nagel Rein A., Garcia Morales I. “*Etiopatogenia y fisiopatología de la epilepsia.*” Medicine 2007.
22. Meldrum BS. “*Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs*”. Epilepsia 1996;37:S4-S11.
23. Keinänen K., Wisden W., Sommer B., Werner P., Herb A., Verdoorn T.A., Sakmann B., Seeburg P.H. “*A family of AMPA-selective glutamate receptors*”. Science. 1990;249(4968):556-60.
24. Fonnum F. “*Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain.*” J Neurochem. 1984 Jan;42(1):1-11.
25. Stone TW . “*Subtypes of NMDA receptors*”.. Gen Pharmacol. 1993;24(4):825-32.
26. Página web del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). <https://espanol.ninds.nih.gov/>
27. Página web de la Liga Chilena contra la Epilepsia: <https://www.ligaepilepsia.cl/>
28. Página web de la OMS (Organización Mundial de la Salud): <http://www.who.int/es/>

29. Página web <https://www.blogdebiologia.com/hormonas-y-receptores.html>
30. Página web de Sage therapeutics (<https://www.sagerx.com/science.php>)
31. Oset Gasque M.J., Arce de Obieta C., González González M.P., Cañadas Correas S., Roncero Romero C. “*Bases moleculares de las enfermedades neurodegenerativas: Papel del glutamato y el óxido nítrico.*” Grupo Neurobiología Molecular Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid. (<http://pendientedemigracion.ucm.es/info/biomol2/g4/investigacion.html>)
32. Página web de Neurosteroids as therapeutics. January 29, 2015.  
<https://advancingschizophreniatherapeutics.wordpress.com/2015/01/29/neurosteroids-as-therapeutics/>.
33. Scharman H.E., N.J. Macluski N.J., “*The Influence of Gonadal Hormones on Neuronal Excitability, Seizures, and Epilepsy in the Female*”. International League Against Epilepsy. 2006. *Epilepsia*, 47:1423-1440,.
34. Wooley C.S., Weiland N.G., McEwen B.S., Schwartzkroin P.A. “*Estradiol increases the sensibility of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA Receptor-Mediated Synaptic Input: Correlation with Dentritic Spine Density*”. *The journal of neuroscience*, 1997, 17 (5):1848-1859.