

Epilepsia y Neuroendocrinología

Oswaldo Olivares

Centro de Exploración Funcional del Cerebro, Santiago.

Las hormonas y en especial los esteroides sexuales tienen un rol protagónico en el desarrollo normal y el funcionamiento del cerebro de los mamíferos. En éstos, existen 3 clases de esteroides endógenos: estrógenos, progesterona y andrógenos. Las hormonas sexuales encontradas en el plasma se originan en las gónadas (testículo y ovario), en las glándulas suprarrenales y también en el tejido extraglandular con capacidades enzimáticas para convertir las pro-hormonas en metabolitos activos. Un buen ejemplo de ello lo constituye la aromatización de los andrógenos delta androsteno-diona y testosterona, estrona y estradiol en el tejido adiposo y cerebral.

El 98% del pool hormonal sexual está fuertemente unido a proteínas, por lo tanto no puede interactuar con el cerebro y otros tejidos. La fracción hormonal libre, tiene una fuerte afinidad lipofílica y un intercambio rápido en la barrera hematoencefálica y en las membranas neuronales. Una vez que atraviesan la membrana celular, formarían complejos en receptores proteicos citoplasmáticos y tal vez en el núcleo. Esta unión hormona-receptor induce modificaciones específicas de activación genética que se resumen en la síntesis de diferentes enzimas, energía metabólica, neurotransmisión y sensibilidad hormonal.

Las hormonas sexuales ejercen su efecto en el tejido nervioso directamente o por acción de sus metabolitos. Se ha detectado actividad enzimática que interviene en diferentes regiones cerebrales:

1. 17-beta-OH reductasa: Cataliza la conversión de delta androstenediona y de la testosterona en estradiol.
2. 5-alfareductasa: Cataliza conversión de testosterona en alfa2-dihidrotestosterona.
3. Sistema aromatasa: Cataliza conversión de testosterona en estradiol
4. 2 hidroxilasa: Cataliza conversión de estrógeno en 2-OH-Catecolestrógenos.

La interacción de las hormonas con el tejido nervioso es esencial para la perpetuación de la especie; a través del eje hipotálamo- hipófisis- gónada determinan los patrones de diferenciación sexual y conductual. Cumplirían, además, un rol fundamental en la termorregulación (progesterona), la homeostasis calórica (estrógenos) y posiblemente en la discriminación sensorial.

Gran parte de los efectos fisiológicos están mediados por las vías monoaminérgicas y peptidérgicas. Los estrógenos y andrógenos aromáticos producen condiciones irreversibles en el hipotálamo durante el desarrollo perinatal y puberal, etapas que son predominantemente sinaptogénicas.

En los casos de patologías crónicas cuyo sustrato esté en el sistema nervioso central (como lo son la mayoría de los Síndromes Epilépticos), encontraremos que las hormonas ejercen ciertos efectos en determinadas estructuras del cerebro y también los fármacos antiepilépticos en los diferentes ejes neurohormonales.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS HORMONAS

1. Son secretadas a la circulación por las glándulas endocrinas.
2. Se transportan a través de un sistema circulatorio.
3. Se unen a receptores específicos localizados a distancia.
4. Ejercen un efecto biológico sobre las células blanco.

Las hormonas tiroideas estimulan el desarrollo neural y de la glía. Los glucocorticoides estimulan el desarrollo de las dendritas. Los esteroides sexuales se comportan como neuro-moduladores de la neurotransmisión y activación neuronal. Los mecanismos de regulación hormonal del S.N.C. están localizados en los núcleos hipotalámicos (pre-óptico, arcuato, supra óptico, eminencia media) y en centros extra hipotalámicos: área septal, bulbo olfatorio, amígdala medio basal, hipocampo, cortex pre frontal, cíngulo anterior, núcleo acumbens, núcleo trigeminal, locus ceruleus, fornix, estría terminalis.

Magnitud del problema

Las alteraciones neuroendocrinas más frecuentes encontradas en los pacientes con epilepsia, comparadas con la población general, son las siguientes:

C/Epilepsia Pobl. Gral.

Ciclos anovulatorios	25%	10%
Amenorrea hipotalámica	12%	1,5%
Ovario poliquístico	20%	5%
Menopausia prematura	4%	1%
Hiperprolactinemia	2%	1%

REGULACION NEURAL DE LA FUNCION PITUITARIA Y CICLO REPRODUCTIVO

La hipófisis anterior no tiene inervación neuronal de tal manera que el tráfico neural del hipotálamo a la adenohipófisis es regulado por factores facilitadores e inhibidores provenientes del hipotálamo. El eje hipotálamo-hipófisis-gónada controla el ciclo menstrual en la mujer y la espermiogénesis en el hombre. El factor liberador de las gónadas hipotalámicas es la GnRH, que tiene terminales nerviosos en el núcleo del hipotálamo medio basal; su liberación es pulsátil hacia los capilares del sistema portal de la adenohipófisis.

Las hormonas LH y FSH son producidas en la hipófisis anterior en forma pulsátil. La secreción del factor liberador GnRH es modulada por la dopamina y norepinefrina que estimulan su liberación; la inhibe la serotonina, los opiodes endógenos, la ocitosina y el factor liberador de la hormona del crecimiento. El eje hipotálamo-hipófisis-gónada es funcional in útero y durante el primer año de vida, se activa significativamente en el período de la pubertad, comenzando con amplios ciclos de secreción nocturna. En la mujer durante el período fértil los pulsos varían durante la menstruación; la FSH estimula la maduración folicular (el estradiol depende del folículo) la LH estimula la producción de estrógenos en pulsos de alta frecuencia (60 a 120 minutos) durante la fase folicular y de baja frecuencia (4 a 6 hrs.) en la fase lútea. En ésta los estrógenos y la progesterona son secretados por el cuerpo lúteo. En el hombre la LH estimula la secreción de testosterona por las células de Leyding mediante un mecanismo de feedback inhibitorio a la hipófisis (pulsos con intervalos de 9-20 minutos) la LH y FSH regulan el crecimiento de los túbulos seminíferos. La espermiogénesis depende de la FSH y testosterona testicular, las células de Sertoli ejercen un bio-feedback (-) para la liberación de FSH.

Las gonadotrofinas son dos hormonas hermanas y difieren únicamente en dos sub unidades. Una unidad alfa está constituida por una unidad beta LH con una vida media de 45 a 60 minutos, más una unidad beta FSH con una vida media de 1,5 a 10 horas. La sub unidad beta LH tiene pulsos de GnRH de 30 a 45 minutos y la sub unidad beta FSH tiene pulsos de 90 a 120 minutos. Existen otras dos hormonas que participan en la regulación del feedback hormonal. La inhibina está constituida por una unidad alfa y una unidad beta (inhibe liberación de FSH), la activina está constituida por 2 unidades beta (facilitan la liberación de la FSH).

EFECTO DE LAS HORMONAS SEXUALES SOBRE LA EPILEPSIA

Los receptores estrógenicos están localizados en diversas estructuras del Sistema Nervioso Central. Ellos se encuentran en la estría terminal, el hipotálamo (núcleo preóptico, eminencia media, núcleo ventro medial, núcleo anterior), en la amígdala, en la hipófisis, en el hipocampo (interneuronas dependientes de receptores genómicos de la corteza cerebral).

El **estradiol** tiene un **efecto pro- convulsivante**: potencia rápidamente los receptores de glutamato incrementando los potenciales postsinápticos en las neuronas piramidales de CA1 del hipocampo (respuesta en minutos), también induce una activación en cascada de segundos mensajeros.

La **progesterona** tiene un **efecto anticonvulsivante** a través de una acción alo estérico positiva sobre los receptores GABA que potencia la conductancia del Cloro con efecto sedativo similar al que provocan las benzodiazepinas.

Los **efectos de los estrógenos** en la mujer con epilepsia tienen relación por su acción pro-convulsivante:

- Aumentan la excitabilidad neuronal en la amígdala medial y cortical
- Aumentan la excitabilidad en células piramidales del hipocampo y subículo.
- Aumentan la excitabilidad post- sináptica en neuronas con receptores estrogénicos.
- Incrementan la densidad de espinas dendríticas en CA1.

- Efecto directo sobre la membrana neuronal, incrementando la actividad de receptores NMDA y glutamato.

La progesterona tiene un efecto anticonvulsivante:

- Ejerce un efecto antagónico en receptores estrogénicos.
- Efecto inhibitorio directo en las membranas neuronales.
- Su metabolito, allo-pregnanolona, tiene efecto ansiolítico, sedativo, hipnótico y antiepiléptico.
- Hiperpolariza neuronas del hipocampo potenciando efecto GABA inhibitorio.
- Facilita la conductancia de canales de Cloro.
- Potencia el efecto inhibitorio de la enzima adenosina endógena.
- La administración crónica disminuye el número de espinas dendríticas excitatorias del hipocampo (más efectivo que la supresión de los estrógenos).

Con respecto al efecto de las píldoras anticonceptivas, no se ha confirmado una mayor frecuencia de crisis epilépticas al administrar anticonceptivos orales combinados. Habría una mayor frecuencia de crisis en el período de terapia sustitutiva hormonal.

EFECTO DE LAS CRISIS EPILEPTICAS FOCALES SOBRE LA SECRECION DE LAS GONADOTROFINAS

Las crisis focales frecuentes del lóbulo temporal y del sistema límbico estimulan la liberación de GnRH desensibilizan el sistema hipotálamo-hipófisis, provocando la supresión de FSH y LH y como resultado la depresión de las gónadas.

Las descargas epilépticas mesolímbicas tendrían un efecto sobre la respuesta anormal de la hipófisis a la GnRH y se traducen en alteraciones de la amplitud y la frecuencia de los pulsos de LH y concentración anormal de LH en la hipófisis, con un incremento en los niveles de prolactina; ello se traduce en los siguientes síndromes neuroendocrinos:

1. Síndrome de ovario poliquístico

Es una de las alteraciones más frecuentes observada en las pacientes con epilepsia y se caracteriza por los siguientes síntomas:

- Ovario poliquístico.
- Hirsutismo
- Acné
- Obesidad
- Andrógenos elevados
- Aumento de LH-FSH
- Anovulación crónica
- Resistencia a la insulina

Las consecuencias de este síndrome están asociadas a un mayor riesgo de infertilidad, enfermedad cardiovascular, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes y probable carcinoma de mama y endometrio.

2. Hipogonadismo

2.1. Hipogonadismo hipergonadotrópico. Las funciones de las gónadas están alteradas. El hipotálamo, los factores liberadores y las gonadotrofinas están normales. La gónada es incapaz de responder incrementando su secreción.

2.2. Hipogonadismo hipogonadotrópico (amenorrea hipotalámica). La gónada funciona en forma normal; está alterada la función del eje hipotálamo-hipófisis. Las descargas límbicas alterarían los pulsos de los factores liberadores de GnRH.

3. Fase lútea inadecuada

Es otra de las alteraciones frecuentes observadas en pacientes con epilepsia, se caracteriza por los siguientes síntomas:

- Ausencia de incremento térmico durante 10 días en la segunda mitad del ciclo.
- Nivel de progesterona menor de 5 microgramos por ml. Entre los días 20 al 22 del ciclo (en ciclos de 28 días).

- Biopsia con escaso endometrio secretor.
- Aumento de la relación estrógeno-progesterona (E/ P) asociada a una mayor frecuencia de crisis (efecto pro convulsivante)
- La administración de progesterona endovenosa en la fase lútea disminuye la frecuencia de las espigas interictales en la epilepsia parcial.

4. Epilepsia catamenial

Es la entidad más conocida y de definición más controvertida. Siguiendo los criterios de Herzog y colaboradores existirían 3 tipos de alteraciones en la epilepsia catamenial.

Catamenial 1. Se observa un incremento de las crisis entre los días -3 al 3.

Catamenial 2. El incremento de crisis se produce en el período pre ovulatorio(días10 al 13 del ciclo).

Catamenial 3. El incremento de las crisis se produce entre los días 10 al 3 asociados a una fase lútea inadecuada.

Existe una gran discrepancia en la literatura para definir los conceptos de epilepsia y migraña catamenial.

5. Hiposexualidad masculina.

Las alteraciones de la sexualidad en el paciente varón con epilepsia son secundarias a un menor porcentaje de la testosterona libre. En esta alteración coinciden varios factores:

A) Las crisis mesolímbicas alterarían el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, con una variación en los pulsos de LH-FSH que se traduce en un incremento de los niveles de estrógenos totales.

B) Algunos fármacos antiepilépticos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona, administrados por un período mayor de 5 años disminuyen la cantidad de testosterona libre incrementando la fracción de testosterona unida a globulina (testosterona inactiva), además tendrían un efecto directo en el testículo disminuyendo la producción de la hormona. Su expresión clínica es una hiposexualidad, incapacidad erectiva (impotencia) y menor fertilidad asociada a un menor número de espermios móviles. La administración de testosterona no soluciona el problema, mas bien mantiene el círculo vicioso. El consiguiente incremento en los niveles de estrógenos se traducirá en un mayor número de descargas mesolímbicas (mayor activación de CA 1 y CA 4) y en una mayor síntesis de globulina por el hígado.

Las mediciones de testosterona en el varón deberían realizarse en las primeras horas de la mañana; existe una variación circadiana de hasta un 35% entre la mañana y la tarde. La concentración de testosterona libre normal es de un 2 a 3%, la testosterona ligada a albúmina 53 a 55%, la testosterona ligada a globulina 43 a 45%. La testosterona libre y la ligada a la albúmina tienen interacción con los tejidos periféricos y el S.N.C., la testosterona ligada a globulina no tiene interacción con los tejidos. (inactiva).

El incremento de la fracción de testosterona ligada a globulina produce las siguientes alteraciones neuroendocrinas:

- El estradiol aumenta debido a una mayor conversión de la testosterona por aromataza (terapia A.E. crónica).
- El estradiol aumenta la síntesis de globulina transportadora de testosterona (nivel hepático).
- Envejecimiento prematuro del núcleo arcuato e incremento de las descargas epiléptiformes, por efecto de los estrógenos en CA1 y CA 4.

TERAPIA HORMONAL DE LA EPILEPSIA

Actualmente se está desarrollando una nueva alternativa terapéutica hormonal con productos sintéticos, para el control de las crisis epilépticas focales. Algunas ya se han introducido al uso clínico, otros están en etapa de evaluación

Progesterina y Progesterona: Su rendimiento es regular y presenta una cantidad importante de efectos secundarios.

Ganaxona: Es un esteroide GABA-mimético actualmente en ensayo clínico para el tratamiento de las crisis catameniales y espasmos masivos.

Clomifeno: Es un análogo estrogénico con efecto antiestrógeno, estimula la secreción de gonadotropinas en dosis de 25 a 100 mg. por día durante los días 5 al 9 del ciclo (actualmente en evaluación).

Tamoxifeno: Tiene un efecto antiestrógeno, actualmente se la utiliza en terapia oncológica, su indicación en epilepsia está en evaluación.

Gosorelina: Agonista de LHRH provoca una menopausia médica con supresión de las gonadotropinas. Actualmente en evaluación.

ACTH: Se la ha utilizado durante muchos años en el control de los espasmos masivos, su mecanismo de acción postularía la producción de esteroides endógenos neuroactivos.

EVALUACION CLINICA

Para una evaluación integral del paciente con epilepsia es indispensable coordinar equipos multidisciplinarios que incluyen al neurólogo, endocrinólogo, gineco-obstetra, matrona, genetista, psiquiatra y neuroradiólogo.

El estudio neuro-endocrino en un paciente con epilepsia de cualquier sexo requeriría de historia clínica, examen neurológico, medición de prolactina, LH, FSH, estrógenos totales, testosterona total y libre, TSH, T3, T4 y ecografía ginecológica en la mujer.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Neurologic Clinics. Neuroendocrinology and Brain Peptides. Vol 4, N° 4, nov. 1986. Saunders Com.
2. Endocrinology Clinics. Neuroendocrinology II. Vol 22, N° 1, march. 1993. Saunders.
3. Neurology Supp. Women's Health Initiatives: Management of Migraña and Epilepsy Throughout the reproductive cycle. Vol 53, N° 4, Supp 1, 1999.
4. Epilepsia. Endocrine and Reproductive dys-function in epilepsy, vol 32, supp 6, 1991. Raven Press.
5. Morrel Martha. M.D. Women's Issues in Epilepsy. Epilepsia, vol 39, supp. 8, 1998.
6. Herzog Andrew. Hormonal Changes in Epilepsy. Epilepsia, 36 (4): 323-326, 1995.
7. Cummings, L. Ovulatory Function in Epilepsy. Epilepsia 36 (4): 355-359, 1995.
8. Murialdo, G., Galinberti, C., Fonzi, S., Sex Hormones and Pituitary Function in male Epileptic Patients with altered or Normal Sexuality. Epilepsia, 36(4): 360-365, 1995.
9. Stuenkel, C., Neural Regulation of Pituitary Function. Epilepsia, 32 (supp 6): S2-S10, 1991.
10. Franceschi M., Perego L., Cavagnenini F., Effects of long Term Antiepileptic Therapy on the Hypotalamic-Pituitary axis in man. Epilepsia 25(1): 46-52, 1984.
11. Bäckström T., Zetterlund B. Effects of Intra-venous Progesterona Infusions on the Epileptic Discharge frequency in woman with Partial Epilepsy. Acta Neurol. Scand., 69: 240-248, 1984.
12. Castro R. Efectos Metabólicos de la Píldora Anticonceptiva. Alimentación y Salud , N° 26: 3-5, 1988.
13. Olivares O. Epilepsia y Alteraciones Neuro-endocrinas. Conferencia Epilepsia 2000. Primer Congreso Latinoamericano de Epilepsia. 6-9 sept., 2000. Stgo., Chile. OMS, OPS, ILAE, IBE.
14. **Morrell M. Hormones and Epilepsy Trough the Lifetime. Epilepsia 33(supp 4) 549-561, 1992.**