

Epilepsia en la mujer adulta

Patricia Braga

ABSTRACT

The issue of epilepsy in women has been addressed with particular interest for several years worldwide, but the usual approach is restricted to pregnancy and contraceptive use. Definitely believe that although this is an important aspect, being a woman means more than the ability to gestate, beating the valuation of other multiple aspects that gender may have relevance to the ideal management of a patient with epilepsy. If we consider the intersection between gender peculiarities and age, the problems of the elderly adult female is slightly addressed in the literature, 25% of queries by recent seizures beginning predominates in females, mainly in occidental developed countries, which is linked to higher expected life in women. Need to be addressed diagnostic, therapeutic and quality of life. Also determine or confirm the diagnosis clinically and eventually etiologic. If it's a debut, select the most appropriate antiepileptic drug, and if longstanding active epilepsy, is necessary to define if there is a refractory epilepsy and control drug or surgical.

RESUMEN

El tema de la epilepsia en la mujer ha sido abordado con particular interés desde hace varios años a nivel mundial, pero el enfoque usual se restringe a la gestación y manejo anticoncepcional. Sin duda, consideramos que si bien éste es un aspecto relevante, ser mujer implica mucho más que la capacidad de gestar, imponiéndose la valoración de otros múltiples aspectos en los que el género puede tener relevancia para el manejo idóneo de una paciente con epilepsia. Si consideramos la intersección entre las peculiaridades de género y etarias, la problemática de la mujer adulta añosa es poco abordada por la literatura, 25% de las consultas por crisis epilépticas

de reciente comienzo predomina en el sexo femenino, fundamentalmente en países occidentales desarrollados, lo que se vincula a mayor expectativa de vida en las mujeres. Es necesario abordar diagnóstico, terapéutica y calidad de vida. Además determinar o confirmar el diagnóstico de forma clínica y eventualmente etiológico. Si es un debut, seleccionar la droga antiepiléptica más apropiada, y si es epilepsia de larga data activa es necesario definir si se trata de una epilepsia refractaria y su control, farmacológico o quirúrgico.

Las cuestiones de género cobran creciente importancia en la última década, a nivel comunitario y también en el área de la salud, reconociéndose múltiples aspectos que solían ser ignorados. El tema de la epilepsia en la mujer ha sido abordado con particular interés desde hace varios años a nivel mundial, pero el enfoque usual se restringe a la gestación y manejo anticoncepcional. Sin duda, consideramos que si bien éste es un aspecto relevante, ser mujer implica mucho más que la capacidad de gestar, imponiéndose la valoración de otros múltiples aspectos en los que el género puede tener relevancia para el manejo idóneo de una paciente con epilepsia. Si consideramos la intersección entre las peculiaridades de género y etarias, la problemática de la mujer adulta y añosa constituye un área poco abordada por la literatura médica.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que el 25% de las consultas por crisis epilépticas de reciente comienzo ocurren en pacientes mayores. En la población añosa la epilepsia predomina en el sexo femenino, fundamentalmente en países occidentales económicamente desarrollados, lo que se ha vinculado a la mayor expectativa de vida en las mujeres.

Recibido 18-8-14, aceptado 15-9-14.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CONTEXTO CLÍNICO

Frente a una paciente adulta que consulta por crisis epilépticas se plantean dos contextos clínicos básicos: un debut o una epilepsia con crisis persistentes en la edad adulta. En cada uno de estos contextos es necesario abordar aspectos diagnósticos, terapéuticos y complementarios asociados a la calidad de vida.

Habrà que determinar o confirmar el diagnóstico de forma clínica y eventualmente etiológico. Si es un debut, seleccionar la droga antiepiléptica (DAE) más apropiada, y si se trata de una epilepsia de larga data que persiste activa es necesario definir si se trata de una epilepsia refractaria, así como las estrategias necesarias para su control, sean farmacológicas o quirúrgicas. El abordaje global de la paciente hará necesario considerar que el debut de una epilepsia en la edad adulta determinará la necesidad de adaptación a cambios de la autoimagen con mayor o menor repercusión en sus actividades habituales, en tanto que en una persona con epilepsia de larga data ya se habrán desarrollado estrategias adaptativas, que podrán ser o no apropiadas o funcionales, y podremos identificar el impacto que el estigma puede haber generado durante el desarrollo psico-social de esa paciente.

Cada una de estas etapas significa un desafío para el clínico.

DESAFÍO I: DIAGNÓSTICO DE CRISIS EPILEPTICA Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

a. Factores asociados a la edad adulta

Las crisis epilépticas más frecuentes en el adulto son las crisis focales o parciales. Dentro de éstas, las crisis con trastorno de conciencia (crisis parciales complejas) son las más frecuentes, constituyendo el 40% de todas las crisis en el adulto mayor. A diferencia de los jóvenes, en el adulto mayor predominan las crisis de origen extratemporal, fundamentalmente frontal. Estas son difíciles de diagnosticar por su sutileza y pleomorfismo semiológico: muchas veces son referidas como “mareos”, trastornos de memoria, y se identifican menos automatismos que en etapas más tempranas de la vida. Por otra parte, la confusión postictal suele ser más prolongada, lo que generalmente hace que se prioricen otros diagnósticos.

En tanto, las crisis focales clónicas, versivas y tónicas bilaterales asimétricas, típicas del lóbulo frontal, son mucho menos frecuentes. No debe olvidarse, por otro lado, que pueden presentarse crisis generalizadas primarias a cualquier edad.

b. Factores asociados al sexo femenino

En mujeres mayores con antecedentes (frecuentemente desconocidos) de ausencias en la infancia, pueden desencadenarse estados de ausencias aislados o recurrentes, muchas veces asociados a privación de drogas psicotrópicas. Las crisis de ausencias fotosensibles y ausencias con mioclonias palpebrales tienen un franco predominio femenino, y si bien se dan en epilepsias que debutan en la infancia o adolescencia, pueden persistir como único tipo de crisis en la edad adulta, mostrando refractariedad a los fármacos.

c. Diagnóstico diferencial de crisis epilépticas

Las principales causas de eventos paroxísticos que se presentan a diagnóstico diferencial con crisis epilépticas en este grupo de pacientes son:

Crisis psicógenas.

Una revisión de resultados de estudios video-EEG en adultos mayores demostró que sólo el 50% de los casos tenían efectivamente crisis de naturaleza epiléptica. Las crisis psicógenas fueron el tipo de evento no-epiléptico más frecuente.

Dentro de éstas, los episodios conversivos se consideran más frecuentes en mujeres, en tanto que los ataques de pánico y la simulación se presentan con igual frecuencia en ambos sexos.

AIT-ACV.

El diagnóstico diferencial clásico entre un fenómeno isquémico de instalación aguda y evolución transitoria (accidente isquémico transitorio, AIT) o persistente (ataque cerebrovascular, ACV) y un ictus de naturaleza epiléptica se plantea cuando se presenta un fenómeno de Todd. Éste ha sido descrito fundamentalmente para las crisis motoras clónicas, consistiendo en una paresia transitoria post-ictal del sector del cuerpo más afectado durante la crisis, por agotamiento metabólico. En forma menos frecuente, puede observarse para otras funciones corticales, como la visión o el habla. Si bien usualmente dura minutos o pocas horas, el fenómeno de Todd puede

ser más prolongado en el paciente mayor (incluso más de 24 hs) llevando al planteo en la Emergencia de un ACV, particularmente si la fase convulsiva no fue identificada. Esta interpretación genera un cambio en el algoritmo de manejo del paciente, y una demora en el diagnóstico de la epilepsia. En una serie publicada de pacientes mayores con historia de AIT o ACV, la demora promedio al diagnóstico de epilepsia fue de 1.7 años.

Síncope

El síncope es un diagnóstico diferencial clásico de las crisis epilépticas generalizadas, particularmente cuando no son presenciadas y se encuentra al paciente inconsciente, caído, hipotónico. Es importante recordar que un síncope prolongado puede asociar fenómenos convulsivos secundarios a la hipoxia encefálica, complicando aún más el diagnóstico. Un caso particular lo constituyen las **crisis arritmogénicas**. Éstas se definen por la aparición de una arritmia cardíaca en el curso de una crisis epiléptica focal. El síndrome de bradicardia ictal puede acontecer en un subgrupo específico de pacientes, incluyendo episodios de bradicardia, asistolia y/o activación de un marcapaso previamente implantado, durante la crisis. Este síndrome se ha asociado más frecuentemente a epilepsias del lóbulo temporal, o con compromiso frontoinsular. La revisión de varios casos de pacientes con epilepsia refractaria que presentaron asistolia ictal durante la evaluación con monitoreo invasivo (estereoelectroencefalografía), mostró que más allá del origen de la crisis en cada caso, al momento de la arritmia la descarga era siempre bilateral (Guellerin J, CHU, Grenoble, datos no publicados). La mayoría de los casos eran mujeres, y más frecuentemente con epilepsias temporales. En estos casos, la propia asístole determinaba el cese de la descarga ictal, y a continuación se retomaba el ritmo cardíaco normal.

La presentación de estos casos es a través del cambio en la semiología de las crisis, con pacientes que agregan caídas bruscas, que relacionan o no con las crisis previas habituales. La semiología de estas pérdidas de conocimiento es evocadora de un síncope. La asociación de ambos fenómenos debe hacer sospechar el diagnóstico, que se confirma por monitoreo simultáneo video-EEG-EKG. Una vez confirmado el diagnóstico la clave es lograr un buen control de la epilepsia (con fármacos o cirugía, según el caso), pudiendo muchas veces colocarse un marcapaso cardíaco para disminuir los riesgos de la

manifestación clínica de estas arritmias de origen central.

d. Diagnóstico de estado epiléptico en el adulto mayor y diagnósticos diferenciales.

El estado epiléptico (EE) es la forma de presentación de la epilepsia en el 30% de los pacientes adultos o añosos. Su incidencia se multiplica por 10 a partir de los 60 años, y llega a ser de 100/100,000 habitantes/año en mayores de 80 años. Las principales causas son un ACV en etapa aguda, el debut de una epilepsia vascular asociada a una secuela remota, bajos niveles de drogas antiepilépticas en pacientes con epilepsia conocida, hipoxia, trastornos metabólicos y consumo de alcohol.

En tanto que el EE generalizado convulsivo es relevante por el riesgo vital implícito, el estado epiléptico no convulsivo (NCSE) es el que plantea mayores dificultades diagnósticas. Se presenta usualmente como un cuadro confusional.

Un trabajo realizado en el Centro Hospitalario Universitario de Grenoble mostró que, de 44 pacientes mayores a 60 años enviados al Servicio de EEG por confusión de origen desconocido, 7 eran NCSE, y en todos los casos, mujeres. En la persona mayor el NCSE, que se manifiesta como un estado confusional fluctuante, sin automatismos evidentes, también se asocia a una elevada mortalidad, y en este grupo el tratamiento con benzodiazepinas podría incluso aumentar el riesgo de muerte. Los factores pronósticos favorables identificados son el EE secundario a bajos niveles de DAAs, a abstinencia alcohólica, o en el contexto de una epilepsia generalizada idiopática, en tanto que las comorbilidades son justamente en este grupo etario las que signan un mal pronóstico, alcanzando hasta un 52% de mortalidad.

DESAFÍO II: DIAGNÓSTICO SINDROMÁTICO Y ETIOLÓGICO DE LA EPILEPSIA.

El primer paso para establecer el diagnóstico sindromático apropiado en el debut de una epilepsia es diferenciar si se trata de una crisis espontánea, asociada a una probabilidad de recurrencia elevada per se, o si es una crisis sintomática aguda o provocada por una injuria aguda. Deben descartarse trastornos metabólicos y fármacos nuevos para el paciente (10% de las crisis provocadas en el adulto mayor lo son por fármacos) como adelgazantes, estimulantes

cognitivos, opioides, algunos antibióticos y neurolépticos; y no olvidar el abuso o privación de alcohol y otras drogas como una causa prevalente en este grupo etario.

Una vez que se estableció el diagnóstico de epilepsia en una mujer adulta, es importante repasar los síndromes y etiologías más frecuentes, ya que sólo un apropiado diagnóstico en este sentido nos asegurará la elección del fármaco más apropiada, y nos orientará sobre el pronóstico.

Las epilepsias de inicio en la edad adulta, más allá del sexo, serán más probablemente focales o parciales. La epilepsia focal criptogénica constituye el 20-50% de los casos en la mayoría de las series.

En cuanto a las epilepsias focales sintomáticas, la etiología más frecuentemente hallada en este grupo etario según la literatura es la epilepsia vascular, seguida por encefalopatías degenerativas (12%), tumores (5-10%), traumatismo encéfalo-craneano (3%), patologías inmunomediadas. En este último grupo se reconocen como entidades poco frecuentes, pero particularmente asociadas a crisis epilépticas, la encefalitis límbica y las epilepsias con estados epilépticos inmunomediados. Los EE inmunomediados, la mayoría asociados a encefalitis con anticuerpos anti receptor de NMDA, se ven sobre todo en mujeres, jóvenes y adultas (17-69 años); la edad mayor a 50 años al debut es un factor de riesgo de muerte.

En pacientes con demencia, particularmente con enfermedad de Alzheimer, los factores de riesgo para desarrollar epilepsia serían una menor edad de inicio (4.3% <60a vs 0.55% >80a), mayor severidad y presencia de claros potenciales epileptiformes en el EEG. Esta nosología suele estar sub-representada en series derivadas de Centros de Epilepsia, lo que atribuimos a un sesgo referencial, a una probable falla diagnóstica en la identificación de crisis en pacientes con deterioro cognitivo, y eventualmente a un fácil control de las crisis en estos pacientes, no ameritando su derivación a Servicios especializados. Sin embargo, en este último punto es necesario tomar en cuenta la posibilidad de una discriminación del sistema de salud y/o sus prestadores hacia estos pacientes, en relación al estigma del deterioro cognitivo y de la tercera edad.

Finalmente, es importante recordar que, aunque

claramente menos frecuentes, las epilepsias generalizadas idiopáticas pueden persistir activas durante toda la etapa adulta. Así, podremos encontrarnos en esta población etaria con pacientes portadores de epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia mioclónica de inicio tardío, o epilepsia con ausencias fantasma.

Esta última es una variante de epilepsia con ausencias de inicio en la infancia, que se caracteriza por persistir en la edad adulta con ausencias muy sutiles ("fantasma") y CTCG, con frecuente refractariedad a los fármacos.

Las etiologías de epilepsia *asociadas al sexo femenino* incluyen algunas encefalopatías de base genética de inicio en la infancia (Síndrome de Aicardi, Síndrome de Rett), malformaciones del desarrollo cortical ligadas al cromosoma X (heterotopía en banda), y otras entidades más prevalentes de base genética aún no dilucidada, como las epilepsias con ausencias de la infancia y de la juventud, las ausencias con mioclonias palpebrales y la epilepsia mioclónica juvenil fotosensible.

Dentro de éstas, el Síndrome de Jeavons constituye una variante que afecta especialmente a mujeres adultas: se caracteriza por ser una epilepsia con ausencias típicas, mioclonias palpebrales, fotosensibilidad y sensibilidad al cierre ocular, que se presenta sobre todo en mujeres y persiste en la edad adulta con tendencia a presentar estados de ausencia recurrentes. Una sola paciente de nuestra serie cumplía los criterios de Síndrome de Jeavons.

DESAFÍO III: TRATAMIENTO

a. Guías y recomendaciones

Como en cualquier grupo etario y condición, el tratamiento inicial de elección es farmacológico, y está indicado frente a la presencia de crisis reiteradas o frente a una crisis única con factores de riesgo de recurrencia. La selección de la droga antiepiléptica (DAE) se basará en la eficacia acorde al tipo de epilepsia diagnosticado y en el perfil de comorbilidades, particularmente la función renal y hepática.

La apnea obstructiva del sueño es más frecuente en pacientes adultos con epilepsia, riesgo que aumenta con la edad y la cantidad de DAEs, en forma independiente del sexo, del índice de masa corporal y de la frecuencia de crisis. Esto determina que deba

Tabla 1. Niveles de evidencia de eficacia/efectividad como monoterapia inicial en subpoblaciones definidas en función del tipo de crisis y grupo etario (ILAE, 2012).

<i>Población</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>
Adultos, crisis focales	CBZ, LEV, PHT, ZNS.	VPA	GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB.	CZP, PRM.
Añosos, crisis focales	GBP, LTG.		CBZ	TPM, VPA.
Adultos, crisis generalizadas primarias			CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA.	GBP, LEV, VGB (CBZ, PHT pueden precipitar o agravar CTCG).

tenerse precaución con la indicación de benzodiacepinas nocturnas en esta población, especialmente cuando se intenta prevenir las crisis hípnicas.

No hay trabajos que demuestren una mayor eficacia de DAEs específicas por edad y sexo; las recomendaciones existentes se basan en la eficacia para diferentes síndromes en la población general, y en el perfil de tolerancia por grupos etarios.

Así, se han construido guías de tratamiento, que constituyen recomendaciones basadas en los niveles de evidencia disponibles, como las Guías de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE). Las recomendaciones relacionadas al tratamiento en pacientes adultos y mayores propuestas en su versión más reciente del año 2010 se resumen en las Tabla 1.

Es interesante destacar que las Guías NICE en su versión más reciente (2012) agregan (1.18) referencias a las personas ancianas con epilepsia. El inciso 1.18.2 resume la preocupación por evitar un desbalance negativo entre efectos adversos y eficacia en la indicación de DAEs. “Preste particular atención a los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos con la polifarmacia y las comorbilidades en pacientes mayores con epilepsia. Considere utilizar bajas dosis de DAEs y, si utiliza carbamacepina, ofrezca las preparaciones de liberación controlada”.

Es, sin embargo, el punto 1.18.1 el que nos parece más importante, porque refleja la existencia de un sesgo y discriminación en la atención a la persona mayor con epilepsia, al punto de incluir lo que podría parecer obvio, en una pauta de difusión internacional. “No discrimine a las personas mayores, y

ofrezca los mismos servicios, estudios y tratamientos que a la población general.”

En todas las guías, por otra parte, las consideraciones de género se restringen al embarazo, tema que no abordaremos en esta revisión.

b. Influencia de la menopausia

En mujeres con epilepsia es más frecuente la menopausia precoz. En promedio, la menopausia se alcanzaría 3-5 años antes en este grupo de mujeres, en tanto que el fallo ovárico prematuro también es más frecuente. La precocidad de la menopausia se ha asociado a una mayor frecuencia de crisis en la edad adulta, o a un mayor número absoluto de crisis a lo largo de la vida, postulándose que exista una influencia de las crisis y la actividad interictal sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Existen datos conflictivos en relación al control de las crisis durante la perimenopausia. Las epilepsias catameniales aumentarían la frecuencia de crisis en la perimenopausia para luego descender en la postmenopausia.

En cuanto al tratamiento en este período, durante el climaterio y luego de la menopausia, no se encontraron cambios farmacocinéticos significativos en pacientes que recibían carbamacepina, y los hallazgos con lamotrigina son controvertidos.

Por otra parte, se acepta que las DAEs pueden alterar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), y que ésta a su vez puede influir en la fre-

Tabla 2. Efectos adversos crónicos de los principales fármacos antiepilépticos, de mayor relevancia en el paciente adulto y añoso.

<i>Fármaco Antiepiléptico</i>	<i>Efectos Adversos</i>
Fenitoína	Osteopenia. Atrofia cerebelosa.
Carbamacepina	Osteopenia. Hiponatremia.
Fenobarbital/Primidona	Osteopenia
Valproato	Aumento de peso, temblor postural.
Lamotrigina	Hipogammaglobulinemia
Topiramato	Nefrolitiasis, parestesias, enlentecimiento psicomotor
Oxcarbacepina	Hiponatremia
Clonazepam/Clobazam	Tolerancia
Gabapentina	Sedación
Pregabalina	Sedación, aumento de peso
Vigabatrina	Aumento de peso, fatiga, depresión
Levetiracetam	Irritabilidad, depresión
Lacosamida	Sedación

cuencia de crisis. El aumento en la frecuencia de crisis bajo TRH se asoció a la utilización de estrógenos equinos conjugados y medroxy-progesterona (CEE/MPA). Esta combinación se ha demostrado que puede disminuir los niveles de lamotrigina en particular. Algunos autores postulan que una combinación de 17- β -estradiol con progesterona natural sería igualmente eficaz y mejor tolerada. Si bien no hay evidencia definitiva al respecto, los preparados herbales deberían evitarse, dado que su eficacia es incierta y pueden interactuar con las DAEs. En resumen, se recomienda un seguimiento cuidadoso de las mujeres con epilepsia que inician TRH.

c. Perfil de efectos adversos

Todas las DAEs pueden determinar, en pacientes predispuestos, reacciones idiosincrásicas leves a graves (Síndrome de Stevens-Johnson), así como la intoxicación aguda se puede manifestar por aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas, mareos, sedación, ataxia o intolerancia digestiva, de mayor o menor grado. Los efectos adversos crónicos más frecuentes para cada DAE se muestran en la Tabla 2. Destacaremos algunos por su eventual impacto particular en este grupo de pacientes.

La **osteopenia** que suele aparecer en la menopausia por el hipoestrogenismo se ve agravada por la asociación de DAEs inductoras del citocromo P450. Varios estudios muestran alteración de parámetros del metabolismo óseo en mujeres tratadas con

DAEs ya en la etapa reproductiva, pero los índices de densidad ósea descienden recién luego de la menopausia, evidenciando una prevalencia de osteoporosis mayor que en controles sin DAEs (62% vs 27%). Se demostraron alteraciones en el metabolismo óseo con el uso de fenitoína, carbamacepina y valproato, no así con lamotrigina. Factores de riesgo adicionales son la polifarmacia por tiempos prolongados y la institucionalización.

Por otro lado, se ha constatado un aumento de 2 a 6 veces del riesgo de **fracturas asociadas a caídas** en pacientes con epilepsia. En estos pacientes en particular, las caídas pueden verse favorecidas por la epilepsia en sí y por el tratamiento.

Estudios de incidencia de caídas en subpoblaciones de pacientes añosos ambulatorios, evidenciaron un franco aumento del riesgo (45% vs 16%) en pacientes que asociaban alguna enfermedad neurológica en comparación con sus pares. En ambos grupos, más del 70% de las caídas se verificaron en mujeres. La epilepsia fue la cuarta enfermedad neurológica causante de caídas, luego del ACV, Parkinson y demencia. Se constató que el 57% de los pacientes con epilepsia mayores de 60 años habían presentado al menos una caída en el último año. El tratamiento antiepiléptico puede ser un factor coadyuvante, en las caídas por inestabilidad en la marcha (por toxicidad asociada a fenitoína, carbamacepina y oxcarbacepina), y en las fracturas por el aumento de la osteoporosis.

Si bien es poco frecuente y la evidencia es limitada, se ha observado una **disminución en las inmunoglobulinas** asociada a lamotrigina en ambos sexos y a carbamacepina en hombres. Los autores de estos hallazgos sugieren evitar estas DAEs en inmunocomprometidos, o prestar atención en pacientes con infecciones comunitarias recurrentes.

En las mujeres, a cualquier edad, **el cambio de peso** es un tema problemático: valproato, carbamacepina, gabapentina y vigabatrina pueden aumentar significativamente el peso corporal, en tanto que topiramato suele generar un adelgazamiento a veces muy importante.

La **hiponatremia crónica** inducida por oxcarbacepina o carbamacepina es usualmente asintomática. Sin embargo, en pacientes predispuestos, como son los añosos con comorbilidades o uso concomitante de diuréticos, puede ser determinante de cuadros confusionales y de aumento de las crisis.

En tanto que la aparición o agravación de **signos extrapiramidales** por fenitoína es un efecto adverso clásico pero poco frecuente, las nuevas DAEs topiramato y levetiracetam pueden exacerbar **trastornos psiquiátricos** previos, llegando en casos a desencadenar un episodio depresivo mayor con suicidio o una crisis psicótica aguda. La mayoría de los pacientes, sin embargo, los tolera muy bien, y estas complicaciones suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento, por lo que se aconseja la selección individualizada en función de la comorbilidad de cada paciente, y un seguimiento próximo en el primer período tras la incorporación de una nueva DAE.

Diferentes estudios han mostrado que las mujeres tendrían más efectos adversos a los fármacos anti-epilépticos, lo que estaría relacionado con el hallazgo de que las mujeres reciben más frecuentemente nuevas DAEs que los hombres, en el intento de evitar los efectos adversos de los fármacos clásicos.

d. Respuesta al tratamiento y pronóstico

El pronóstico es bueno bajo tratamiento con DAEs. Diferentes estudios realizados en países del primer mundo evidencian una adherencia cercana al 90% y

una evolución libre de crisis mayor al 60%. En una serie argentina de 122 pacientes con debut de epilepsia mayor a 65 años, la probabilidad de estar libre de crisis fue de 90% a los 6 meses y 67% a los 2 años. Estos autores no encontraron diferencias por género.

e. Epilepsia refractaria y tratamiento quirúrgico

Si bien la mayoría de los pacientes logran un buen control de crisis, existen epilepsias refractarias con sobrevida prolongada y que persisten con elevada frecuencia de crisis en esta etapa de la vida. Más frecuentemente, una epilepsia de inicio en la edad adulta puede evolucionar con alta frecuencia de crisis, de difícil control con fármacos.

Se ha demostrado que la cirugía de epilepsia para la epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis del hipocampo proporciona similares resultados en mayores de 50 años que en más jóvenes. Algunos grupos han postulado un mayor riesgo de deterioro neuropsicológico postoperatorio por encima de 60 años, pero los datos disponibles no apoyan esta eventualidad. Por otra parte, hay poca información en relación a las etiologías más frecuentes de epilepsia refractaria en personas mayores, así como resultados de cirugía de epilepsia en este grupo, incluyendo diferentes etiologías y epilepsias extra-temporales.

Se podría resumir, en base a los escasos datos disponibles, que la cirugía para la epilepsia refractaria del lóbulo temporal sería eficaz en este grupo etario y con bajo riesgo de complicaciones postoperatorias.

La mayoría de las series quirúrgicas no discriminan sus resultados en relación al género. Sin embargo, algunos trabajos planteaban un peor pronóstico quirúrgico en mujeres, lo que no fue confirmado en estudios subsiguientes.

En mujeres adultas con antecedentes psiquiátricos no psicóticos, sometidas a cirugía de epilepsia, existe un riesgo de aparición de eventos paroxísticos motores atípicos de naturaleza psicógena en el postoperatorio, aún varios años luego de la cirugía, e independientemente del control a largo plazo de las crisis epilépticas.

DESAFÍO IV: PRONÓSTICO Y CALIDAD DE VIDA

a. Pronóstico vital

Un estudio de seguimiento a largo plazo (18-22 años) de una cohorte de pacientes con epilepsia, basado en el registro nacional finlandés, detectó una mortalidad aumentada en todo el seguimiento. Las causas más frecuentes de muerte fueron enfermedades cardiocirculatorias y cáncer. La mortalidad por infarto agudo de miocardio estuvo aumentada en ambos sexos (HR 2.31), en tanto que la mortalidad más prematura (mayor número de años de vida potencialmente perdidos) se debió a neoplasias del SNC. La epilepsia también aumenta el riesgo de neumonía comunitaria en adultos, particularmente en mayores de 65 años (OR 2.8), con las complicaciones y morbimortalidad secundarias.

La muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) se asocia a un mal control de las crisis, polifarmacia, y crisis tónico-clónicas generalizadas, pero parece afectar mayormente a los jóvenes con esta condición.

b. Calidad de vida

Una mujer adulta con epilepsia es una madre, una abuela, una figura que tiene un *rol central de sostén en la estructura familiar*, y se ve (o es vista) en estos casos como una carga. Este es el núcleo del conflicto y del auto-estigma en este grupo humano. El balance entre independencia, responsabilidades y sobreprotección a nivel familiar es muy difícil de lograr.

Por otra parte, en la vida plena de una mujer adulta también tienen un lugar los *logros profesionales, académicos y laborales*. Estos se ven frenados por lo imprevisto de las crisis, los efectos adversos cognitivos de las DAEs, además de la discriminación por sexo y enfermedad prevalentes aún en nuestros tiempos. Esto se contraponen a las crecientes expectativas personales y del entorno cultural en el rol de la mujer. En la mujer mayor que se desempeñaba en una tarea remunerada, se agrega el duelo del retiro, muchas veces con la repercusión económica, psicológica y social inherentes.

Las tasas de *matrimonio* son normales en mujeres con epilepsia, en tanto que suelen estar disminuidas en los hombres. Mientras que el establecimiento de

relaciones estables puede verse afectado por la existencia previa de epilepsia, el debut de la epilepsia luego del matrimonio no suele ser causal de separación en países occidentales.

La *disfunción sexual* es también más frecuente en hombres con epilepsia, pero una minoría significativa de mujeres con epilepsia (20%-50%) tiene algún grado de disfunción en alguna de las etapas sexuales (libido, excitación y/o orgasmo).

Se postula que en estos efectos habría un rol de la epilepsia per se, incidencia de las DAEs y también factores psicosociales. En cuanto a la epilepsia, los pacientes libres de crisis tienen mejor puntaje en las sub-escalas de función sexual de los instrumentos para evaluar calidad de vida. Respecto a los fármacos, los inductores enzimáticos están asociados a menores niveles de testosterona y a disfunción sexual en hombres; similar hallazgo se obtuvo en mujeres para el ítem de motivación sexual bajo uso de carbamacepina. No debe olvidarse, sin embargo, el fuerte impacto que tiene en todas las personas la salud psicosocial en la función sexual, siendo la ansiedad y depresión las causas más frecuentes de disfunción sexual o de baja calidad de vida sexual.

La depresión está asociada a menor puntaje en el Índice de Función Sexual.

Se ha comprobado, en estudios de calidad de vida en epilepsia, que los pacientes mayores sufren mayor *ansiedad y depresión*; existe una menor calidad de vida percibida en pacientes con inicio tardío de su epilepsia.

En las mujeres en particular se observan peores puntajes en el ítem de preocupación por las crisis. Los predictores más fuertes de calidad de vida en mujeres (medidos con QOLIE-31) fueron el perfil de eventos adversos y el número de DAEs.

Un aspecto controvertido es el de la evolución cognitiva de los adultos mayores con epilepsia. Estudios que han realizado una evaluación cognitiva de adultos mayores sin y con epilepsia evidenciaron un menor rendimiento de estos últimos en todas las pruebas. Se reconocen como posibles predictores de deterioro cognitivo el inicio precoz de la epilepsia, la mayor duración de la enfermedad y un mal control de crisis.

CONCLUSIONES

En el siglo XXI, los actores del sistema de salud debemos concientizarnos de que podemos y debemos ofrecer los máximos recursos de diagnóstico y tratamiento a toda edad.

En los diferentes contextos de asistencia, las diferencias etarias y sexuales deben ser tenidas en cuenta, ya que pueden influir significativamente en el diagnóstico y tratamiento adecuados, con el consiguiente impacto pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baheti NN, Radhakrishnan A, Radhakrishnan K. A critical appraisal on the utility of long-term video-EEG monitoring in older adults. *Epilepsy Res.* 2011 Nov;97(1-2):12-9. Epub 2011 Jul 23.
2. Beghi M, Savica R, Beghi E, Nobili A, Garattini L. Utilization and costs of antiepileptic drugs in the elderly: still an unsolved issue. *Drugs Aging.* 2009;26(2):157-68.
3. Besocke AG, Rosso B, Cristiano E, Valiensi SM, García Mdel C, Gonorazky SE, Romano LM. Outcome of newly-diagnosed epilepsy in older patients. *Epilepsy Behav.* 2013 Apr;27(1):29-35. Epub 2013 Jan 29.
4. Beyenburg S, Elger CE, Reuber M. Acute confusion or altered mental state: consider non-convulsive status epilepticus. *Gerontology.* 2007;53(6):388-96. Epub 2007 Aug 7.
5. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):1019-30. Epub 2009 Oct 1.
6. Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause.. *Epilepsy Behav.* 2007 Sep;11(2):160-78.
7. Erel CT, Brincat M, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, et al. EMAS position statement: managing the menopause in women with epilepsy. *Maturitas.* 2010 Jul;66(3):327-8.
8. Erel T, Guralp O. Epilepsy and menopause. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Sep;284(3):749-55.
9. Fakhoury TA, Miller JM, Hammer AE, Vuong A. Effects of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and co-morbid depressive symptoms: an open-label, multicentre, prospective study. *Drugs Aging.* 2008;25(11):955-62.
10. Faight E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24 Suppl 3):S3-9.
11. Glauser T, Men-Benachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-563.
12. Harden CL. Hormone replacement therapy: will it affect seizure control and AED levels? *Seizure.* 2008 Mar;17(2):176-80.
13. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, Fowler K. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 2006 Sep;47(9):1447-51.
14. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology.* 2003 Aug 26;61(4):451-5.
15. Hermann B, Seidenberg M, Sager M, Carlsson C, Gidal B, Sheth R, et al. Growing old with epilepsy: the neglected issue of cognitive and brain health in aging and elder persons with chronic epilepsy. *Epilepsia.* 2008 May ; 49(5): 731-740.
16. Kwasa JK, Amayo A, Ndavi PM, Kwasa TO. Bone metabolism in healthy ambulatory control premenopausal women and in epileptics on anti-convulsant drugs. *East Afr Med J.* 2010 Apr;87(4):151-5.
17. Leonard M. Issues for mature women with epilepsy. Harden CL. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83:385-95.
18. Leppik IE, Birnbaum AK. Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jan;1184:208-24.
19. Lyngstad-Brechan MA, Taubøll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R, Bollerslev J. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy.. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(8):759-66.
20. NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.
21. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol.* 2005 Feb;57(2):252-7.
22. Pennell PB. 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia.*

- 2006;47 Suppl 1:46-53.
23. Pugh MJ, Foreman PJ, Berlowitz DR. Prescribing antiepileptics for the elderly: differences between guideline recommendations and clinical practice. *Drugs Aging*. 2006;23(11):861-75.
 24. Roberson ED, Hope OA, Martin RC, Schmidt D. Geriatric epilepsy: Research and clinical directions for the future. *Epilepsy & Behav* 2011;22:103–111.
 25. Sanya EO. Peculiarity of epilepsy in elderly people: a review. *West Afr J Med*. 2010 Nov-Dec;29(6):365-72.
 26. Sethi NK, Harden CL. Epilepsy in older women. *Menopause Int*. 2008 Jun;14(2):85-7.
 27. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:45-9.
 28. Tallis R, Boon P, Perucca E, Stephen L. Epilepsy in elderly people: management issues. *Epileptic Disord*. 2002 Oct;4 Suppl 2:S33-9.
 29. Tomson T, Lukic S, Ohman I. Are lamotrigine kinetics altered in menopause? Observations from a drug monitoring database. *Epilepsy Behav*. 2010 Sep;19(1):86-8.
 30. Tüscher O, van Elst LT. Management and health implications of epilepsy in older women. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):242-5. Epub 2010 Apr 7.
 31. Veran O, Kahane P, Thomas P, Hamelin S, Saboridy C, Vercueil L. De novo epileptic confusion in the elderly: A 1-year prospective study. *Epilepsia*, 51(6):1030–1035, 2010.
 32. Waterhouse E, Towne A. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2005 Oct;72 Suppl 3:S26-37.
 33. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Apr;9(15):1-157, iii-iv.