

Anticoncepción y epilepsia

Angela M. Ruíz

RESUMEN

OBJETIVO: se hace una revisión de las diferentes alternativas y los anticonceptivos considerando las características especiales de su posible interacción medicamentosa con los fármacos anticonceptivos, así como sobre su potencia anticonceptiva y la seguridad en la mujer con epilepsia.

DESARROLLO: se revisan la biodisponibilidad, el metabolismo, las dosis recomendadas, las interacciones medicamentosas, y la seguridad. Se revisan los aspectos relacionados con el efecto de los componentes hormonales de los anticonceptivos más utilizados en el curso de la epilepsia. Se hacen recomendaciones prácticas de planificación familiar en este grupo de mujeres.

CONCLUSIONES: la consejería sobre anticoncepción en mujeres con epilepsia representa un reto especial para neurólogos y ginecólogos. El conocimiento claro de cada una de las diferentes alternativas en este grupo de pacientes, de sus riesgos y variaciones en su uso, permitirán una aproximación adecuada a estas pacientes ofreciéndoles métodos seguros y confiables.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, anticoncepción, anticonvulsivos, interacciones de drogas *Acta Neurol Colomb 2005;21:43-48*).

SUMMARY

OBJECTIVE: in order to establish the most appropriated contraceptive methods for epileptic women, a review of the different alternatives is made. Considerations about interactions between contraceptives and antiepileptic drugs, safety issues and contraceptive efficacy in this kind of patient are also made.

DEVELOPMENT: different alternatives on contraception in the epileptic women are reviewed, including biodisponibility, metabolism, recommended doses, drug interaction and safety topics. The influence of hormonal contraceptives on epilepsy is also taken into account. Practical recommendations about contraception in this group of patients are made.

CONCLUSIONS: contraceptive counselling for epileptic women is an important challenge for neurologists and gynecologists. A comprehensive knowledge of the several alternatives, their risks and special considerations is necessary in order to offer them a safe and reliable method.

KEY WORDS: epilepsy, contraception, anticonvulsants, drug interactions *Acta Neurol Colomb 2005;21:43-48*).

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

Angela María Ruíz. Profesora Principal, Jefe de Educación Médica, Investigadora, Miembro de los grupos de Investigación Clínica y Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario.

Correspondencia: aruiz@urosario.edu.co

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una condición médica frecuente que afecta entre el 0.6-1% de la población. Datos epidemiológicos recientes mencionan riesgos acumulados del 11% de sufrir un desorden convulsivo durante la vida. La epilepsia tiene implicaciones especiales en la salud de la mujer, tanto desde el punto de vista biológico como social. Aproximadamente el 40% de las mujeres que padecen de epilepsia están en edad reproductiva; así, los temas relacionados con la fertilidad y la anticoncepción cobran especial vigencia (1). Los esfuerzos por optimizar la

calidad de vida de las mujeres con este tipo de desordenes se encaminan a ofrecer unos métodos de anticoncepción más seguros y confiables (2, 3); dado que los métodos anticonceptivos pueden sufrir variaciones en su uso en las mujeres epilépticas y ello merece especial consideración.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Desde los tiempos más antiguos el hombre ha buscado métodos para controlar la fertilidad. En la antigua civilización egipcia se utilizaban diferentes tipos de preparados intravaginales

Número especial

como métodos espermicidas. Los hebreos practicaban la continencia sexual y utilizaban métodos de barrera tales como el tampón de algodón llamado *mokh*. Sin embargo, la era de la anticoncepción moderna se inició en los años 60, cuando los anticonceptivos orales fueron aprobados por la FDA y se reintrodujeron los dispositivos intrauterinos. Los métodos anticonceptivos actuales se pueden clasificar en: irreversibles (esterilización tubárica y vasectomía) y reversibles (métodos hormonales, dispositivos intrauterinos, métodos de barrera y métodos naturales). La eficacia anticonceptiva se determina midiendo el número de embarazos no deseados durante un periodo determinado de exposición al método (Tabla 1). Los dos índices más utilizados son el índice de Pearl y el análisis de tablas de vida (4).

TABLA 1. TASAS DE FALLA DEL MÉTODO ANTICONCEPTIVO DURANTE EL PRIMER AÑO DE USO

Método anticonceptivo	Tasa esperada (%/año)	Tasa típica (%/año)
Ningún método	85%	85%
Condón	2%	12%
DIU (T Cu)	0.8%	<1%
DIU medicado	2%	<2%
Anticonceptivos orales combinados	0.1%	3%
Minipíldora	0.5%	3%
Norplant	0.2%	0.2%
Anticonceptivos inyectables (Depo-Provera®)	0.3%	0.3%

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Efecto de los anticonceptivos sobre la epilepsia. Los resultados de estudios que relacionan los efectos de los anticonceptivos hormonales con la frecuencia de las convulsiones no han sido consistentes. A pesar de que, en teoría, los anticonceptivos hormonales pueden empeorar las convulsiones –dada la bien conocida actividad excitatoria de los estrógenos sobre el sistema nervioso central–, no se ha demostrado este efecto en ninguno de los estudios realizados

hasta la fecha. Se especula que la presencia de derivados progestacionales en los compuestos combinados podría contrarrestar el efecto proconvulsivante de los estrógenos (5). Se han reportado casos aislados de mejoría en mujeres que consumen anticonceptivos orales. Sin embargo, el único estudio doble ciego controlado, realizado con un derivado sintético de la progesterona (noretisterona), no demostró utilidad en nueve mujeres con convulsiones perimenstruales (6).

Pequeñas series de casos, de mujeres tratadas con acetato de medroxyprogesterona, han mostrado una disminución de la frecuencia de convulsiones. Algunos autores han descrito exacerbación de las convulsiones en mujeres que toman anticonceptivos cíclicos, durante los días finales del ciclo, correspondientes al período libre de hormonas. Por ello, se ha señalado que el uso continuo de anticonceptivos orales combinados o de la minipíldora (anticonceptivos orales con progestágeno únicamente), puede ser más recomendable para las pacientes epilépticas (6).

Como existe la posibilidad de que los niveles séricos de los fármacos antiepilépticos disminuyan con el uso concomitante de anticonceptivos –por la interacción medicamentosa entre ambos–, se recomienda hacer mediciones de estos niveles al inicio del tratamiento (3, 4, 7).

Interacciones medicamentosas. Los anticonceptivos hormonales son susceptibles de interacción medicamentosa por diferentes razones: son metabolizados en el hígado; tienen un alto porcentaje de unión a proteínas transportadoras (menos de 2% de fracción libre) y tienen biodisponibilidad baja y variable.

La inducción enzimática que producen algunas de las drogas antiepilépticas puede reducir de manera significativa los niveles de estrógeno circulante. Igualmente, se reducen los niveles de progesterona libre, al incrementar su unión a la proteína transportadora de esteroides sexuales. Esto hace que las mujeres epilépticas que planifican con anticonceptivos hormonales sean más susceptibles a una falla anticonceptiva (4,9) (Tabla 2). El fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la oxcarbazepina, la primidona y

TABLA 2. INDUCCIÓN ENZIMÁTICA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS.

Inductores enzimáticos	No inductores enzimáticos
<ul style="list-style-type: none"> • Fenobarbital • Fenitoína • Carbamazepina • Oxcarbazepina • Primidona • Felbamato • Topiramato 	<ul style="list-style-type: none"> • Valproato • Clobazam • Clonazepam • Vigabatrina • Gabapentina • Etosuximida

en menor extensión el felbamato y el topiramato inducen las enzimas hepáticas P-450, aumentando el metabolismo de las hormonas estrogénicas. Igualmente, éstos fármacos aumentan la síntesis de globulina transportadora de hormonas, disminuyendo así los niveles de hormona libre. El sistema enzimático del citocromo P-450 es responsable de la mayoría de la biotransformación de fase 1 de los antiepilépticos. Este sistema enzimático forma compuestos hidrosolubles, que pueden ser conjugados y excretados por el riñón (fase 2). Existen diferencias en el grado de inducción ocasionado por los antiepilépticos. La evidencia sugiere que el fenobarbital y la fenitoína pueden tener mayor actividad inductora que la carbamazepina, aunque todos son potentes inductores de las enzimas microsomales. Los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la fenitoína es el anticonvulsivante que se asocia con las mayores tasas de fallas anticonceptivas. El resto de los fármacos antiepilépticos como la etosuximida, el valproato, el vigabatrin, el gabapentin, la lamotrigina, el levetiracetam o las benzodiazepina, no producen inducción enzimática y por ende no inactivan los anticonceptivos hormonales. No existen evidencias de fallas anticonceptivas con su uso. Otros fármacos como la tiagabina y la zonisamida no han sido suficientemente estudiados pero no parecen tener interacciones con los anticonceptivos hormonales (3, 4, 10-12).

La edad, el sexo, los factores genéticos y hormonales, las enfermedades intercurrentes o la exposición a tóxicos pueden afectar el sistema del citocromo P-450. Debe señalarse, además, que existen diferentes tipos de isoenzimas en el sistema que están bajo control genético individual

y que eventualmente dichas isoenzimas pueden ser compartidas por varios fármacos en su metabolismo. Por ejemplo, sabemos que el grupo de isoenzimas que metabolizan la carbamazepina –y en menor medida el fenobarbital y la fenitoína– son las mismas que metabolizan las hormonas sexuales femeninas. También sabemos que los diferentes agentes inductores pueden afectar diferentes isoenzimas y por lo tanto a las drogas u hormonas administradas concomitantemente de manera variable (2, 4). Estudios con carbamazepina han mostrado que su uso puede reducir los niveles de estradiol hasta en un 50% (12-14).

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Los anticonceptivos orales (AO) combinados contienen un compuesto estrogénico, (frecuentemente etinilestradiol) y un compuesto progestacional (levonorgestrel, noretisterona, gestodeno, noretindrona, norgestrel, norgestimato, desogestrel, etc). Pueden ser monofásicos o multifásicos, dependiendo de si las dosis de hormonas permanecen constantes o varían a lo largo del ciclo, simulando las fluctuaciones fisiológicas.

Sus mecanismos de acción tienen que ver, fundamentalmente, con el hecho de producir anovulación al inhibir la secreción de gonadotropinas. El componente estrogénico del anticonceptivo inhibe la secreción de FSH y por ende el reclutamiento folicular, mientras que el componente progestacional del anticonceptivo inhibe la secreción de LH y por consiguiente la ovulación. Adicionalmente, los progestágenos producen un endometrio no favorable para la implantación, disminuyen la motilidad de las trompas y producen engrosamiento del moco cervical, volviéndolo hostil para los espermatozoides. Estos efectos de los progestágenos contribuyen a potenciar al efecto anticonceptivo.

Los anticonceptivos que contienen únicamente progesterona, la “mini-píldora”, y que están disponibles en la actualidad, tienen una eficacia ligeramente menor que la de los anticonceptivos combinados. Su mecanismo de acción se relaciona más con los efectos del progestágeno sobre el endometrio y el moco, ya que las gonadotropinas de manera consistente con estos preparados (4).

En un intento por reducir la presentación de los síntomas colaterales indeseables, desde los años 70, se ha presentado una tendencia a disminuir los niveles de etinil-estradiol en los anticonceptivos orales. Es así como de los preparados iniciales que contenían dosis de 50-100g, se ha pasado a dosis menores de 35g, conservando la eficacia anticonceptiva. La tasa de fallas (índice de Pearl) para los anticonceptivos orales es de 0,1% bajo usos ideales (4).

Cuando se usan anticonceptivos orales con dosis de etinil-estradiol inferiores a 50µu en mujeres que toman drogas antiepilépticas a su vez, inductoras enzimáticas, la tasa de fallas es mayor del 6% por año. La presentación de hemorragia por disrupción puede alertar sobre la posibilidad de dosis subclínicas, sin embargo, aunque este sangrado que se presenta en mitad de ciclo, se puede relacionar con niveles de estrógenos relativamente bajos, este no es un síntoma completamente confiable y su ausencia no garantiza una adecuada potencia anticonceptiva. Con el objeto de tener niveles de seguridad aceptables, a las mujeres epilépticas que utilicen antiepilépticos inductores enzimáticos se les debe recomendar anticonceptivos con niveles estrogénicos superiores a 50µu. En Colombia están disponibles: Noral®, Neogynon® y Neogynon CD® (2, 4, 10, 11).

IMPLANTES HORMONALES (NORPLANT®)

Los implantes subdérmicos de levonorgestrel son métodos anticonceptivos de larga duración, basados en únicamente progestágenos, que actúan inhibiendo el pico de LH necesario para la ovulación, y provocando los cambios deletéreos típicos de los compuestos progestacionales sobre el moco cervical y el endometrio. Sus ventajas se relacionan con la seguridad y la comodidad del método y su larga duración (hasta por cinco años, una vez implantado). Las limitaciones están en los costos en el hecho de requerir un pequeño procedimiento quirúrgico para su inserción y en las alteraciones menstruales que provoca. El índice descrito de fallas anticonceptivas es de 0.2%/año.

Se han informado fallas anticonceptivas con el uso de Norplant® en mujeres que usan

carbamazepina o fenitoína. Su efectividad no ha sido superior a la descrita con anticonceptivos orales en mujeres que toman antiepilépticos inductores enzimáticos. El estudio realizado por Haukkamaa (16), comparó los niveles séricos de levonorgestrel y las tasas de embarazo después de un año de planificación con Norplant®, en nueve mujeres epilépticas tratadas con fármacos inductores enzimáticos *versus* los controles sanos. Se mostró una disminución significativa de los niveles séricos del progestágeno en las mujeres epilépticas y un aumento en la tasa de fallas anticonceptivas (22%). Aunque se trata de una pequeña serie de casos, los resultados sugieren una disminución de la eficacia anticonceptiva con esta alternativa (3, 4, 11, 15).

ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES

El acetato de medoxyprogesterona (Depo-provera®) es el anticonceptivo progestacional inyectable más conocido. Es un anticonceptivo de depósito con una dosificación recomendada cada tres meses. Además de los efectos que los progestágenos tienen sobre el endometrio y el moco cervical, estos actúan inhibiendo el pico de LH. La supresión que provoca de FSH no es completa, lo que permite el crecimiento folicular y la consiguiente producción de estrógenos a nivel ovárico. Esto hace que los síntomas de deficiencia estrogénica relacionados con otros compuestos a base de progestágenos únicamente, no se presenten. Los problemas relacionados con su uso tienen que ver con sangrado menstrual irregular, la mastalgia, el aumento de peso y la depresión (4).

En teoría, la administración intramuscular de los compuestos hormonales puede llevar a la conservación de niveles séricos más adecuados al evitar el efecto de primer paso (metabolismo pre-sistémico). Sin embargo, cuando se usa el acetato de medoxyprogesterona como método de planificación, en mujeres epilépticas tratadas con fármacos inductores enzimáticos, se recomienda ajustar la frecuencia de la administración a 10 semanas, en lugar de la usual recomendación de cada 12 semanas (3, 12).

Una encuesta nacional realizada con neurólogos y gineco-obstetras de E.U. demostró que, en general, los médicos no están concientes

de las limitaciones del uso de anticonceptivos hormonales en pacientes con epilepsia, y su conocimiento sobre las interacciones con drogas antiepilépticas es pobre (13).

Un estudio similar, realizado con datos extraídos del *General Practice Research Database* (GPRD) de la Oficina Nacional de Estadísticas del Reino Unido, mostró que 16,7% de las mujeres epilépticas en edad reproductiva utilizaban anticonceptivos orales como método de planificación familiar, en contraste con el 25% de la población general. Igualmente, se evidenció que un 56% de las mujeres que estaban tomando fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos, planificaban con anticonceptivos orales de contenidos estrogénicos inferiores a 50 g. Esto pone de relieve el desconocimiento de dichas interacciones por los médicos tratantes (14).

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS (DIU)

Se cree que los dispositivos intrauterinos, como métodos de planificación, fueron usados desde tiempos muy antiguos. Los primeros intentos documentados se relacionaron con el uso de diferentes tipos de pesarios. Sin embargo, no fue sino hasta las décadas del 60 y 70 que se desarrollaron nuevas alternativas y se difundió su uso.

En la actualidad los DIUs se pueden clasificar como no medicados (Asa de Lippes), medicados (Progestasert, Mirena) y dispositivos con cobre (Tcu-380 A, Tcu-200, Cu-7, etc). En general, su mecanismo de acción se relaciona con los cambios inflamatorios que provoca en el endometrio, transformándolo en un medio ambiente hostil para los espermatozoides y para la implantación, aunque los anticonceptivos medicados tienen acciones adicionales. El índice de fallas anticonceptivas descrito fluctúa entre 0,8-2%/año.

Dispositivos intrauterinos con progestágeno. Los dispositivos medicados tienen efectos anticonceptivos a partir de diversos mecanismos: engrosamiento del moco cervical, respuesta inflamatoria local en la cavidad endometrial,

inhibición de la ovulación en grados variables y atrofia del endometrio. En mujeres sanas y en mujeres epilépticas que toman fármacos antiepilépticos no inductores enzimáticos, las tasas de fallas son de 0.2%/año. En teoría las concentraciones de progestágeno (levonorgestrel) a nivel local (endometrio) no tienen por qué verse alteradas. Sin embargo, existe un pequeño paso hormonal a la circulación sistémica que haría factible la interacción medicamentosa.

En el Reino Unido, Bounds y cols. estudiaron 56 mujeres epilépticas que tomaban fármacos inductores hepáticos y encontraron tasas de fallas de 1,1%/año. Estas tasas representan una disminución de la eficacia descrita para el método, pero se correlacionan favorablemente con las tasas de falla encontradas en mujeres que toman este mismo tipo de antiepilépticos y anticonceptivos orales. Aunque son necesarios estudios mas, este método anticonceptivo parece asociarse con niveles de eficacia aceptables en estas pacientes (16).

CONCLUSIÓN

En las mujeres epilépticas se recomienda: usar en lo posible fármacos antiepilépticos que no sean inductores enzimáticos; usar anticonceptivos orales con niveles de etiniledradiol superiores a 50 g; usar métodos anticonceptivos concomitantes (barrera o DIU), especialmente cuando se usan anticonceptivos orales de minidosis o implantes subdérmicos (Norplant®); ajustar las dosis de Medroxyprogesterona, cuando se usa como anticonceptivo. Se recomienda la anticoncepción definitiva cuando se complete la paridad.

REFERENCIAS

1. **Morrell M.** Epilepsy in women. *Am Fam Phys* 2002; **66**: 1489-1495.
2. **Orme M, Crawford P, Back D.** Contraception, epilepsy and pharmacokinetics. In: Trimble MR, editor. *Women and epilepsy*. Chichester, England: John Wiley and Sons Ltd; 1991: 145-158.
3. **Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS.** Management issues for women with epilepsy: A review of the literature. *Neurology* 1998; **51**: 949-956.
4. **Speroff L, Darney P.** *A clinical guide for contraception*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
5. **Guberman a.** Hormonal contraception and epilepsy.

American Academy of Neurology 1999; **53**(Suppl 1:4): S38-S40.

6. Foldvary-Shaefer N, Harden C, Herzog A, Falcone T. Hormones and seizures. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; **71**: S11-S18.

7. Foldvary N. Treatment issues for women with epilepsy. *Neurol Clin N Am* 2001; **19**: 409-425.

8. Foldvary-Shaefer N, Harden C, Herzog A, Falcone T. Hormones and seizures. *Cleve Clin J Med* 2004; **71**: S11-S18.

9. Tatum W, Liporace J, Benbadis S, Kaplan P. Updates on the treatment of epilepsy in women. *Archives of Internal Medicine* 2004; **164**: 137-145.

10. Liporace J, D'Abreu A. Epilepsy and women's health: family planning, bone health, menopause and menstrual related seizures. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 497-507.

11. Pack A, Morrell M. Treatment for women with epilepsy. *Sem Neurol* 2002; **22**: 289-297.

12. Cramer J, Mattson R. Hormones and Epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The Treatment of Epilepsy: The Principles and Practice*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1993: 686-696.

13. Krauss GL, Brandt J, Campbell M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996; **46**: 1534-1539.

14. Shorvon SD, Tallis RC, Wallace HK. Antiepileptic drugs: coprescription of proconvulsant drugs and oral contraceptives: a national study of antiepileptic drug prescribing practice. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2002; **72**: 114-115.

15. Haukkama M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986; **33**: 559-565.

16. Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other. *J Family planning and reproductive health care* 2002; **28**: 78-80.