

Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico

Ángela M. Gutiérrez, Andrés Velásquez, Alberto Vélez

RESUMEN

OBJETIVO: revisar y presentar resultados actualizados sobre la relación entre epilepsia tratada con ácido valproico y el síndrome de ovario poliquístico.

DESARROLLO: se hace una revisión de la literatura publicada para tener un mejor entendimiento de la relación entre los trastornos endocrinos, la epilepsia y los anticonvulsivantes. Se debe atender de manera especial a aquellas pacientes obesas que reciben valproato o aquellas que experimentan un aumento desmesurado de peso. Las alteraciones aisladas de laboratorios o las imágenes diagnósticas sin síntomas, no han de conformar un trastorno endocrino de importancia clínica.

CONCLUSIONES: si se encuentra una paciente con síndrome de ovario poliquístico, debe evaluarse el tratamiento anticonvulsivante para definir el más indicado, según el tipo de crisis, y asegurarse de que el tratamiento no contribuya al trastorno endocrino. El beneficio de cambiar el tratamiento debe ser analizado frente a la efectividad en términos del control de crisis y efectos secundarios de las otras alternativas terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, valproato, endocrinología, salud de las mujeres (*Acta Neurol Colomb 2005;21:49-56*).

SUMMARY

OBJECTIVE: to review and summarise the currently known relations between epilepsy treated with valproic acid and polycystic ovary syndrome.

DEVELOPMENT: a review of published reports was done in order to understand the explanations for endocrine disorders related to epilepsy or antiepileptic drugs. Particular attention should be paid to obese patients on valproate or those experiencing significant weight gain. Single abnormal laboratory or imaging findings without symptoms may not constitute a clinically relevant endocrine disorder.

CONCLUSIONS: if a patient with polycystic ovary syndrome is found, antiepileptic drug treatment should be reviewed to ensure that it is correct for the particular seizure type and that it is not contributing to the endocrine problem. The possible benefit of a change in treatment must be balanced against efficacy in terms of seizure control and the side effect of alternative agents.

KEY WORDS: epilepsy, valproate, endocrinology, women's health (*Acta Neurol Colomb 2005;21:49-56*).

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

Ángela María Gutiérrez Álvarez. Profesora Principal Investigadora. Grupo de Neurociencias. Facultad de Medicina Universidad del Rosario. Andrés Velásquez Gavilanes. Instructor de Práctica Ginecología. Grupo de Investigación Clínica. Facultad de Medicina Universidad del Rosario. Alberto Vélez Van Meerbeke. Profesor Titular, investigador. Grupos de Neurociencias y de Investigación Clínica. Facultad de Medicina Universidad del Rosario.

Correspondencia: amgutier@urosario.edu.co

INTRODUCCIÓN

Este trabajo de revisión reúne lo que se ha publicado sobre este tema en los últimos años, con el objetivo de clarificar algunos aspectos controvertidos. Se han consultado estudios previos en diferentes países con el fin de integrar y actualizar la literatura que trata acerca de esta asociación, descrita hacia 1993 (1).

La importancia de este tema radica en la mayor incidencia de disfunción reproductora en la mujer

con epilepsia y en el hecho de que esta anomalía se detecta habitualmente después de iniciado el tratamiento antiepiléptico. Esto lleva a suponer que la anomalía puede provocarse o empeorarse con los medicamentos anticonvulsivantes. Es un tema de gran relevancia para neurólogos, endocrinólogos y ginecólogos, que requiere de una colaboración cercana de los tres especialistas, pues ninguno de estos tiene una comprensión detallada de los efectos de la epilepsia o de los medicamentos anticonvulsivos sobre el sistema endocrino.

Número especial

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía cuyas características más relevantes son la obesidad, el hirsutismo y la amenorrea (2); sus manifestaciones clínicas son heterogéneas, y sus síntomas se presentan en diferentes áreas (3):

Ginecológicas: cambios menstruales, oligomenorrea, ciclos anovulatorios con problemas de fertilidad, hemorragia vaginal posmenopáusica y mayor incidencia de cáncer de endometrio, de ovarios y probablemente de mama.

Dermatológicas: acné en diferentes variedades (simple, quístico o rosáceo, acantosis nigricans, dermatitis seborréica)

Endocrinológicas: signos de virilización como obesidad centrípeta, hirsutismo, alopecia, clitoromegalia, incremento de la libido, hipotrofia mamaria, aumento de la masa muscular y tonos graves en la voz.

Síndrome cardiovascular dismetabólico caracterizado por: dislipidemia con triglicéridos por encima de 140 mg/dl, HDL-colesterol por debajo de 40 mg/dl, tamaño de partículas de LDL-colesterol inferior a 0,260 mm; resistencia a la insulina con glucosa plasmática rápida superior a 110 mg/dl. Diabetes Mellitus tipo 2; obesidad con índice de masa corporal superior a 25 kg/m², cociente cintura/cadera mayor de 0,85 o cintura mayor de 100 cm; hipertensión con cifras tensionales de 140/90 mm Hg o mayores.

Otras: elevación de la concentración de ácido úrico en suero o niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno.

No hay un acuerdo general sobre su definición. En 1990 se comenzaron a difundir ampliamente los criterios diagnósticos establecidos por el consenso del NIH (*National Institute of Health*); estos incluyen la anovulación crónica y la evidencia de un exceso de andrógenos del que no hay otra causa reconocida.

El SOP es el trastorno endocrino más común en la mujer en edad reproductora; se cree que comienza en la pubertad y se incrementa en las mujeres premenopáusicas. Se ha demostrado que existe un componente genético, aunque

no se ha determinado su modo de transmisión (2,3). Además el SOP constituye un problema de salud pública porque se relaciona con una mayor incidencia de cáncer ginecológico.

ETIOPATOGENIA

Aunque es muy controvertido, se considera que el SOP tiene un origen multifactorial. Existen varias teorías que estipulan lo siguiente: la primera postula un aumento en los pulsos de hormona luteinizante (LH)/factor liberador de hormonas hipotálamicas (GnRH) que provocaría la disfunción del eje hipotálamo-gonadal (2); la segunda, dice que hay un aumento de la producción de andrógenos en el ámbito de la teca ovárica y de la glándula suprarrenal que explicaría la manifestación androgénica del SOP (2,4); una tercera sugiere un síndrome de resistencia a la insulina (3-5) y la cuarta, supone una interacción de las tres anteriores que aún no se ha demostrado. Dentro de la etiología no se puede determinar que es primero o cual es la alteración que desencadena el SOP pero, una vez puesto en marcha el problema, los procesos se relacionan de tal manera que se perpetúa el cuadro. También es claro que la intensidad de las manifestaciones es diferente en cada paciente lo que apunta hacia un origen multifactorial (2,3).

En la primera hipótesis, conocida como la de LH o vía central, se considera el cuadro como producto de un trastorno del eje hipotálamo-hipófisis, en donde se evidencia un aumento de la frecuencia y la amplitud de los pulsos de LH que liberaría LH sin control en la etapa postpuberal. El SOP se generaría por una insensibilidad relativa del pulso liberador de GnRH al estradiol E2 y la progesterona; como consecuencia no existirían los cambios cíclicos en la frecuencia de GnRH, no se secretaría de manera preferencial la hormona folículo estimulante (FSH) y no se maduraría adecuadamente el ovario (3,4).

Desde la vía periférica o hipótesis ovárica, se explica el síndrome por un aumento en la producción de andrógenos ováricos que ocasionan la manifestación primordial del síndrome. *In vitro* se ha demostrado un incremento en la concentración de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), que es un precursor de los andrógenos que se elevan en las células tecales. Las células

tecales producen los andrógenos al estimularse, lo que se explica por una alteración de la función de la enzima citocromo P-450c 17alfa y catalizada por la actividad de las 17 alfa hidroxilasa y 17,20 liasa; esta enzima es la encargada de inducir o incrementar los andrógenos a través de la fosforilación de serinas. La alteración está demostrada en el 50% de las mujeres con SOP en el receptor de insulina. En el ovario que no ovula, se presentan pequeños folículos menores de ocho milímetros que podrían ser causantes del estímulo de las células de la teca y de un aumento de la concentración de andrógenos (2). En este punto se podría pensar que la FSH, además de su baja producción, se encuentra bloqueada en el ovario, porque al estimular estas células con medicamentos, se estabilizan y responden a la ovulación (2,4).

La tercera teoría se justifica por la relación existente entre el hiperinsulinismo con resistencia a la insulina y el SOP, puesto que las mujeres con hiperinsulinismo grave tienen ovarios poliquísticos y viceversa (6). Se ha descrito el síndrome X cuando la resistencia a la insulina se asocia a diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y arteriosclerosis (3,4,7). La insulina disminuye la liberación de las proteínas transportadoras de esteroides sexuales (SHBG) e incrementa la cantidad de andrógenos libres (2,3,4). *In vitro* se ha demostrado que la insulina induce producción de andrógenos por las células tecales. Además, el hiperinsulinismo provoca la aparición del SOP a través de un aumento de la fracción libre de testosterona y del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF 1) al disminuir sus proteínas transportadoras. Este incremento supondría un estímulo e hipertrofia de las células de la teca ovárica y daría lugar al comienzo de la teoría ovárica (8). Además, los ovarios poseen sus propios receptores de insulina y por una acción directa se podría inducir una acción enzimática en la síntesis de andrógenos, lo que daría lugar a la virilización y al ovario poliquístico (2,7). Así se explica que las pacientes con SOP que tengan sobrepeso presenten un aumento de la resistencia a la insulina y, por el contrario, las mujeres con ciclos menstruales regulares, aunque presenten hirsutismo, hiperandrogenismo y ovario poliquístico, tienen niveles plasmáticos normales de insulina (4). La asociación del hiperinsulinismo en el SOP se demuestra de

forma inversa, al usar fármacos sensibilizadores a la insulina como la metformina y la troglitazona, que mejoran los niveles de hiperandrogenismo con disminución de los niveles plasmáticos de testosterona (2,9) (Figura 1).

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y EPILEPSIA

En la mujer con epilepsia existe una interrupción estructural y funcional entre la corteza cerebral y los centros de control hormonal que median en la reproducción; esta interrupción se acentúa en el momento de las crisis. Se sabe que la alteración funcional provocada por la descarga epiléptica de la corteza determina cambios en la señal hipotálamo-hipófisis y altera el circuito basal y pulsátil de la LH. De la misma manera, las descargas críticas modifican los niveles de cortisol y prolactina; este hecho es más marcado en la epilepsia del lóbulo temporal. Las mujeres con epilepsia presentan un incremento en la frecuencia de los pulsos de la LH, y tienen menor concentración de LH que los controles sanos. Algunos autores defienden que la mayor incidencia del SOP en mujeres con epilepsia y crisis parciales, se debe a la alteración del eje hipotálamo-hipófisis que se provoca por las crisis. La amígdala tiene varias conexiones con los núcleos ventromedial y pre-óptico del hipotálamo, los cuales intervienen en la regulación de las gonadotropinas. La regulación de las hormonas esteroideas por la FSH y la LH, se encuentra alterada en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

El empleo de medicamentos anticonvulsivantes puede influir sobre el metabolismo de las hormonas sexuales porque, al igual que los estrógenos, los progestágenos y la testosterona, algunos de estos se metabolizan también por el sistema enzimático del citocromo P-450. Por lo tanto, los anticonvulsivantes actúan de manera indirecta sobre la regulación gonadal y pueden incrementar la disfunción endocrino-reproductora y la tendencia a desarrollar SOP en las mujeres con epilepsia.

La proteína transportadora de esteroides sexuales (SHGB) se reduce fisiológicamente con la edad; además, su concentración se puede reducir por el efecto de algunos anticonvulsivantes. Los anticonvulsivantes conocidos como inductores

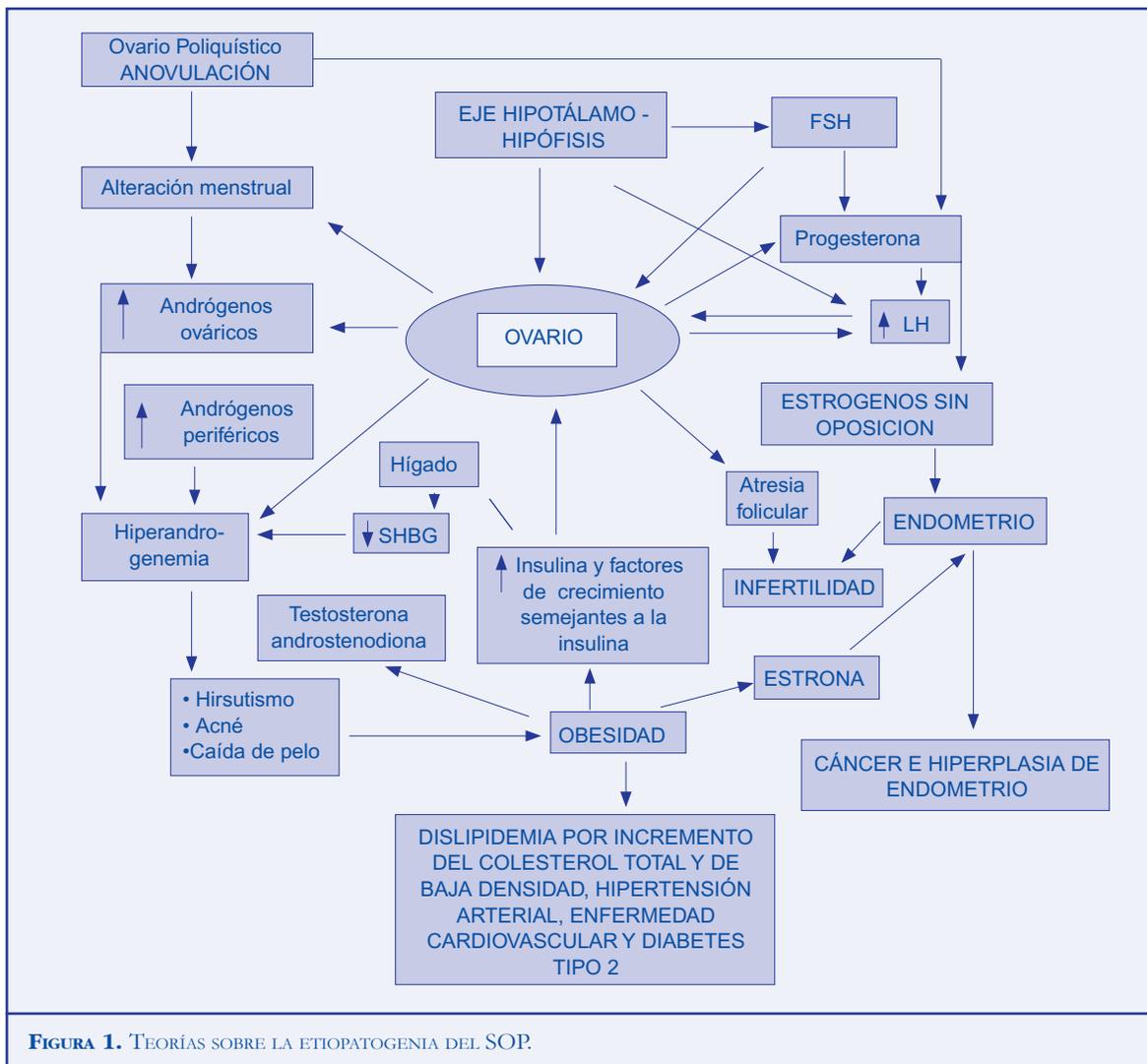


FIGURA 1. TEORÍAS SOBRE LA ETIOPATOGENIA DEL SOP.

enzimáticos (fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, primidona, felbamato, topiramato y tiagabina), incrementan el metabolismo de las hormonas esteroideas gonadales y adrenales, y reducen su concentración plasmática. Así mismo, fomentan la unión de los esteroides a la SHBG de manera que reducen la fracción disponible de los mismos. Los anticonvulsivos no inductores (ácido valproico, benzodiazepinas, gabapentín, lamotrigina y vigabatrin), al inhibir al sistema enzimático citocromo P-450, tendrían el efecto opuesto: provocarían una elevación plasmática de la concentración de esteroides en las mujeres que lo utilizan. Sin embargo, las mujeres que toman anticonvulsivos no inductores, no muestran diferencias en las concentraciones de

hormonas esteroideas si se comparan con los controles no epilépticos, excepto en el caso del Ácido Valproico (VPA) (10,11).

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y ÁCIDO VALPROICO

Hay algunos reportes de que el VPA induce SOP en mujeres con epilepsia aunque no se conoce el mecanismo por el cual puede inducirlo en algunas pacientes. La ausencia de datos fehacientes sobre el mecanismo por el que algunas mujeres con epilepsia desarrollan alteraciones en la función gonadal -principalmente, aquellas que han recibido un

tratamiento prolongado con anticolvulsivantes como el VPA- dificulta la selección precoz de las pacientes que potencialmente son susceptibles de desarrollar SOP. Incluso, se plantea si es un efecto directo del VPA o está mediado por la hiperinsulinemia secundaria a la obesidad inducida por el fármaco (1,13).

Los efectos adversos del VPA sobre la endocrinología de la reproducción se notan en mujeres prepuberales y puberales. Las mujeres maduras en etapa reproductiva parecen ser más vulnerables al efecto deletéreo neuroendocrino y metabólico del AV.

Los mecanismos que han sido sugeridos para la asociación entre el tratamiento con VPA y el SOP son los siguientes (en la Figura 1 se representan con estrellas los puntos en los que puede actuar el VPA):

El aumento de peso observado en el tratamiento con VPA en mujeres predisuestas puede condicionar insulinoresistencia y por tanto, favorecer la aparición del SOP; dado que en mujeres delgadas que reciben tratamiento con VPA también se puede observar SOP. Existe la posibilidad de que haya un bloqueo en la síntesis de estradiol a partir de la testosterona, puesto que no se observa aumento en las concentraciones de estradiol, a pesar de la existencia de un aumento de su precursor (testosterona).

El VPA, a diferencia de los anticonvulsivantes inductores, no enmascara el SOP. En los pacientes con epilepsia el síndrome aparece con mayor frecuencia que en la población general. El uso de otros anticonvulsivos que son inductores enzimáticos puede favorecer la degradación de la testosterona y enmascarar el síndrome. El VPA, al ser inhibidor enzimático, no desarrollaría este efecto.

Se descarta la posibilidad de un efecto de los neurotransmisores gabaérgicos que actúan sobre la pulsatilidad de la GnRH, ya que los niveles de LH y su pulsatilidad no se incrementan durante el tratamiento con VPA (contrario de lo que suele suceder en otras formas de SOP). Se desconoce la relación directa que puede tener el VPA con los receptores de insulina del ovario o del cerebro.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE SOP Y VPA

El SOP tiene una prevalencia de 13-25 % en mujeres con epilepsia, mientras que en la población general tiene una prevalencia de 4-6% (15).

Existe un gran debate sobre la asociación del síndrome de ovario poliquístico y el ácido valproico en la mujer con epilepsia. Isojarvi *et al* fueron los primeros en describir la asociación en estudios retrospectivos en 1993 (1). En un primer trabajo, se estudiaron 238 mujeres con epilepsia y se compararon con 51 mujeres sanas, sin tratamiento alguno. 13 de 29 mujeres que recibían VPA en monoterapia (45%), tuvieron irregularidades menstruales (amenorrea, oligomenorrea o ciclos prolongados) 23 de 120 (19%) de las que recibían carbamazepina en monoterapia y 3 de 12 (25%) de quienes recibían la combinación de valproato y carbamazepina (CBZ); 8 mujeres de 62 (13%) que tomaban otras medicaciones también presentaron irregularidades. Ninguna de las mujeres con epilepsia sin tratamiento anticonvulsivo tuvo irregularidades menstruales (15 pacientes), contrario a lo que usualmente se describe en la literatura; estos hallazgos podrían atribuirse a un sesgo de selección por ser una muestra pequeña, no representativa de la población general. Al evaluar a las pacientes con ultrasonido transvaginal, se hallaron ovarios poliquísticos en 43% de las que recibían VPA, 22% con CBZ y 50% de las que tomaban un tratamiento combinado.

Isojarvi y cols (16) en un segundo estudio de corte transversal de 65 mujeres con epilepsia, compararon 22 pacientes que recibían VPA y 43 que recibían CBZ, todas en monoterapia. En el estudio se encontraron ovarios poliquísticos, hiperandrogenemia o ambos en 64% de las expuestas a VPA y en 21% de las que tomaron CBZ. En un grupo control de 43 mujeres sanas, 19% tenía una o las dos condiciones. Los niveles de insulina en ayunas fueron ligeramente más altos en el grupo que recibía VPA (16.9 ± 10.5) que en el grupo de CBZ (15.4 ± 10.5) y que en el grupo control (9.6 ± 5.1). Los autores reportan que 50% de las mujeres tratadas con VPA había aumentado de peso (promedio 21.0 Kg.). El aumento de peso fue progresivo y asociado a hiperinsulinemia con niveles séricos bajos de IGFBP-1 (*insulin-like growth factor protein I*)

lo que puede conducir al hiperandrogenismo y ovario poliquístico, según los autores.

Estos dos estudios tienen algunas deficiencias metodológicas: fueron estudios de corte transversal, la información fue obtenida en forma retrospectiva y no tuvieron en cuenta la clasificación de la NIH para diferenciar el SOP de ovarios poliquísticos lo que hace que muchos de los casos incluidos en el grupo de VPA no puedan ser diagnosticados como SOP. No fue posible conocer la situación de estas mujeres en cuanto a su estado hormonal y ecográfico pélvico antes de ser incluidas en los estudios, cuando aún no tenían tratamiento anticonvulsivo.

En 1998, Isojarvi y cols (6) estudiaron los efectos de cambiar el VPA por lamotrigina en 16 mujeres con epilepsia que padecían de ovario poliquístico o de hiperandrogenemia. Durante el año de seguimiento las pacientes bajaron de peso de forma significativa, se disminuyó el índice de su masa corporal, tuvieron descenso de los niveles de andrógenos y se visualizaron menos folículos ováricos. Igualmente los niveles de insulina en ayunas disminuyeron y el perfil lipídico mejoró. Así, existe una asociación de la mejoría bioquímica con la restauración del ciclo menstrual regular. Es importante resaltar que de los 16 casos incluidos, hubo cuatro pacientes que fueron retiradas por embarazo, por “rash” o recaída de la epilepsia. Los criterios con que fueron evaluadas las pacientes antes de su ingreso al estudio no se conocen; así no se puede excluir la presencia de un sesgo en el proceso de selección. Otro factor decisivo es que sólo se incluyeron mujeres obesas que recibían tratamiento con VPA.

La asociación del valproato con los ovarios poliquísticos o la hiperandrogenemia fue demostrada por un estudio multicéntrico que incluyó mujeres de Finlandia, Noruega y Holanda (17). Los efectos endocrinos fueron más fácilmente observados en aquellas mujeres que iniciaron el tratamiento con VPA antes de los veinte años de edad. El hecho de suspender el tratamiento llevó a una reversión del cuadro de hipersinsulinemia, hiperandrogenismo, dislipidemia y ovarios poliquísticos en 12 mujeres que fueron seguidas en forma prospectiva por un periodo de un año. Isojarvi y cols asociaron los hallazgos de ovarios poliquísticos

e hiperandrogenemia con la medicación y el aumento de peso, pero también observaron una mayor incidencia de trastornos hormonales en mujeres delgadas tratadas con VPA. Ellos sugirieron que la hiperinsulinemia y los niveles bajos de IGFBP-1 podían conducir a hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.

Murialdo y cols (18,19) encontraron evidencia que confirma la existencia de efectos endocrinos con ovario poliquístico en 40% de los pacientes que recibían VPA como parte de su tratamiento anticonvulsivo en politerapia, frente a 13% de pacientes que no. También encontraron niveles séricos elevados de andrógenos y una progesterona lútea media reducida en los de pacientes con valproato si se comparan con el uso de fenobarbital o CBZ como marcadores de anovulación.

El estudio realizado por Bilo y cols (20) intentó mostrar si los trastornos endocrinos reproductivos en la mujer con epilepsia estaban relacionados con la epilepsia o con el uso de anticonvulsivos. Para esto tomaron 50 mujeres con epilepsia en edad reproductiva que recibían medicación anticonvulsiva y evaluaron sus niveles de hormonas y los hallazgos en el ultrasonido pélvico. Se encontraron trastornos endocrinos reproductivos en 32% de las mujeres: una paciente con deficiencia de la fase lútea, dos pacientes con amenorrea hipotalámica y trece pacientes con SOP. No hubo ninguna asociación significativa entre estos hallazgos y la epilepsia, ni con la medicación anticonvulsiva. El estudio, a pesar de la limitación de haber contado con una muestra pequeña, concluye que estos trastornos, especialmente el SOP, son más frecuentes en las mujeres con epilepsia pero son independientes del tratamiento y del tipo de epilepsia.

Sin embargo, otros dos estudios transversales, de Bauer y Luef, no pudieron demostrar la asociación entre los trastornos menstruales y un medicamento anticonvulsivo específico. El estudio de Bauer incluyó 93 mujeres con SOP con criterios del NIH y las dividió en cuatro grupos según el tratamiento que estaban siguiendo: VPA en monoterapia, CBZ en monoterapia, combinación de CBZ y VPA, y un grupo sin ningún tratamiento. La incidencia de SOP fue de 11.1%, 10%, 0% y 10.5% respectivamente. Los autores consideraron que estos resultados

sugerían que el diagnóstico de SOP en mujeres con epilepsia focal, no estaba relacionado ni con la CBZ ni con el VPA.

Luef (22) estudió 43 mujeres con epilepsia para determinar si el Vpa, la CBZ o la lamotrigina se asociaban con una mayor incidencia de SOP. Se evidenció que el 25,6% tenían ovarios poliquísticos diagnosticados por ultrasonido, y 7% tenían SOP. Este estudio, aunque con una muestra pequeña y tras emplear un diseño de corte transversal, observó que no había una mayor frecuencia de trastornos menstruales en las mujeres que recibían ácido valproico si se compara con aquellas que estaban con otro tratamiento anticonvulsivo como lamotrigina o carbamazepina. Igualmente, los autores hallaron niveles elevados de andrógenos en las mujeres con VPA pero no hubo una mayor ocurrencia de SOP en este grupo.

Posteriormente Luef *et al* (7) realizaron un estudio más extenso; incluyeron 105 mujeres con epilepsia con el fin de establecer la asociación entre el desarrollo de SOP y el haber recibido tratamiento con VPA o CBZ. 27% de las pacientes tenían ovarios poliquísticos diagnosticados por ultrasonido y un 28% presentaba trastornos menstruales. Las pacientes que recibían VPA tenían una menor incidencia de trastornos menstruales y de ovarios poliquísticos (11% y 12% respectivamente) que aquellas que tomaban CBZ (16% y 14% respectivamente). Sin embargo, encontraron mayores niveles de insulina postprandial, péptido C y de proinsulina en el grupo de VPA que en el de CBZ.

La investigación realizada por Rasgon (23) evaluó 22 mujeres entre 18 y 45 años con diagnóstico de trastorno bipolar según criterios del DSM-IV para establecer si el SOP se asociaba con el tratamiento con VPA. Al inicio del estudio ninguna paciente cumplía los criterios para SOP. Diez mujeres recibieron VPA, diez litio y dos terapia combinada con VPA y litio. Después de doce meses de tratamiento mínimo, los autores no encontraron síntomas clínicos asociados al SOP.

La Dra. Morrell (24) realizó un estudio para establecer si las mujeres con epilepsia eran más propensas a tener ciclos anovulatorios y si había una asociación entre el tipo de epilepsia, el anticonvulsivante y la disfunción ovulatoria.

Evaluó mujeres entre 18 y 40 años de las cuales, 23 no tenían epilepsia, 59 tenían epilepsia focal y 35 epilepsia generalizada y recibían tratamiento anticonvulsivo con CBZ, VPA, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina o gabapentín. Los resultados mostraron que las mujeres con epilepsia generalizada tenían un mayor número de ciclos anovulatorios que los controles, aunque estos resultados no fueron significativos estadísticamente. No pudieron establecer ninguna asociación entre ciclos anovulatorios y algún anticonvulsivante específico, y tampoco lo pudieron asociar con la aparición de ovarios poliquísticos. El estudio no logró independizar el efecto del tipo de epilepsia con el tipo de medicación recibida, así como tampoco tuvo en cuenta qué tratamientos previos tenían las pacientes al inicio del estudio. Una patología como esta, es difícil de controlar por la posibilidad de recibir múltiples tratamientos. Habría que considerar únicamente los casos de epilepsia recién diagnosticados que reciben un tratamiento específico para buscar un efecto del mismo.

El estudio retrospectivo de O'Donovan *et al* (25), incluyó 32 mujeres con trastorno bipolar divididas en dos grupos: uno con VPA y el otro sin VPA. Los grupos se compararon con 22 mujeres sin patología psiquiátrica. El 47% de las pacientes que recibían VPA tenían trastornos menstruales, 13% de aquellas que no recibían AV, y 0% de los controles. El 41% fue diagnosticado con SOP. No se pudo establecer una diferencia significativa entre las mujeres que recibían o no VPA y la presencia de obesidad como factor de riesgo asociado a la exposición a VPA y la presencia del SOP.

CONCLUSIONES

La literatura disponible sobre el tema nos permite concluir que el diagnóstico de ovarios poliquísticos es un hallazgo frecuente en la población. El SOP, por el contrario, es comparativamente raro. Pocas mujeres con ovarios poliquísticos desarrollan el SOP si se toman en cuenta los criterios del NIH.

La evidencia sugiere que el SOP es un resultado de múltiples alteraciones, genéticas y ambientales. Cambios metabólicos como el hiperinsulinismo parecen estar implicados en la

patogénesis del SOP, que a su vez puede estar afectado por factores ambientales.

Parece ser que el SOP es más frecuente en las mujeres con epilepsia. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para decir que existe una mayor prevalencia en aquellas mujeres que reciben ácido valproico.

A pesar de que la comprensión de los efectos de las crisis convulsivas y de los antiepilépticos sobre la función endocrina reproductora aun es incompleta, estamos en capacidad de identificar mujeres con epilepsia que tienen esta disfunción y que se pueden beneficiar de una investigación endocrina y de una intervención terapéutica. Todo clínico involucrado en el manejo de la epilepsia debe estar atento de la alta prevalencia de los trastornos reproductivos en la mujer con epilepsia. Debe considerar los siguientes “signos de alarma”: aumento de peso superior al 20% o incremento de índice de masa corporal; índice perímetro de cintura/cadera superior a 0,85 cm; ciclo menstrual mayor de 35 o menor de 23 días; manchar a mitad de ciclo; dificultad para concebir o abortos precoces; hipertrichosis u otros signos de virilización.

REFERENCIAS

1. Isojarvi JI, Timo J, Laatikainen, Arto J, Pakarinen, Kaisa Juntunen, Vilho V, Myllyla. Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism in Women Taking Valproate for Epilepsy. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1383-1388.
2. Ribacoba-Montero R, Martínez-Faedo C, Salas-Puig J. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Rev Neurol* 2003; **37**: 975-982.
3. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust.* 2004; **180**: 132-137.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; **333**: 853-861.
5. <http://herkules.oulu.fi/issn03553221/>
6. Sozen I, Arici A. Hyperinsulinism and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 2000; **55**: 321-328.
7. Luef G, Abraham I, Haslinger M, Trinkka E, Seppi K, Unterberger I, Alge A, Windisch J, Lechleitner M, Bauer G. Polycystic ovaries, obesity and insulin resistance in women with epilepsy. A comparative study of carbamazepine and valproic acid in 105 women. *J Neurol* 2002; **249**: 835-841.
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; **18**: 774-800.
9. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 785-793.
10. Franceschi M, Perego L, Cavagnini F. Effect of long term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* 1984; **25**: 46-52.
11. Stoffel-Wagner B, Bauer J, Flugel D, Brememan W, Klingmuller D, Elger CE. Serum sex hormones are altered in patients with chronic temporal lobe epilepsy receiving anticonvulsant medication. *Epilepsia* 1998; **39**: 1164-1173.
12. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, Tekay A, Tapanainen JS. Valproate, lamotrigine and insuline-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; **43**: 446-451.
13. Ribacoba-Montero R, Martínez-Faedo C, Díaz-Díaz C, Salas-Puig J. Remisión de un síndrome de ovario poliquístico asociado a ácido valproico en una mujer epiléptica.
14. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 2003; **5**: 28-35.
15. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; **16**: 695-714.
16. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; **39**: 579-584.
17. Isojarvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rattya J, Harbo HF, Dale PO, Fauser BC, Gjerstad L, Koivunen R, Knip M, Tapanainen JS. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; **111**: 290-296.
18. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, Sampaolo P, Copello F, Gianelli MV, Gazzo E, Rollero A, Deagatone C, Manni R, Ferrari E, Polleri A, Tartara A. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; **20**: 519-526.
19. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F, Magri F, Ferrari E, Sampaolo P, Manni R, Tartara A. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998; **21**: 52-58.
20. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 2950-2956.
21. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, Elger CE. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; **41**: 163-167.
22. Luef G, Abraham I, Trinkka E, Alge A, Windisch J, Daxenbichler G, Unterberger I, Seppi K, Lechleitner M, Kramer G, Bauer G. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002; **48**: 91-102.
23. Rasgon NL, Altschuler LL, Gudeman D, Burt VK, Tanavoli S, Hendrick V, Korenman S. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2000; **61**: 173-178.
24. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Done S, Flaster E, Ferin M, Sauer MV. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; **52**: 704-711.
25. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, Bird DC. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**: 322-330.