



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"**

**OBESIDAD O SOBREPESO COMO CAUSANTE DE SINDROME DE RESISTENCIA A  
LA INSULINA, SINDROME METABOLICO Y SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO  
EN PACIENTES EPILEPTICOS TRATADOS CON VALPROATO**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO COMO MÉDICO ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DR. CABRERA MONTESILLO LUIS**

**DIRECTORAS DE TESIS  
DRA. ROSILDA SANTOS MONTERO  
DRA. MARIA SARA SANTOS ACEVES**

**2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“OBESIDAD O SOBREPESO COMO CAUSANTE DE SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA, SINDROME METABOLICO Y SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN PACIENTES EPILEPTICOS TRATADOS CON VALPROATO”**

**AUTOR: DR. CABRERA MONTESILLO LUIS**

---

**DR. VICTOR GARCIA BARRERA  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN DESARROLLO E INVESTIGACIÓN,  
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA” ISSSTE  
ASESOR DE TESIS**

---

**DR. ARMANDO PEREZ SOLARES  
JEFE DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA” ISSSTE**

---

**DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA” ISSSTE**

**“OBESIDAD O SOBREPESO COMO CAUSANTE DE SINDROME DE RESISTENCIA A LA  
INSULINA, SINDROME METABOLICO Y SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN  
PACIENTES EPILEPTICOS TRATADOS CON VALPROATO”**

**AUTOR: DR. CABRERA MONTESILLO LUIS**

---

**DRA ROSILDA SANTOS MONTERO  
MEDICO NEUROLOGO  
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA” ISSSTE  
DIRECTORA DE TESIS**

---

**DRA MARIA SARA SANTOS ACEVES  
MEDICO ENDOCRINOLOGO  
HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA” ISSSTE  
DIRECTORA DE TESIS**

---

**DRA CAROLINASALINAS OVIEDO  
JEFE DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL MATERNO INFANTIL CUAUTEPEC  
ASESOR METODOLOGICO**

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>6</b>
<b>III.</b>	<b>PROBLEMA</b>	<b>46</b>
<b>IV.</b>	<b>HIPOTESIS</b>	<b>47</b>
<b>V.</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>48</b>
<b>VI.</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>50</b>
<b>VII.</b>	<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>51</b>
<b>VIII.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>54</b>
<b>IX.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>83</b>
<b>X.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>85</b>
<b>XI.</b>	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>87</b>
<b>XII.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>88</b>
<b>XIII.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>91</b>

Cabrera Montesillo Luis, Santos Montero Rosilda, Santos Aceves María Sara, García Barrera Víctor, Trejo González Alberto.

### **“OBESIDAD O SOBREPESO COMO CAUSANTE DE SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA, SINDROME METABOLICO Y SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO EN PACIENTES EPILEPTICOS TRATADOS CON VALPROATO”**

México DF. Agosto 2013

**Palabras clave.** Valproato (VPA), Síndrome de Resistencia a la Insulina (SRI), Síndrome Metabólico (SM), Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

**Introducción.** La epilepsia es una afección frecuente del sistema nervioso central. Afecta del 1 al 2% de la población mundial. Habitualmente se desconoce la causa que la produce aunque puede desarrollarse por diversas alteraciones del encéfalo tales como traumatismo, infección, enfermedad vascular cerebral, neoplasias y especialmente en nuestro país por neurocisticercosis.

Los aspectos farmacológicos de los agentes antiepilépticos empleados actualmente se conocen limitadamente y además de que no son capaces de controlar las crisis en todos los enfermos, a menudo inducen efectos secundarios cuya intensidad varía desde una alteración mínima del sistema nervioso central hasta la muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática.

**Objetivo.** Correlacionar la presencia de obesidad o sobrepeso con el desarrollo de síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico en los pacientes epilépticos tratados con valproato vs los que utilizan otros fármacos antiepilépticos.

**Material y métodos.** Estudio clínico, ambispectivo, observacional, transversal, comparativo y analítico. Se incluyeron 80 pacientes del Servicio de Neurología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, hombres y mujeres, mayores de 18 años, quienes tenían el diagnóstico definido de epilepsia y que estaban siendo manejados con medicación a base de valproato (ya sea solo o en combinación con otros fármacos), se analizaron también a un grupo de pacientes con diagnóstico de epilepsia que estaban siendo manejados con otros antiepilépticos diferentes a valproato.

**Resultados.** Un total de 80 pacientes con diagnóstico de epilepsia fueron reclutados durante un periodo de 9 meses (noviembre del 2012 a julio 2013), en la consulta externa del Servicio de Neurología. 3 pacientes (3.75%) fueron excluidos por no conseguirse la información suficiente para su análisis básico. 54 pacientes (70.2%) correspondieron al grupo de epilépticos con uso de valproato y 23 pacientes (29.8%) al grupo de epilépticos que no usaban valproato.

**Conclusiones.** Los pacientes epilépticos que consumen VPA, tienen mayor desarrollo de sobrepeso, pero no así, de obesidad, esto comparado con pacientes que consumen otros fármacos antiepilépticos diferentes a valproato.

En cuanto al SRI y al SOP estos fueron más frecuentes en pacientes que consumen valproato vs los que consumen un fármaco antiepiléptico distinto por lo que apoyamos la literatura que correlaciona estas alteraciones al uso de este medicamento.

### Antecedentes

#### **SOBREPESO, OBESIDAD**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la obesidad y el sobrepeso como “exceso acumulado de grasa corporal, que se presenta por un desequilibrio permanente entre la ingesta alimenticia y el gasto energético” (1).

Esta misma instancia internacional declaró desde 1997 a la obesidad “Epidemia de carácter global que plantea una grave amenaza para la salud pública debido al aumento del riesgo de trastornos asociados como la hipertensión, la cardiopatía coronaria y la diabetes”. Esta declaración no sólo ha seguido vigente, sino que se ha refrendado a través de los años en diferentes foros internacionales relacionados con la salud (2).

El riesgo de que los pacientes con trastornos neurológicos desarrollen obesidad guarda relación con el sedentarismo, el uso de psicofármacos y la susceptibilidad genética de la que muchos de ellos son portadores (3).

El reporte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, implementada en México en 2006, documentó que el 42,5% de hombres y el 37,4% de mujeres participantes presentaban sobrepeso,

mientras que para la obesidad los hallazgos fueron del 24,2% y el 34,5%, respectivamente. Las mayores prevalencias se observaron entre los 40 y 59 años de edad, y el riesgo para padecer enfermedades crónicas tales como diabetes e hipertensión aumenta a partir de índices de masa corporal de 22-24 kg/m<sup>2</sup> en ambos sexos, y a partir de una circunferencia abdominal de 75-80 centímetros en varones, y de 70-80 centímetros en mujeres. Desde el año 2007 México ocupa uno de los primeros lugares en sobrepeso y obesidad en el mundo (4).

Estudios epidemiológicos han mostrado que la herencia del índice de masa corporal varía desde el 25% (estudios de adopción) al 70% (estudios de gemelos), y del 40% (estudios de familias). Se identificó una región genética en el cromosoma 4p, que exhibe la mayor evidencia de vínculo con el desarrollo de la masa corporal. Otros fuertes candidatos son el gen del coactivador 1 del receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos (PPARGC1) y el gen del receptor tipo A de la colecistoquinina (CCKAR), ubicados en la misma región (5).

Otro estudio arrojó evidencia significativa para vincular la masa corporal al cromosoma 8p. También se ha comprobado que polimorfismos en el locus 3 del gen que codifica a la enzima adenilato ciclasa y al gen del receptor 5-HT<sub>2C</sub> de serotonina confieren riesgo de susceptibilidad para la obesidad. De igual manera, a polimorfismos en el gen CYP19A1, que codifica a la enzima aromatasa, se les ha relacionado con la obesidad central; sobre todo, en mujeres premenopáusicas (6).

Un tema de controversia actual está relacionado con polimorfismos en los genes que codifican la Leptina (LEP) y el receptor 4 de melanocortina (MC4R). Para algunos autores, dichas circunstancias podrían causar sobrepeso y obesidad, por su efecto asociado a hiperfagia e hiperglicemia. Otros investigadores, sin embargo, sugieren que las variaciones en estos genes se asocian, principalmente, a un menor riesgo de obesidad en mujeres (7).



Los tres índices más utilizados para la medición de estas dos circunstancias son la circunferencia de cadera (CC), el índice cintura-cadera (ICC) y el índice de masa corporal

(IMC). Es el índice de masa corporal lo que determina el componente de la obesidad, tanto para la definición de la OMS como para el NCEPATP III (Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol a través del Panel para el Tratamiento del Adulto con Colesterol. Cuadro 1) (8).

Cuadro I. índices para determinar sobrepeso y obesidad

Valores	IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	CC <sup>t</sup> (cm)		ICC <sup>t</sup>	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Normal	18,5 - 24,9	----	----	----	----
Sobrepeso	25 -29,9	>94	>80	----	----
Obesidad I	30 -34,9	>102	>88	>0,9	>0,85
Obesidad II	35 - 39,5	----	----	----	----
Obesidad III	>40	----	----	----	----

Joffre V, García G, Saldivar A. Revisión sistemática de la asociación entre sobrepeso, obesidad y enfermedad mental, con énfasis en el trastorno esquizofrénico Rev. Colomb. Psiquiat., vol. 38 / No. 4 / 2009

Se ha documentado que la incidencia del sobrepeso y la obesidad es mayor en personas con enfermedad neuropsiquiátrica que en la población general. Esto se ha atribuido también a fármacos denominados moduladores del estado de ánimo, como el carbonato de litio, el valproato de magnesio y la carbamazepina que tienden a afectar el peso corporal. Aparentemente, dicho efecto se relaciona con la movilización de lípidos y, probablemente, con variaciones o polimorfismos genéticos en las regiones que codifican para el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2C</sub> (9,10).

## **EPILEPSIA**

Es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales. La definición de epilepsia requiere la aparición de, al menos, una crisis epiléptica (11).

### **Crisis epiléptica**

Es la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro (11).

### **Crisis epilépticas generalizadas**

Se originan en algún punto de redes de descarga rápida bilateral. Tales redes incluyen estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluyen la totalidad del córtex. Aunque en crisis aisladas el comienzo puede aparecer focalizado, la localización y lateralización no son consistentes de una crisis a otra. Las crisis generalizadas pueden ser asimétricas (11).

### **Crisis epilépticas focales**

Tienen su origen en redes limitadas a un hemisferio. La localización puede ser más o menos amplia. Las crisis focales pueden iniciarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis, el comienzo ictal es consistente entre una crisis y otra, con patrones preferenciales de propagación que pueden afectar al hemisferio contralateral (11).

### **Clasificación**

- Epilepsias de causa genética: son epilepsias como consecuencia directa de una alteración genética conocida o presumida en las cuales las crisis epilépticas son los síntomas principales del trastorno. El conocimiento de la contribución genética puede derivar de estudios geneticomoleculares específicos que hayan sido correctamente replicados y que tengan un

test diagnóstico (p. ej., síndrome de Dravet) o de estudios de familias apropiadamente diseñados que muestren el papel central del componente genético (11).

- Epilepsias de causa estructural/metabólica: se producen como consecuencia de alteraciones estructurales o metabólicas que, en estudios apropiadamente designados, se ha demostrado que están asociadas a un incremento sustancial del riesgo de padecer epilepsia (11).
- Epilepsias de causa desconocida: designaría aquellas epilepsias en las que la naturaleza de la causa subyacente era hasta ahora desconocida (11).
- Síndromes electroclínicos: complejo de hallazgos clínicos, signos y síntomas que, en su conjunto, definen una alteración clínica específica y reconocible. El concepto debe restringirse a un grupo de entidades clínicas que son realmente identificadas por una agrupación de características clínicas (11).
- Constelaciones epilépticas: se trata de un número de entidades que no se consideran como síndromes electroclínicos en sentido estricto, pero que presentan características clínicas distintivas basándose en lesiones específicas u otras causas. Podrían tener implicaciones en el tratamiento, sobre todo quirúrgico. Se incluirían la epilepsia del lóbulo temporal mesial (con esclerosis de hipocampo), el hamartoma hipotalámico con crisis gelásticas, epilepsia con hemiconvulsión y hemiplejía y el síndrome de Rasmussen (11).
- Encefalopatías epilépticas: son aquellos trastornos en los que la actividad epiléptica por sí misma puede contribuir a que se produzcan severas alteraciones cognitivas y de comportamiento más allá de lo que cabría esperar de la patología subyacente sola (p. ej., malformación cortical), y que pueden empeorar a lo largo del tiempo (11).

- Epilepsia refractaria: tiene lugar cuando no se ha conseguido una evolución libre de crisis después de haber tomado dos fármacos antiepilépticos, en monoterapia o asociados, siempre que sean apropiados al tipo de epilepsia, administrados de forma adecuada y no retirados por intolerancia. Se denomina evolución libre de crisis a la ausencia de cualquier tipo de crisis durante un periodo mínimo superior a tres veces el tiempo entre crisis en el año previo al tratamiento o bien durante un año (11).

## **Diagnóstico**

Los métodos diagnósticos son las pruebas complementarias que pueden contribuir a facilitar el diagnóstico diferencial en epilepsia, identificar las posibles causas etiológicas, los Efectos Adversos de los Fármacos Anti Epilépticos o alguna morbilidad asociada.

Las fundamentales son las siguientes y su extensión depende de cada caso particular:

- Análisis general en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Electrocardiograma (ECG)
- Test genéticos
- Estudios EEG/Vídeo EEG
- Neuroimagen craneal
- Test neuropsicológicos (12).

## **Tratamiento**

El tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas (CE) y de la epilepsia se fundamenta en los principios farmacológicos que engloban los mecanismos de acción y farmacocinética de los fármacos antiepilépticos (FAE) y las interacciones entre ellos.

Constituyen la base teórica de la elección de los FAE adecuados, según el tipo de CE, Síndromes epilépticos, características demográficas y comorbilidad de los pacientes (12).

## **Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos**

Independientemente de la etiología concreta, la epileptogénesis tiene siempre tres elementos comunes: 1) la capacidad de determinadas neuronas de experimentar cambios paroxísticos de despolarización (*paroxysmal depolarization shifts*, PDS); 2) la disminución del tono inhibitorio gabérgico, que ocasiona una desinhibición; y 3) el incremento del tono excitador glutamérgico (13).

En el inicio de la descarga paroxística intervienen los canales de sodio dependientes de voltaje y los receptores glutamérgicos NMDA y kainato. La descarga se sincroniza y se mantiene gracias a los canales de calcio dependientes de voltaje y a los receptores glutamérgicos NMDA, AMPA y kainato. Y dicha descarga se propaga y amplifica hasta ocasionar la crisis epiléptica o se detiene y no tiene repercusión clínica, en este caso, gracias a la intervención de los canales de potasio dependientes de voltaje y de los receptores gabérgicos GABA-A y GABA-B (13).

Con esas premisas, los FAE tienen como mecanismo de acción: 1) la inhibición o bloqueo de los canales de sodio; 2) la inhibición o bloqueo de los canales de calcio; 3) la inhibición de los receptores glutamérgicos NMDA, AMPA y kainato; 4) la potenciación de los canales de potasio; y 5) la potenciación de los receptores gabérgicos GABA-A y GABA-B, a los cuales se ha incorporado un nuevo mecanismo con el levetiracetam, que actúa sobre la proteína de la membrana de las vesículas sinápticas SV2A, favoreciendo la liberación de los neurotransmisores que están en su interior (Cuadro II.) (13).

Cuadro II. Mecanismo de acción de los principales fármacos antiepilépticos

Mecanismo de acción	FAE de 1.ª generación	FAE de 2.ª generación	FAE de 3.ª generación
Inhibición del canal de sodio	<b>CBZ, PHT,</b> (ESM, VPA, BZD, PB)	<b>LTG, OXC,</b> TPM, ZNS, (GBP, FBM)	<b>RFM, LCM, ESL</b>
Inhibición de canales de calcio L	CBZ	TPM, FBM	
Inhibición de canales de calcio N y P/Q	(BZD, PB, PHT)	<b>GBP, PGB,</b> LTG, OXC, ZNS, (LEV)	
Inhibición de canales de calcio T talámicos	<b>ESM,</b> (VPA)	<b>ZNS</b>	
Activación de canales de potasio	(CBZ, ESM)	OXC, TPM	<b>RTG</b>
Facilitación gabérgica	<b>BZD, PB,</b> VPA, (PHT)	<b>VGB, TGB,</b> GBP, FBM, TPM, (LEV, ZNS)	<b>Estiripentol</b>
Inhibición glutamérgica	PB, CBZ, VPA, (PHT)	TPM, FBM, LTG, GBP, OXC, PGB, VGB, (LEV)	Perampanel
Fijación a SV2A		<b>LEV</b>	<b>Brivaracetam</b>

Guía Sociedad Española de Neurología. Epilepsia. 2012.

### Monitorización de los niveles plasmáticos De los fármacos antiepilépticos

Los niveles plasmáticos de los FAE intentan establecer un rango farmacológico con carácter numérico/estadístico donde es más probable que exista un mayor control de las crisis y un menor riesgo de toxicidad. El razonamiento de la monitorización de los niveles plasmáticos parte de la idea de que la respuesta clínica al tratamiento farmacológico estaría mejor correlacionada con la concentración plasmática del FAE que con la propia dosis. No obstante, y lejos de la realidad, cuando evaluamos a un paciente de forma particular, los niveles plasmáticos establecidos para un FAE no necesariamente representan el rango más óptimo para este paciente. En este sentido, es importante separar dos conceptos:

*Rango farmacológico de referencia (niveles plasmáticos):* rango de concentración del FAE definido en el laboratorio que especifica tanto el límite inferior, por debajo del cual es improbable que observemos una respuesta clínica, como el límite superior, por encima del cual es muy probable que el paciente presente toxicidad. Los rangos de los niveles plasmáticos se basan en estudios de grupos concretos de pacientes o controles y no necesariamente representan la respuesta individual. Debido a que existe una gran variabilidad entre las personas y a que los estudios que intentan determinar los rangos para los FAE son limitados, muchos pacientes presentan una respuesta clínica positiva o toxicidad fuera de estos márgenes. No están mejor controlados los pacientes cuyo tratamiento se valora en función de los niveles plasmáticos. De igual forma, la determinación rutinaria de los niveles plasmáticos no se correlaciona necesariamente con un menor riesgo de efectos secundarios. Para la mayoría de nuevos FAE, se desconocen los niveles plasmáticos.

*Rango terapéutico (nivel terapéutico):* es el que se correlaciona con el control absoluto de las CE y sin EA, independientemente de los niveles plasmáticos. Este rango es personal para cada paciente. Para determinarlo, sería necesario realizar niveles plasmáticos seriados a lo largo del tiempo y observar en qué concentraciones plasmáticas se sitúa el FAE cuando el paciente se encuentra controlado y sin EA (13).

### **Momento adecuado de la determinación de los niveles plasmáticos**

Cuando se alcanza el equilibrio estable del metabolismo del FAE, que generalmente ocurre después de haber transcurrido 4-5 semividas del inicio del tratamiento o del cambio de dosis. Por ejemplo, en el caso de iniciar tratamiento con VPA, que tiene una semivida de 11-20 horas, habría que esperar alrededor de 4-5 días para tener unos niveles representativos (Cuadro III y IV) (13).

Cuadro III. Principales efectos adversos de los fármacos antiepilépticos

	<b>EA relacionados con la farmacología del FAE. Dosis relacionadas</b>	<b>EA idiosincrásicos. No dosis relacionadas</b>
<b>BZD</b>	Sedación. Cognitivos. Depresión respiratoria (i.v.)	
<b>CBZ</b>	Exantema. Diploplá. Ataxia. Leucopenia. Hiponatremia. Aumento de peso	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia aplásica. Hepatotoxicidad. S. Hipersensibilidad. Pancreatitis
<b>ESM</b>	Hipo. Alteraciones gastrointestinales Alteraciones visuales	Agranulocitosis. Stevens-Johnson Anemia aplásica. S. Hipersensibilidad
<b>Barbitúricos</b>	Sedación. Hiperactividad con dosis bajas. Depresión respiratoria (i.v.)	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia megaloblástica. Hepatotoxicidad. S. Hipersensibilidad
<b>PHT</b>	Alteraciones cosméticas (hiperplasia gingival, hirsutismo). Exantema. Ataxia. Cognitivas. Depresión cardiorrespiratoria (i.v.)	Agranulocitosis. Stevens-Johnson. Anemia aplásica. Hepatotoxicidad, S. Hipersensibilidad
<b>VPA</b>	Alteraciones gastrointestinales. Aumento de peso. Alteraciones endocrinas. Temblor. Alopecia. Trombocitopenia. Hiperamonemia. Cognitivos	Stevens-Johnson. S. Hipersensibilidad. Hepatotoxicidad. Pancreatitis
<b>FBM</b>	Insomnio. Pérdida de peso	Anemia aplásica. Agranulocitosis. Hepatotoxicidad. Stevens-Johnson. S. Hipersensibilidad
<b>GBP</b>	Hiperactividad. Cansancio. Aumento de peso. Agresividad	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad
<b>LEV</b>	Somnolencia. Vértigo. Cefalea. Anorexia. Irritabilidad. Alteraciones afectivas*. Psicosis*	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
<b>LTG</b>	Exantema. Ataxia. Vértigo. Diploplá. Cefalea. Alteraciones del sueño	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad. Pancreatitis. Anemia aplásica. S. Hipersensibilidad
<b>OXC</b>	Somnolencia. Exantemas. Vértigo. Diploplá. Cefalea. Ataxia. Alteraciones gastrointestinales. Hiponatremia	Neutropenia. Hepatotoxicidad. S. Hipersensibilidad
<b>PGB</b>	Somnolencia. Cansancio. Aumento de peso	Edemas periféricos
<b>TPM</b>	Somnolencia. Fatiga. Anorexia. Pérdida de peso. Parestesias. Cognitivos. Disfasia. Nefrolitiasis. Hipohidrosis. Psicosis*. Glaucoma de ángulo cerrado*	Stevens-Johnson. Hepatotoxicidad. Pancreatitis



	<b>EA relacionados con la farmacología del FAE. Dosis relacionadas</b>	<b>EA idiosincrásicos. No dosis relacionadas</b>
<b>TGB</b>	Vértigo. Nerviosismo. Dolor abdominal. Somnolencia. Cefaleas. Alteraciones afectivas*. Psicosis*	Stevens-Johnson
<b>VGB</b>	Alteraciones de la conducta (irritabilidad, insomnio, hiperactividad). Aumento de peso. Psicosis*. Alteraciones afectivas*. Reducción periférica del campo visual*	Hepatotoxicidad. Pancreatitis
<b>ZNS</b>	Somnolencia. Fatiga. Pérdida de peso. Cognitivas. Nefrolitiasis. Hipohidrosis. Exantema. Parestesias. Psicosis*. Alteraciones afectivas*	Stevens-Johnson
<b>ESL</b>	Cefalea. Somnolencia. Mareo. Náuseas. Diploplá, ataxia. Exantema. Hiponatremia	
<b>LCM</b>	Mareos. Somnolencia. Cefalea. Gastrointestinales. Diploplá. Ataxia. Temblor. Nistagmo. Alteraciones afectivas*	
<b>RTG</b>	Somnolencia. Mareo. Fatiga. Confusión. Disartria. Visión borrosa. Exantema	Retención de orina. Infecciones de vías urinarias. Hematuria
<b>RFM</b>	Somnolencia. Vómitos. Anorexia. Fatiga	S. Hipersensibilidad

Guía Sociedad Española de Neurología. Epilepsia. 2012.

Cuadro IV. Efectos adversos de los fármacos antiepilépticos que aconsejan su retirada

<b>Cifras alarma</b>	<b>FAE más implicados</b>
Leucopenia < 2.000 mm	CBZ
Neutropenia < 1.000 mm	CBZ
Trombopenia < 100.000 mm	VPA
Hiponatremia sintomática	CBZ, OXC, ESL
Hepatitis tóxica. Triple valor normal ez. hepáticos	FAE inductores enzimáticos
Hipometabolismo óseo (Vit. D; Ca; FA)	FAE inductores enzimáticos

Guía Sociedad Española de Neurología. Epilepsia. 2012.

## VALPROATO

Desde su comercialización como fármaco antiepiléptico en Francia hace 45 años, el valproato se ha establecido mundialmente como uno de los antiepilépticos más extensamente usado para el tratamiento tanto de la epilepsia generalizada como de las crisis en adultos y en niños. El amplio espectro de la eficacia antiepiléptica de valproato se refleja en modelos preclínicos in vivo e in vitro, incluyendo una variedad de modelos animales de crisis o epilepsia (14).

El valproato fue sintetizado por primera vez en 1882 por Burton pero no se utilizó en clínica hasta que en 1962, Pierre Eymard descubrió por casualidad su actividad anticonvulsionante en el laboratorio de G. Carraz, tal como publicaron Meunier y col. Por aquel entonces, el valproato se usaba como vehículo para disolver el ingrediente activo en pruebas sobre la actividad anticonvulsionante de nuevos compuestos. Los positivos resultados, independientes del fármaco y la dosis probada, condujeron a probar el propio valproato y a confirmar que era efectivo contra las crisis inducidas por fármacos. Los primeros ensayos clínicos con la sal de valproato sódico fueron publicados en 1965 por Carraz y col; y se comercializó por primera vez en Francia en 1967 (14).

No hay un único mecanismo de acción de valproato que sea en su totalidad el causante de los numerosos efectos del fármaco sobre el tejido neuronal y su amplia actividad clínica en epilepsia y otras enfermedades cerebrales. En vistas de la diversidad molecular y los eventos celulares que subyacen en los diferentes tipos de crisis, la combinación de diversos mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos en un solo fármaco podría explicar la extensa eficacia antiepiléptica de valproato. Además, actuando sobre diversas dianas regionales que se cree que están implicadas en la generación y la propagación de las crisis, valproato puede antagonizar la actividad epiléptica en diversos niveles de su organización (14).

Los efectos terapéuticos del valproato se relacionan con su acción sobre los sistemas de monoaminas y con la señalización intracelular. Un ejemplo es el efecto sobre el ciclo de los fosfoinositoles, a través de la inhibición de la proteína cinasa C y la inhibición de la enzima glicógeno sintetasa 3-B. Se ha demostrado de igual forma que el valproato disminuye la síntesis de dopamina durante el episodio agudo de manía con un incremento compensatorio de la densidad del receptor D2 (14).

El valproato disminuye la liberación de glutamato, el neurotransmisor excitatorio principal, así como tiene acciones sobre el receptor de glutamato NMDA. El valproato potencia los efectos del neurotransmisor inhibitorio GABA al incrementar su síntesis e inhibir su metabolismo. Así mismo el Valproato disminuye la descarboxilasa de histidina, un regulador negativo de la expresión genética, lo que puede explicar parcialmente su efecto sobre el aumento de la síntesis de GABA y su efecto teratogénico (14).

El perfil de efectos adversos del valproato difiere del resto de los anticonvulsivantes (Cuadro V).

Cuadro V. Efectos adversos de Valproato

Sistema	Efectos Secundarios
Gastrointestinal	Nausea, diarrea, irritación gástrica, disfunción hepática, pancreatitis
Hematológico	Anemia, Leucopenia, Trombocitopenia
Neurológico	Ataxia, confusión, síntomas extrapiramidales, tremor, sedación
Reproductivo	Síndrome de Ovario Poliquístico, teratogénesis con defectos del cierre de tubo neural, exposición intrauterina con disminución de coeficiente intelectual.
Diversos	Letargia, edema periférico, rash, Síndrome de Stevens Johnson, pérdida de cabello, aumento de peso.

Farmacología básica del valproato Revisión tras 35 años de uso clínico para el tratamiento de la epilepsia. RET, Revista de Toxicomanías. Nº. 47 – 2006

Los efectos adversos más frecuentes asociados con el Valproato son los síntomas gastrointestinales, la sedación y el tremor. Estos efectos normalmente son leves y se incrementan con dosis altas (14).

También se puede presentar elevación de transaminasas hepáticas y de la enzima deshidrogenasa láctica, al principio del tratamiento. Normalmente dichos efectos secundarios son leves y no requieren más que vigilancia, la hepatotoxicidad severa tiene una incidencia de 1 en 20,000 (14).

Dentro de otros efectos secundarios, se encuentran la trombocitopenia, leucopenia, anemia macrocítica que pueden tener un curso variable, de forma transitoria, recurrente o persistente. La mayoría de ellos son reversibles al disminuir la dosis de valproato (14).

#### **Incremento de peso por valproato**

El incremento de peso con valproato es común. En un ensayo clínico controlado a 47 semanas, el 17.9% de los pacientes con valproato presentó un incremento de por lo menos 7% de su peso basal. No obstante, en el análisis estadístico (Last Observation Carried forward), se pudo haber subestimado la ganancia de peso. Así mismo en estudios que compararon el aumento de peso con el uso de valproato solo vs la combinación de valproato con algún antipsicótico de segunda generación, se observó que el incremento de peso es mayor cuando se da el tratamiento de forma combinada (15).

#### **Mecanismos del incremento de peso por valproato**

Dentro de los mecanismos para el incremento de peso se ha descrito la probable correlación con los elevados niveles de ácidos grasos libres (AGL) Al realizar la comparación entre sujetos tratados con valproato y sujetos obesos sin valproato, los niveles de estos AGL son similares en ambos grupos,

sin embargo los pacientes obesos presentaron la tendencia a tener niveles más elevados de los AGL, lo que puede estar en relación con la disponibilidad incrementada de los mismos y que pueda existir una competencia entre los AGL con el Valproato en la unión a la albumina, lo que conlleve a un incremento en la secreción de insulina que a su vez pudiera generar el incremento en el apetito y resultar por lo tanto en el aumento de peso reportado con el valproato (15).

### **Efectos Metabólicos por valproato**

Resulta incierto hasta la actualidad si es que el valproato puede ocasionar efectos adversos asociados con el Síndrome Metabólico. En dos estudios se observó de forma más común la presencia de resistencia a la insulina y/o dislipidemias en pacientes con epilepsia tratados con valproato que con otros anticonvulsivantes.

Sin embargo en estudios realizados comparando antipsicóticos de segunda generación vs. Valproato no han logrado demostrar evidencia alguna de problemas metabólicos y aumento de peso (15).

### **Mecanismos de los efectos metabólicos por valproato**

Aunque la ganancia de peso es un efecto secundario común del tratamiento con valproato, originalmente ésta se relacionó con la presencia de hiperinsulinemia y síndrome de ovario poliquístico en mujeres con epilepsia, sin embargo los niveles elevados de insulina se han reportado también en sujetos sanos que participan en protocolos consumiendo valproato. Fue recientemente reportado que el valproato puede inhibir el metabolismo de la insulina en el hígado, lo que puede resultar en incremento de las concentraciones séricas de insulina en la circulación periférica. Sin embargo se ha sugerido también que el valproato puede inducir la secreción de insulina directamente desde las células beta del páncreas. No obstante, esta secreción podría ser independiente del aumento de peso. Se ha llegado a considerar que el aumento de la secreción de insulina puede

preceder el incremento de peso y a su vez este incremento puede generar la obesidad abdominal y la llamada dislipidemia aterogénica, que consiste en la disminución de lipoproteínas de alta densidad, la elevación de la presión sanguínea y la resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa. Esto se ha presentado principalmente en mujeres con obesidad y epilepsia tratadas con valproato (15).

En un estudio realizado con el objetivo de evaluar si la hiperinsulinemia asociada al valproato se relacionaba con otros cambios metabólicos y con el aumento de peso, con otros efectos adversos del valproato y con el síndrome metabólico, se analizaron 50% de sujetos con monoterapia con valproato y 45% de sujetos controles sanos. Se encontró que los pacientes tratados con valproato tenían niveles de insulina circulante más elevados en relación con el índice de masa corporal, niveles de ácido úrico y triglicéridos más elevados y menores concentraciones de lipoproteínas de alta densidad. No se encontró diferencia significativa en la frecuencia de síndrome metabólico entre los sujetos tratados con valproato vs. el grupo control. Se concluyó que los niveles elevados de insulina no son una consecuencia de la obesidad. Esta hiperinsulinemia si se relacionó con cambios desfavorables en perfil de lípidos, hiperuricemia y temblor (16).

Dentro de los mecanismos que se proponen como subyacentes para la hiperinsulinemia asociada al valproato se menciona el que el valproato puede inducir la producción de insulina por las células beta resultando en niveles de insulina más elevados. Por otro lado el valproato puede interferir en el metabolismo hepático de la insulina lo que puede generar concentraciones séricas de insulina elevadas que favorezca el incremento de peso (16).

Otras teorías implican que los niveles más altos de ácido úrico han sido reportados con el uso de valproato en comparación con otros medicamentos inductores hepáticos. En general la hiperuricemia ocurre frecuentemente en sujetos con obesidad, resistencia a la insulina o dislipidemia debido a que la insulina estimula la reabsorción de sodio y ácido úrico en los túbulos proximales.

Remarcando que el papel del ácido úrico como un mediador de la hipertensión y de la enfermedad renal es incierto, se le han atribuido efectos antioxidantes pero por otro lado, se ha demostrado que la alteración que ocasiona en el funcionamiento endotelial puede predecir el futuro desarrollo de hipertensión (16).

Se ha descrito también, la asociación de una actividad simpática incrementada en pacientes tratados con valproato que se manifiesta en forma de tremor, que es uno de los efectos secundarios más comunes y que se asocia con niveles más elevados de insulina sérica en comparación con las personas tratadas con valproato que no experimentan tremor, sugiriendo que el tremor puede ser debido al incremento de la actividad simpática por la elevación sérica de insulina que también es un factor de riesgo conocido para el incremento de la presión arterial (16).

### **Osteoporosis**

El uso crónico de algunos anticonvulsivantes ha sido asociado con la disminución de la densidad mineral ósea, esto puede incrementar el riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas, particularmente en aquellos con una deficiencia en la ingesta diaria de vitamina D o falta de exposición al sol, aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico de este evento adverso (17).

### **Síndrome de Ovario Poliquístico**

La asociación de valproato con Síndrome de Ovario Poliquístico ha generado controversia. Las descripciones se han realizado principalmente en mujeres con trastorno bipolar, quienes tienen un riesgo mayor para el desarrollo de dicho síndrome y que parece verse incrementado por el uso de valproato. En un estudio retrospectivo de mujeres con trastorno bipolar el incremento de la incidencia de Síndrome de Ovario Poliquístico con valproato fue significativamente mayor (10.5% vs 1.4%) vs. otros medicamentos, e incluso algunos casos en donde se retiró el valproato reportaron

resolución del síndrome. Ante esta posibilidad las guías de tratamiento NICE han recomendado el evitar utilizar valproato para mujeres con trastorno bipolar menores de 18 años (18).

### Alteraciones endocrinológicas

Dentro de las alteraciones endocrinas se han descrito niveles elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) en aquellos sujetos tratados con valproato, aunque esta información ha sido controversial, se considera que la obesidad generada por el valproato puede interferir en la secreción, metabolismo y retroalimentación de la misma hormona a través de sus propiedades gabaérgicas al igual que en la población general que presenta obesidad y se observa una elevación de esta hormona (19).

La dosis y los niveles plasmáticos óptimos de Valproato se mencionan en los cuadros VI y VII respectivamente.

Cuadro VI. Dosis de Valproato

FAE	Dosis de inicio	Ritmo de escalada	Dosis de mantenimiento	N.º tomas/día
VPA	Niños: 10 mg/kg/día Adultos: 500 mg/día	Niños: 10 mg/kg/día cada 3-4 días Adultos: 250-500 mg/día/semana	Niños: habitual: 20-30 mg/kg/día, máximo 60 mg/kg/día Adultos: 1.000-3.000 mg/día	2-3  1-2 (crono)

Guía Sociedad Española de Neurología. Epilepsia. 2012.

Cuadro VII. Niveles plasmáticos óptimos de Valproato

FAE	Niveles plasmáticos (mg/l)
Ácido valproico	50-100

Guía Sociedad Española de Neurología. Epilepsia. 2012.



## SINDROME METABOLICO

El síndrome metabólico es una asociación de múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y se observa que en la mayoría de los pacientes se encuentra asociado a la resistencia insulínica. Entre los factores que componen este síndrome destacan la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, la hiperglucemia, niveles bajos de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) e hipertrigliceridemia. La importancia clínica del síndrome metabólico radica en su relación con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes, pues la mortalidad aumenta 2-4 veces respecto a los sujetos que no lo sufren. Su prevalencia en la población general se estima en torno al 24%; no se ha encontrado diferencias por sexos y la prevalencia aumenta con la edad y en la etnia hispana (20, 21, 22).

Aunque en la actualidad no existe una definición universalmente aceptada del síndrome metabólico, diferentes grupos de expertos, en un intento de definir esta entidad clínica, han propuesto diferentes criterios diagnósticos, de los que los más aceptados son los de la Organización Mundial de la Salud, el European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR), el National Cholesterol Education Program (NCEPATPIII) y los recientemente consensuados por la Federación Internacional de Diabetes (Cuadros VIII, IX y X) (23, 24).

Cuadro IX. Criterios de síndrome metabólico según NCEP-ATPIII

<p><b>Obesidad abdominal (perímetro abdominal en varones &gt; 102 cm y en mujeres &gt; 88 cm)</b> <b>Hipertrigliceridemia &gt;150 mg/dl</b> <b>cHDL bajo (varones, &lt; 40 mg/dl y mujeres, &lt; 50 mg/dl)</b> <b>Presión arterial &gt;130/85 mmHg</b> <b>Glucemia basal &gt; 110 mg/dl</b></p>
---

Diagnóstico: 3 o más criterios que se mencionan. Sánchez T, Touriño R, Hernández J. Alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos: una revisión de la literatura. Psia Biol. 2006;13(4):127-35.

Cuadro VIII. Criterios de síndrome metabólico según OMS

Criterios mayores	Intolerancia oral a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2 y/o resistencia a la insulina
Criterios menores	Presión arterial elevada (sistólica > 140 mmHg o diastólica > 90 mmHg) Hipertrigliceridemia > 150 mg cHDL < 35/39 mg/dl (varón/mujer) Obesidad abdominal (IMC > 30 y/o aumento del índice cintura/cadera > 0,90 en varones o 0,85 en mujeres) Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina nocturna > 20 µg/min o relación albúmina/creatinina > 30 mg/g)

Diagnóstico: 1 criterio mayor + 2 o más criterios menores. Sánchez T, Touriño R, Hernández J. Alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos: una revisión de la literatura. *Psic Biol.* 2006;13(4):127-35.

Cuadro X. Criterios de síndrome metabólico según IDF

Criterios mayores	Obesidad central definida como un índice cintura/cadera > 94 en varones o > 80 en mujeres de origen europeo. El punto de corte para otras etnias varía
Criterios menores	Presión arterial elevada (sistólica > 130 mmHg o diastólica > 85 mmHg) y/o en tratamiento Hipertrigliceridemia > 150 mg y/o en tratamiento cHDL < 40/50 mg/dl (varón/mujer) y/o en tratamiento Glucemia plasmática basal > 110 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tipo 2 y/o tratamiento para la diabetes

Diagnóstico: 1 criterio mayor + 2 o más criterios menores. Sánchez T, Touriño R, Hernández J. Alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos: una revisión de la literatura. *Psic Biol.* 2006;13(4):127-35.

## Comorbilidades del síndrome metabólico

- Enfermedad de Alzheimer
- Fibrilación auricular
- Calvicie
- Cáncer
  - De mama
  - Colorrectal (hombres)
  - Endometrio
  - Páncreas
  - Tiroides
- Riesgo Cardiovascular
- Síndrome de fatiga crónica
- Enfermedad renal crónica
- Deterioro cognitivo
- Enfermedad arterial coronaria
- Depresión
- Disfunción eréctil
- Diabetes gestacional
- Gota
- Hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico
- Cálculos renales
- Hígado graso no alcohólico
- Enfermedad arterial periférica
- Psoriasis
- Apnea del sueño (25, 26, 27).

## SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina se define como una disminución de la sensibilidad celular a la insulina y varía según el tipo de célula, órgano, y la ruta metabólica particular (28).

Cuadro XI. Efectos de la insulina en los tejidos

	Músculo esquelético	Tejido adiposo	Hígado
Glucosa			
↑ Captación y transporte	Sí	Sí	Sí
↑ Glucólisis	Sí	Sí	Sí
↑ Glucogenogénesis	Sí	No	Sí
↓ Gluconeogénesis	No	No	Sí
Grasas			
↑ Lipogénesis	No	Sí	Sí
↓ Lipólisis	No	Sí	No
Proteínas			
↑ Captación y transporte de aminoácidos	Sí	No	Sí
↑ Síntesis proteica	Sí	No	Sí
↓ Catabolismo proteico	Sí	No	Sí

Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes: Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002;119(12):458-63

La resistencia a la insulina es la manifestación clínica más común asociada con el síndrome metabólico y es considerada por muchos investigadores como la causa subyacente de esta condición, aunque forma parte de otro número importante de condiciones (Cuadro XII) (28).



Cuadro XII. Enfermedades y otras condiciones asociadas con resistencia a la insulina

- 
- Síndrome metabólico
  - Síndrome X microvascular
  - Síndrome de ovarios poliquísticos
  - Hipertensión arterial
  - Embarazo
  - Obesidad central
  - Acantosis nigricans
  - Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2
  - Hiperkortisolismo
  - Cirrosis hepática.
  - Insuficiencia renal aguda
  - Leuprechaunismo
  - Diabetes lipoatrófica
  - Síndrome de Rabson-Mendenhall
  - Otros
- 



Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico  
Rev Mex Cardiol 1999; 10 (1): 3-19.

**Anormalidades asociadas con resistencia a la insulina**





Algún grado de intolerancia a la glucosa

-  Glucosa alterada en ayunas
-  Intolerancia a la glucosa



Metabolismo anormal de ácido úrico

-  ↑ La concentración plasmática de ácido úrico
-  ↓ Aclaramiento renal del ácido úrico

Dislipidemia

-  ↑ Triglicéridos
-  ↓ Lipoproteína de alta densidad colesterol HDL
-  ↓ Diámetro de partícula de lipoproteínas de baja densidad
-  ↑ Lipemia postprandial

Cambios hemodinámicos

-  ↑ Actividad del sistema nervioso simpático
-  ↑ Retención de sodio renal

- ↑ De la presión arterial (50% de los pacientes con hipertensión tienen resistencia a la insulina)

#### Los cambios hemostáticos

- ↑ inhibidor del activador del plasminógeno-1
- ↑ El fibrinógeno

#### Disfunción endotelial

- ↑ Adhesión de células mononucleares
- ↑ concentración en el plasma de las moléculas de adhesión celular
- ↑ La concentración asimétrica plasmática de arginina dimetil
- ↓ Vasodilatación dependiente del endotelio

#### Trastornos reproductivos

- El síndrome de ovario poliquístico
- Bajo nivel de testosterona en los hombres (35).

### **Modelo homeostático con datos basales (*HOMA: Homeostasis model assessment*)**

Fue desarrollado por el grupo de Turner en la primera mitad de los años 80. Su base metodológica es un modelo matemático desarrollado a partir de datos conocidos en humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glicemia y la insulinemia (homeostasis). Este modelo se basa en que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora. Un complejo desarrollo matemático lleva al aspecto metodológico más importante de esta técnica: una determinada combinación de insulinorresistencia y defecto secretor de insulina se corresponde con una combinación única de glicemia e insulinemia, con lo que a partir de una muestra simultánea para glucosa e insulina plasmáticas se pueden estimar la resistencia a la insulina (HOMA-R) y la capacidad secretora del individuo (29).

Como es obvio, su gran sencillez (una extracción basal) es su ventaja más importante. Además, para calcular el índice de resistencia se pueden utilizar fórmulas relativamente sencillas derivadas de la original más compleja (p. ej.  $\text{insulinemia (mU/mL)} \times \text{glicemia (mmol/L)} / 22,5$ ). Sus resultados guardan una buena correlación con los del clamp, tanto en pacientes normotolerantes, como en diabéticos tipo 2 de edades y grados de obesidad diferentes. Además, ha demostrado capacidad predictiva en cuanto al desarrollo futuro de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en estudios prospectivos. Todo ello hace que sea un buen método para estudios epidemiológicos amplios (30).

Como inconveniente, es un método menos reproducible que los más complejos, alcanzando su variación intraindividual niveles del 30% debido a la pulsatilidad de la secreción de insulina y a la influencia del estrés o el ejercicio sobre la misma. A este respecto, aproximaciones determinando la media de tres muestras en 15 minutos no han mejorado mucho los resultados. Otro punto en contra es que refleja fundamentalmente la resistencia a nivel hepático que es la que predomina en ayunas y no la muscular (30).

Esto es perfectamente compatible con tener una buena correlación con la insulinorresistencia global determinada por el clamp, ya que habitualmente la resistencia hepática forma una importante parte del total; sin embargo, este aspecto se debe tener en cuenta, dado que la fisiopatología de la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 es heterogénea y el grado de participación de la resistencia hepática a la insulina no es el mismo en todos los individuos y situaciones. Por último, los resultados entre los diferentes centros no son comparables por no estar estandarizado el ensayo de la insulina (31).

## **Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular**

Los datos epidemiológicos disponibles en la actualidad sugieren que la RI es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. La relación entre RI y aterogénesis implica diferentes mecanismos combinados, tales como efecto sobre los lípidos, elevación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), incremento del fibrinógeno, disfunción endotelial, aumento del tono vascular, entre otros (32).

## **Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2**

En la DM tipo 2 coexisten habitualmente dos defectos fisiopatológicos básicos de secuencia temporal variable (uno antes que el otro): defecto en la secreción de insulina y resistencia a la acción de la hormona (RI) en tejidos diana. Uno y otro están condicionados por la interacción entre genes aún mal definidos (predisposición poligénica) y factores ambientales ligados, generalmente, al estilo de vida individual y colectiva: nutrición inadecuada (excesivo aporte energético, errores en la composición cualitativa de la dieta) y escasa actividad física (32).

## **Resistencia a la insulina y dislipemias**

En la RI, las anormalidades lipídicas más comunes son: *a)* aumento de los valores de VLDL-TG y de su composición cualitativa (tamaño de partículas, cociente colesterol/triglicéridos); *b)* aumento de los valores de VLDL-apo B; *c)* descenso de las concentraciones de HDL; *d)* elevación de los ácidos grasos libres o no esterificados (AGNE); *e)* aumento de la lipemia posprandial, y *f)* presencia de partículas «pequeñas y densas» de LDL. Estas alteraciones en el perfil lipídico por RI agravan esta situación, particularmente porque las concentraciones elevadas de AGNE disminuyen la captación de glucosa por el músculo esquelético y aumentan el depósito intracelular (p. ej., músculo, islotes de Langerhans) de TG, lo que empeora la situación de RI (lipotoxicidad). Este efecto lipotóxico de la RI



puede darse incluso en ausencia de intolerancia a la glucosa (efecto tóxico celular de la hiperglucemia crónica) (33).

### **Resistencia a la insulina e hipertensión arterial**

Numerosos datos actuales sugieren que la RI y su indicador, la hiperinsulinemia, pueden contribuir a la patogénesis de la HTA. Sin embargo, las relaciones RI-HTA son complejas y varían según numerosos factores<sup>30,31</sup>, tales como el grupo étnico. Por otro lado, dista de estar universalmente demostrado que en la HTA, situación poligénica y de etiología multifactorial, la RI contribuya sustancialmente a su patogenia (33).

### **Resistencia a la insulina e inflamación**

En la actualidad está bien reconocido el papel de la RI en el proceso inflamatorio. Así, la inflamación crónica subclínica ha sido propuesta como parte del SRI<sup>36</sup>, lo que se apoya, entre otros argumentos, en la observación de que los reactantes de fase aguda suelen estar aumentados en la RI. Esta hipótesis implica a numerosas citocinas y factores de crecimiento (proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ], interleucina-6 y otros) en la fisiopatología de la RI y de la aterosclerosis (34).

### **Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico**

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) se asocia frecuentemente con RI y se considera que esta hormona es esencial en su patogénesis. Estudios recientes demuestran que el 31-35% de estas pacientes presentan intolerancia oral a la glucosa y del 7,5 al 10% presentan diabetes en la tercera década de la vida. Debido a que del 50 al 80% de las mujeres con SOP son obesas, la RI que presentan puede ser secundaria a la obesidad. La RI del SOP parece ser un proceso intrínseco del síndrome, cuya etiología está en la actualidad muy controvertida. La asociación de RI e hiperandrogenismo parece

tener un componente genético, como sugiere la observación de una elevada prevalencia de DM tipo 2 en los familiares de las pacientes afectadas de SOP (34).

Otros métodos para valorar la resistencia a la insulina se describen el cuadro XIII.

Cuadro XIII. Métodos para la valoración de resistencia a la insulina

<b>Basados en la exploración física</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Análisis del sobrepeso/obesidad</b></li></ul>
<b>Basados en datos basales</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Insulinemia basal</b></li><li>• <b>Cociente glicemia/insulinemia basal</b></li><li>• <b>Modelo homeostático-HOMA</b></li><li>• <b>Otros índices: FIRI, QUICKI, ISI</b></li></ul>
<b>Basados en estímulo oral (TTOG)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Insulinemia estimulada</b></li><li>• <b>Otros índices: Belfiore, Cederholm, Matsuda</b></li></ul>
<b>Basados en estímulos endovenosos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Técnicas de clamp</b><ul style="list-style-type: none"><li>– <b>Euglucémico hiperinsulinémico</b></li><li>– <b>Hiperoglucémico</b></li></ul></li><li>• <b>Minimal Model</b></li><li>• <b>Modelo homeostático-CIGMA</b></li><li>• <b>Test de tolerancia a la insulina</b></li></ul>

Pérez M, Montanya E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. AV DIABETOL 2001; 17: 179-186

## SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO

### Definición

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía de la etapa reproductiva, descrito como síndrome de Stein Leventhal en 1935. Debido a la variabilidad y a la complejidad de su fisiopatología se han hecho varios intentos para definir criterios para su diagnóstico, siendo el más utilizado el de Androgen Excess and PCOS Society donde se definieron sus características clínicas principales:

- Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico
- Disfunción ovulatoria y/o ovarios poliquísticos
- Exclusión de trastornos relacionados

En el consenso de Rotterdam en el año 2003 sobre los criterios para el diagnóstico del SOP, se considera al mismo como un síndrome de disfunción ovárica, siendo sus principales características el hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos morfológicamente. Sus manifestaciones clínicas incluyen: irregularidades menstruales, signos de hiperandrogenismo (acné y/o hirsutismo) y obesidad, presentando un aumento en la comorbilidad como obesidad y diabetes Mellitus tipo 2 (36).

Dado que existen otras enfermedades que comparten y/o coexisten con los elementos similares, el diagnóstico definitivo del SOP se realiza al quedar excluidas las enfermedades a diferenciar, para lo cual se pueden hacer principalmente estudio ultrasonográfico, y determinaciones séricas de marcadores de disfunción hipotálamo-hipofisaria, resistencia a la insulina, hiperplasia suprarrenal de aparición tardía, síndrome de Cushing, tumores de ovario o suprarrenales, tiroidopatías o hiperprolactinemia (36, 37).

## **Epidemiología**

La prevalencia del SOP en diferentes poblaciones es del 3% al 7% en mujeres en edad reproductiva, encontrándose en el 60-80% de mujeres con hiperandrogenismo, la prevalencia en México es reportada en un 6% (38).

## **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 hipotalámicas (GnRH) que provocaría la disfunción del eje hipotálamo-gonadal; 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; una tercera sugiere un síndrome de resistencia a la insulina y la cuarta, supone una interacción de las tres anteriores que aún no se ha demostrado (39).

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 (39).

En la primera hipótesis, conocida como la de LH o vía central, se considera el cuadro como producto de un trastorno del eje hipotálamohipófisis, 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 (39).


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 tecaes. Las células tecaes 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. 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 (40).

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. Se ha descrito el síndrome X cuando la resistencia a la insulina se asocia a diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión y arteriosclerosis. La insulina disminuye la liberación de las proteínas transportadoras de esteroides sexuales (SHBG) e incrementa la cantidad de andrógenos libres. In vitro se ha demostrado que la insulina induce producción de andrógenos por las células tecaes. 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. 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. 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 (40).

### **Cuadro clínico**

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el SOP son:

 Trastornos menstruales, siendo los más frecuentes:

- Amenorrea 60%
- Opsomenorrea 30-35%


 Datos de hiperandrogenismo:

- Hirsutismo 60%
- Acné 15%
- Alopecia 5%
- Virilización

Sin embargo hay reportes que entre un 4 a 20% de las pacientes con SOP pueden ser regulares o eumenorreicas (40).

### **Paraclínicos**

Aunque el diagnóstico de SOP es eminentemente clínico, existen algunas determinaciones que pueden afinarlo, siendo las pruebas de laboratorio más útiles las siguientes:

-  Niveles séricos de testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)

- Hormona folículo estimulante y hormona luteinizante
- Razón LH/FSH(>2)
- Glucemia e insulina
- Progesterona sérica (estudio de ovulación) (41)

El ultrasonido transvaginal en el SOP detecta ovarios poliquísticos en un 62-75% siendo la imagen compatible con la presencia de uno o los dos ovarios de 12 o más folículos (2-9mm), y/o un volumen ovárico mayor de 10cm<sup>3</sup> (41).

En pacientes con SOP se ha encontrado una mayor comorbilidad por:

- Sobrepeso y obesidad (50-75%)
- Síndrome metabólico (40-50%)
- Enfermedad cardiovascular
- Resistencia a la insulina (62-75%)
- Diabetes Mellitus tipo 2 (7.5-10%)
- Infertilidad
- Hiperplasia endometrial (36%)
- Síndrome metabólico
- Apnea del sueño (41).

### **Tratamiento**

El tratamiento farmacológico debe atender los problemas específicos que afectan a las pacientes con SOP, siendo los motivos de consulta: hirsutismo, acné, obesidad, trastorno menstrual y de la fertilidad (41).

### **Relación de 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 (42).

#### **Relación de síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico**

El aumento de peso observado en el tratamiento con VPA en mujeres predispuestas 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 (42).

El SOP tiene una prevalencia de 13-25 % en mujeres con epilepsia, mientras que en la población general tiene una prevalencia de 4-6% (43).

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. 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 (43).

Isojarvi y cols 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 (43).

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 ( $16.9 \pm 10.5$ ) que en el

grupo de CBZ ( $15.4 \pm 10.5$ ) y que en el grupo control ( $9.6 \pm 5.1$ ). 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 (43).

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 (43).

En 1998, Isojarvi y cols 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 (43).

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. 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 (43).

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 (43).

Murialdo y cols 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 (43).

El estudio realizado por Bilo y cols 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 (43).

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 (43).

Luef 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 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 (43).

La investigación realizada por Rasgon 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 (43).

La Dra. Morrell 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 (43).

El estudio retrospectivo de O`Donovan et al, 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 (44, 45).

La epilepsia es una enfermedad con una alta frecuencia dentro de la población general, su tratamiento debe individualizarse al tipo de crisis y a las características propias del paciente, tales como la edad, el género, y el deseo de embarazo en el caso de las mujeres.

El valproato es el fármaco antiepiléptico que tiene mayor cobertura a los diferentes tipos de pacientes y a sus crisis, sin embargo los efectos adversos tan importantes y en particular el incremento de peso, limitan el uso y el beneficio que podría obtenerse al utilizar este fármaco.

¿El desarrollo de sobrepeso y/o obesidad por incremento de peso asociado al consumo de valproato puede ocasionar síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico o síndrome de ovario poliquístico en los pacientes epilépticos de la consulta externa de neurología del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”?

#### IV. Hipótesis

---

---

El consumo de valproato produce como efecto adverso incremento de peso y secundario a este el desarrollo de sobrepeso u obesidad y en una forma más avanzada el desarrollo de síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico, eventos que no observaríamos en pacientes epilépticos con consumo de fármacos diferentes a valproato.



### General

Evaluar la presencia de obesidad o sobrepeso con el desarrollo de síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico en los pacientes epilépticos tratados con valproato vs pacientes con otro tratamiento antiepiléptico.

### Particulares

- Detectar la presencia de obesidad o sobrepeso en pacientes epilépticos que consuman valproato vs otros tratamientos antiepilépticos.
- Detectar síndrome de resistencia a la insulina en pacientes epilépticos que consuman valproato vs otros tratamientos antiepilépticos.
- Detectar síndrome metabólico en pacientes epilépticos que consuman valproato vs. otros tratamientos antiepilépticos.
- Detectar síndrome de ovario poliquístico en pacientes epilépticos que consuman valproato vs otros tratamientos antiepilépticos.
- Analizar la asociación entre sobrepeso y obesidad con los años de consumo, los niveles plasmáticos y la dosis administrada de valproato
- Analizar la asociación entre sobrepeso y obesidad y factores como el género, la edad de los pacientes y la ganancia de peso.

- Analizar la asociación de las complicaciones síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico con los años de consumo, los niveles plasmáticos y la dosis administrada de valproato.
  
- Analizar la asociación de las complicaciones síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico con factores como el género, la edad de los pacientes y la ganancia de peso.
  
- Analizar en una segunda fase del estudio el resultado de la intervención higienico-dietética y farmacológica en los pacientes epilépticos que resultaron con obesidad o sobrepeso, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y síndrome de ovario poliquístico

Actualmente existe controversia en los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de las alteraciones metabólicas en los pacientes que consumen valproato.

El desarrollo de sobrepeso u obesidad debería ser considerado como el principal mecanismo causante de las complicaciones metabólicas asociadas al consumo del valproato, ya que de esta deriva en primera instancia el síndrome de resistencia a la insulina y subsecuentemente el síndrome metabólico y el síndrome de ovario que poliquístico que van a representar las complicaciones más serias del consumo de este fármaco, esto debido a las implicaciones que tienen para el desarrollo de enfermedades más graves como la diabetes Mellitus, la aterogénesis, la infertilidad, entre muchas otras.

En el Hospital Regional Ignacio Zaragoza se cuentan con los recursos suficientes para estudiar estas variables y así poder establecer en un futuro, algún programa preventivo de las complicaciones en los pacientes que consumen este fármaco, ya que por la cobertura en los diferentes tipos de crisis epilépticas que tiene, no deja de ser una de las principales armas terapéuticas a emplearse.

### Diseño

Clínico, observacional, transversal, ambispectivo, comparativo y analítico.

### Grupos de estudio




Pacientes con epilepsia de la consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad, que estén consumiendo valproato y Pacientes que reciban otro tratamiento antiepiléptico.

### Tamaño de la muestra

Total de pacientes epilépticos con consumo de valproato y algunos que consuman otro antiepiléptico que acudan a la consulta externa de neurología del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” en el periodo de noviembre del 2012 a julio del 2013

### Criterios de inclusión

Todos los pacientes epilépticos que:

-  Se encuentren captados en la consulta externa de neurología adultos del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza que cumplan con los siguientes criterios.
  - Edad mayor de 18 años
  - Consumo de valproato solo o con otros fármacos
  - Que tomen antiepilépticos diferentes a valproato
-  Que tengan completo su expediente clínico y radiológico
-  Acepten participar tanto el paciente como sus familiares en este estudio

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que:

- ❑ No pertenezcan a la consulta externa de neurología adultos del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.
- ❑ Que no pertenezcan al grupo de edad solicitado
- ❑ No autoricen consentimiento informado
- ❑ No acepten participar en el presente estudio

### **Criterios de eliminación**

- ❑ Por ser estudio transversal, habrá eliminación en los pacientes que abandonen el estudio
- ❑ Que hayan discontinuado la ingesta del valproato en algún momento del estudio
- ❑ Los pacientes que no cubran el mínimo de datos para su análisis

### **Cédula de recolección de datos**

Formato de captura de todas las variables por investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio (ANEXO II)

### **Descripción general del estudio**

Se captarán a todos aquellos pacientes de la consulta externa de neurología del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza”, que hayan sido revisados previamente por un médico neurólogo y que estén consumiendo valproato, y algunos que estén consumiendo un fármaco antiepiléptico diferente, el tesista revisara el expediente clínico verificando que reúnan los criterios de selección establecidos.

Se le informará al paciente o familiar responsable sobre el protocolo de estudio y en caso de aceptar se les otorgará una hoja de consentimiento informado aceptando participar en el protocolo de estudio. (ANEXO I).

Posteriormente

Se aplicará un cuestionario y realizarán una exploración física obteniendo todas las variables establecidas en la hoja de recolección de datos., (ANEXO II).

Los pacientes que cumplan criterios de inclusión, en caso de ser mujer se realizará la programación del estudio de ultrasonido pélvico por parte del tesista en coordinación con el área de radiodiagnóstico, de acuerdo al horario y capacidad de trabajo de dicha área. Al total de pacientes se le practicarán los exámenes sanguíneos correspondientes al estudio.

Cada una de estos resultados se concentrará en hojas especiales identificadas con el nombre de cada paciente, para su posterior análisis e interpretación.

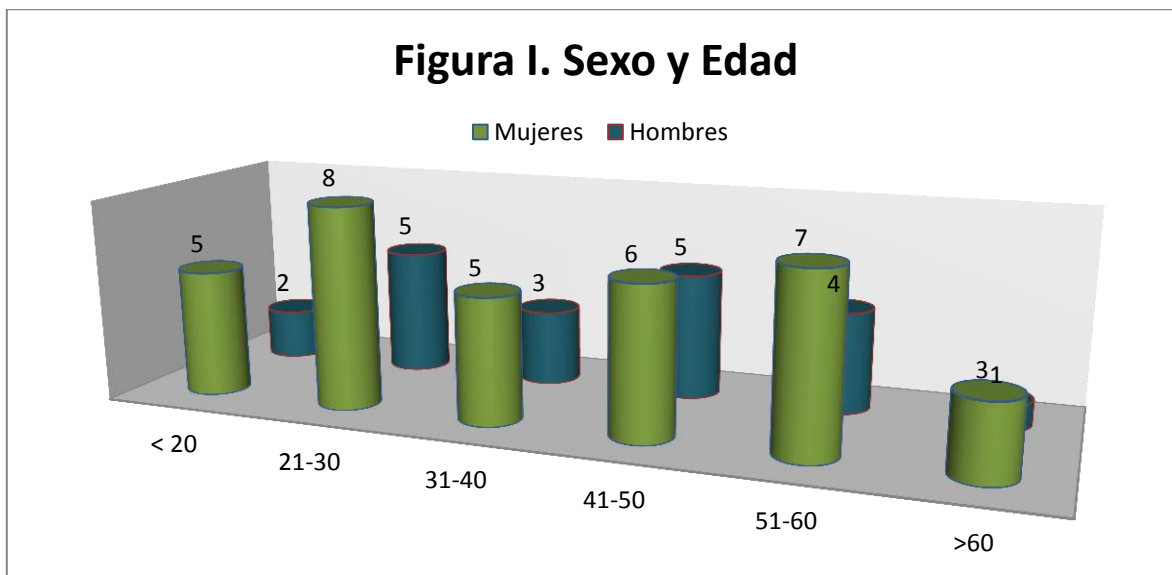
Para el análisis de datos se usará el programa estadístico SPSS15 con medidas de tendencia central y de dispersión así como de frecuencia relativa para proporciones y tablas de frecuencias, frecuencias acumuladas.

Un total de 80 pacientes con diagnóstico de epilepsia fueron reclutados durante un periodo de 9 meses (noviembre del 2012 a julio 2013), en la consulta externa del servicio de Neurología. 3 pacientes (3.75%) fueron excluidos por no conseguirse la información suficiente para su análisis básico. 54 pacientes (70.2%) correspondieron al grupo de epilépticos con uso de valproato y 23 pacientes (29.8%) al grupo de epilépticos que no usaban valproato.

Del 100% de pacientes epilépticos con uso de Valproato (54), el 63% son del sexo femenino y el 37 % de sexo masculino, siendo todos mayores de edad, encontramos el mayor porcentaje de pacientes (24%) en el grupo de edad comprendido entre los 21 y 30 años tanto para hombres como para mujeres, por lo que el grueso de pacientes son adultos jóvenes en edad productiva, donde el riesgo de complicaciones graves es catastrófico. (Ver cuadro XIV y figura I).

Cuadro XIV. Contingencia Sexo y Edad							
		Grupos de Edad (años)					Total
		< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
Sexo	Mujeres	5	8	5	6	7	34 (63%)
	Hombres	2	5	3	5	4	20 (37%)
Total		7	13	8	11	11	54 (100%)

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



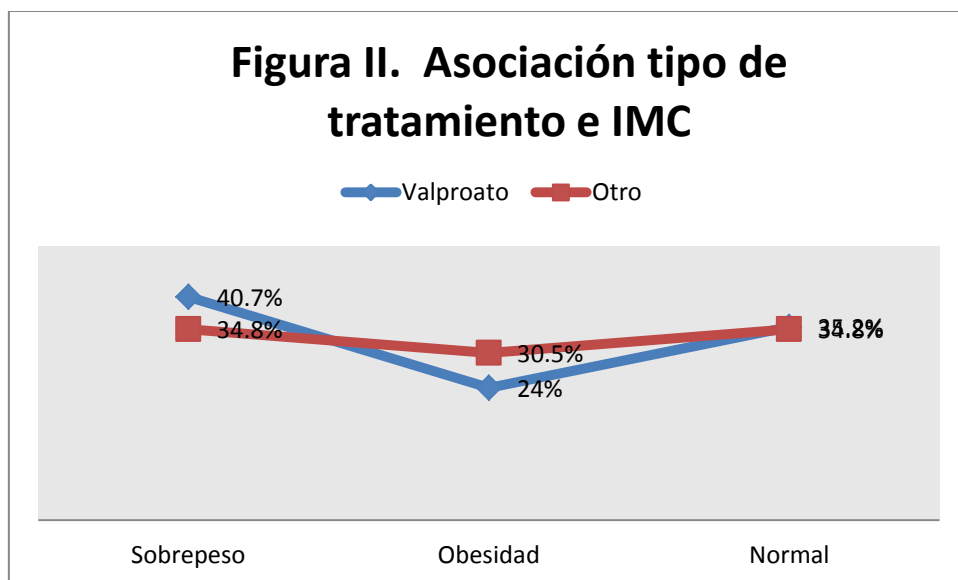
Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



En cuanto a la asociación de sobrepeso u obesidad en pacientes que consumen VPA vs pacientes que consumen un fármaco antiepiléptico diferente, encontramos que los pacientes que consumen valproato tienen mayor desarrollo de sobrepeso en 40.7% vs los que consumen un fármaco distinto con 34.8%, no así en obesidad y peso normal donde los porcentajes fueron muy similares, por lo que el incremento de peso por valproato lleva cuando más al desarrollo de sobrepeso; otro punto es que los pacientes con fármacos antiepilépticos diferentes a valproato presentan mayor estabilidad en sus grupos de peso sin tener tantas variaciones en los mismos (Ver cuadro XV y figura II).

		IMC			Total
		Sobrepeso	Obesidad	Normal	
Tipo de tratamiento	Valproato	22	13	19	54
	Otro	8	7	8	23
Total		30	20	27	77

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



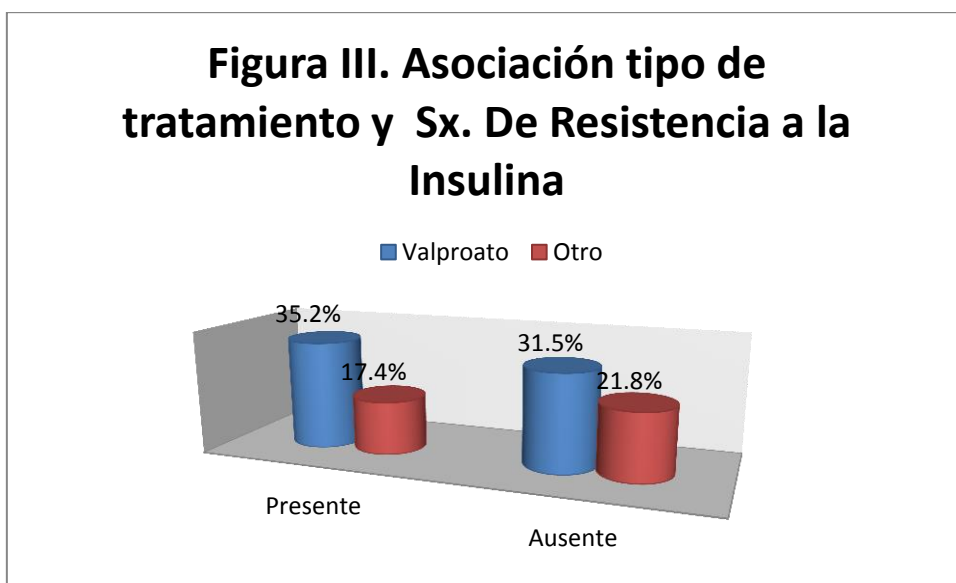
Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En cuanto a la asociación de síndrome de resistencia a la insulina en pacientes que consumen VPA vs pacientes que consumen un fármaco antiepiléptico diferente, encontramos que los pacientes que consumen VPA tuvieron mayor desarrollo de síndrome de resistencia a la insulina con 35.2% vs los que consumían un fármaco diferente con 17.4%, por lo que en forma contundente es un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación (Ver cuadro XVI y figura III).

**Cuadro XVI. Asociación tipo de tratamiento y Sx. De Resistencia a la Insulina**

		Sx. De Resistencia a la Insulina			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Tipo de tratamiento	Valproato	19	17	18	54
	Otro	4	5	14	23
Total		23	22	32	77

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

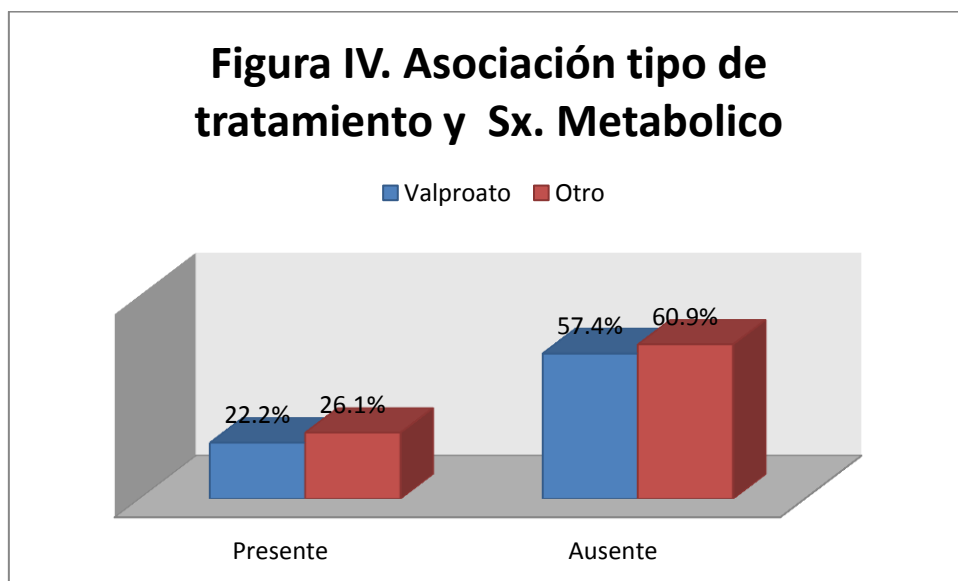


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En cuanto a la asociación de síndrome metabólico en pacientes que consumen VPA vs pacientes que consumen un fármaco antiepiléptico diferente, encontramos que la presencia de síndrome metabólico fue similar en ambos grupos sin lograr correlacionar al consumo de valproato (Ver cuadro XVII y figura IV).

		Sx. Metabólico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Tipo de tratamiento	Valproato	12	31	11	54
	Otro	6	14	3	23
Total		18	45	14	77

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

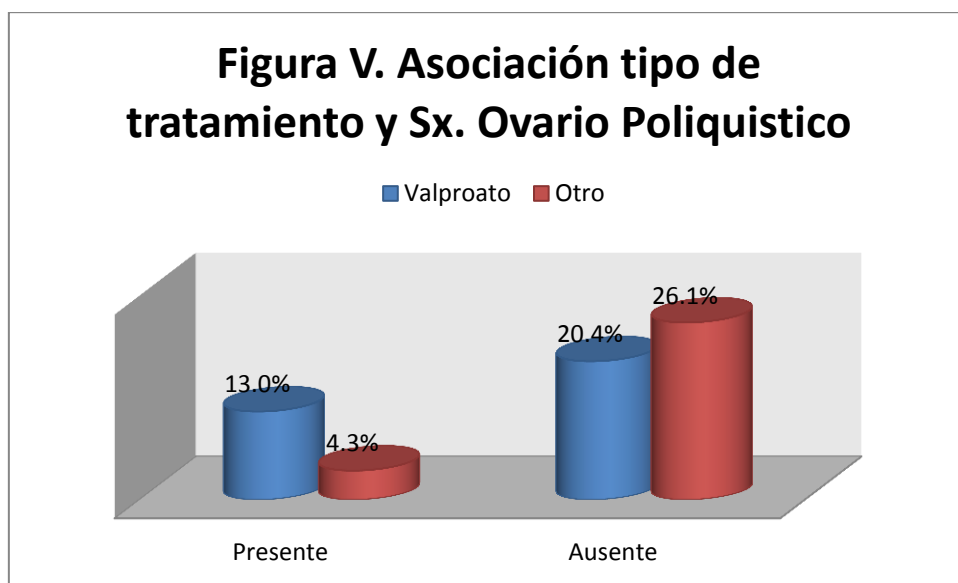


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En cuanto a la asociación de síndrome de ovario poliquístico en pacientes que consumen VPA vs pacientes que consumen un fármaco antiepiléptico diferente, encontramos que las mujeres que consumen valproato tuvieron mayor desarrollo de síndrome de ovario poliquístico en 13% vs las pacientes que no lo consumen en 4.3%, por lo que el consumo de este fármaco llevó al desarrollo de dicha complicación (Ver cuadro XVIII y figura V).

		Sx. Ovario Poliquístico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Tipo de tratamiento	Valproato	7	11	36	54
	Otro	1	6	16	23
Total		8	17	52	77

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

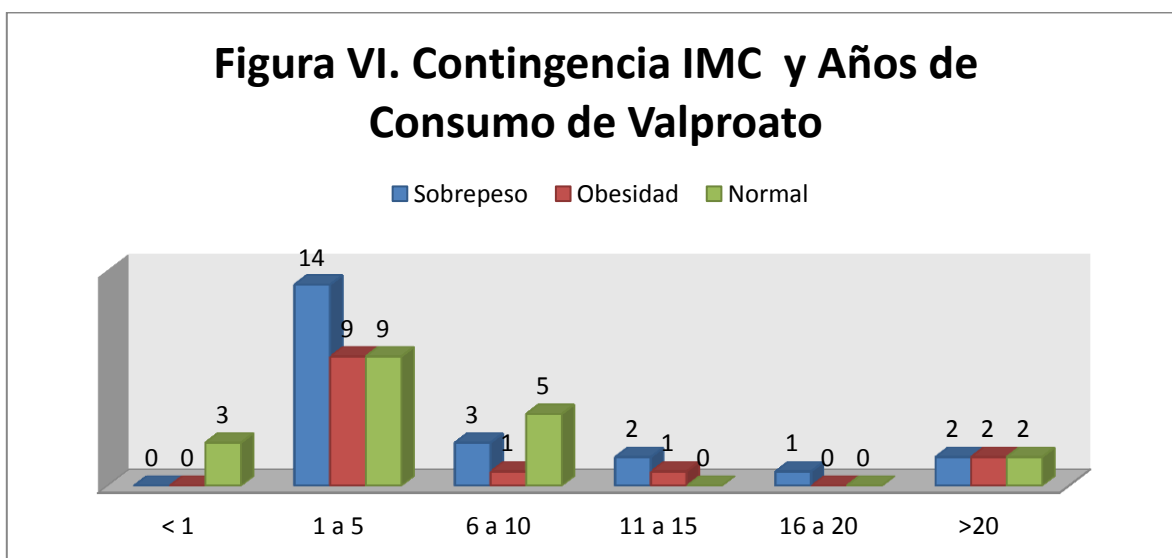
En lo que respecta a la asociación entre sobrepeso y obesidad y los años de consumo de valproato podemos mencionar que ningún paciente desarrolló sobrepeso u obesidad antes del primer año de consumo del valproato, y que la mayor parte de pacientes tuvo incremento de peso llegando a sobrepeso u obesidad en los 1 a 5 años de consumir el fármaco (71.8%) y después de los 10 años de consumo 80% de los pacientes ya tenían esta complicación (Ver cuadro XIX y figura VI).

**Cuadro XIX. Contingencia IMC y Años de Consumo de Valproato**

		Años de Consumo						Total
		< 1	1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	>20	
IMC	Sobrepeso	0	14	3	2	1	2	22
	Obesidad	0	9	1	1	0	2	13
	Normal	3	9	5	0	0	2	19
Total		3	32	9	3	1	6	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

**Figura VI. Contingencia IMC y Años de Consumo de Valproato**

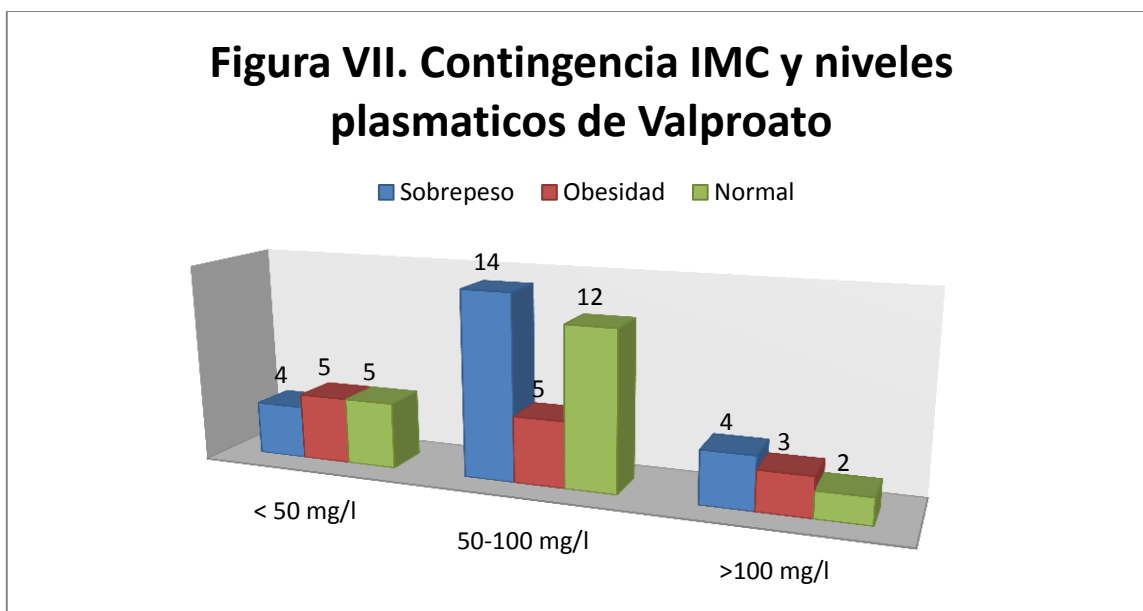


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación entre sobrepeso y obesidad y los niveles plasmáticos de valproato podemos mencionar que el 57.4% de los pacientes tenía niveles plasmáticos óptimos de valproato y que de estos el 61.2% tienen sobrepeso u obesidad vs el 77.7% de pacientes con niveles plasmáticos de valproato superiores a los óptimos. Por lo que se concluye que este factor es importante para el desarrollo de la ganancia de peso y desarrollo de sobrepeso y obesidad (Ver cuadro XX y figura VII).

		Valproato			Total
		< 50 mg/l	50-100 mg/l	>100 mg/l	
IMC	Sobrepeso	4	14	4	22
	Obesidad	5	5	3	13
	Normal	5	12	2	19
Total		14	31	9	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

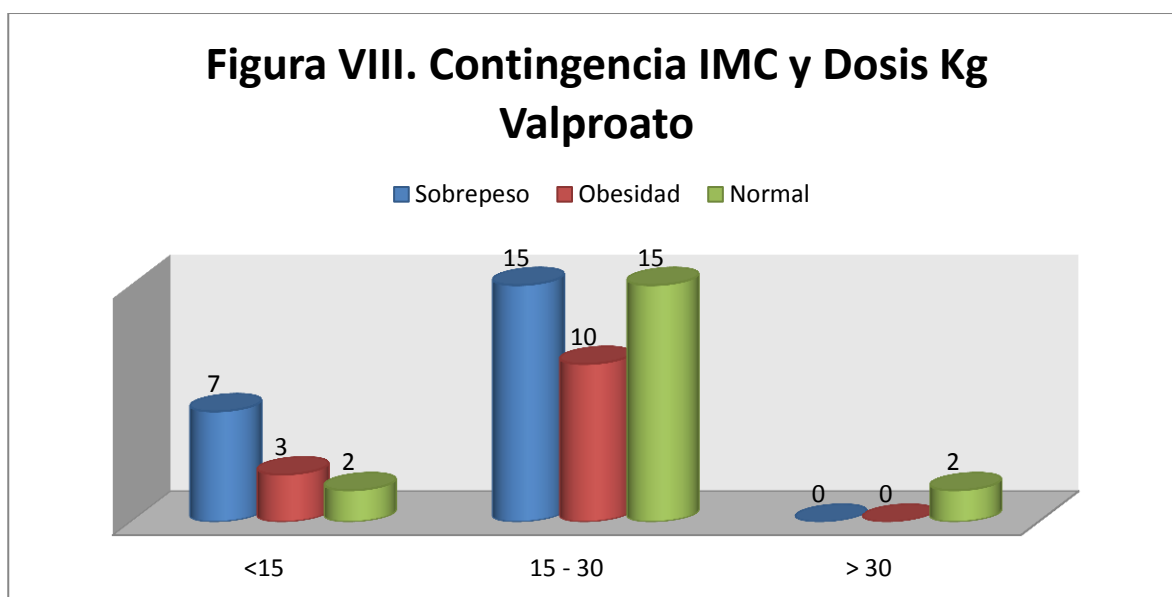


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación entre sobrepeso y obesidad y la dosis administrada de valproato podemos mencionar que el 74% de los pacientes tienen una dosis adecuada de valproato, y que de estos el 62.5% cursa con sobrepeso y obesidad vs ningún paciente con sobrepeso u obesidad que estuvieran recibiendo dosis mayores a las recomendadas de valproato, por lo que este factor no es un desencadenante de sobrepeso y obesidad en los pacientes epilépticos tratados con valproato. (Ver cuadro XXI y figura VIII).

		Mg/Kg/día			Total
		<15	15 - 30	> 30	
IMC	Sobrepeso	7	15	0	22
	Obesidad	3	10	0	13
	Normal	2	15	2	19
Total		12	40	2	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

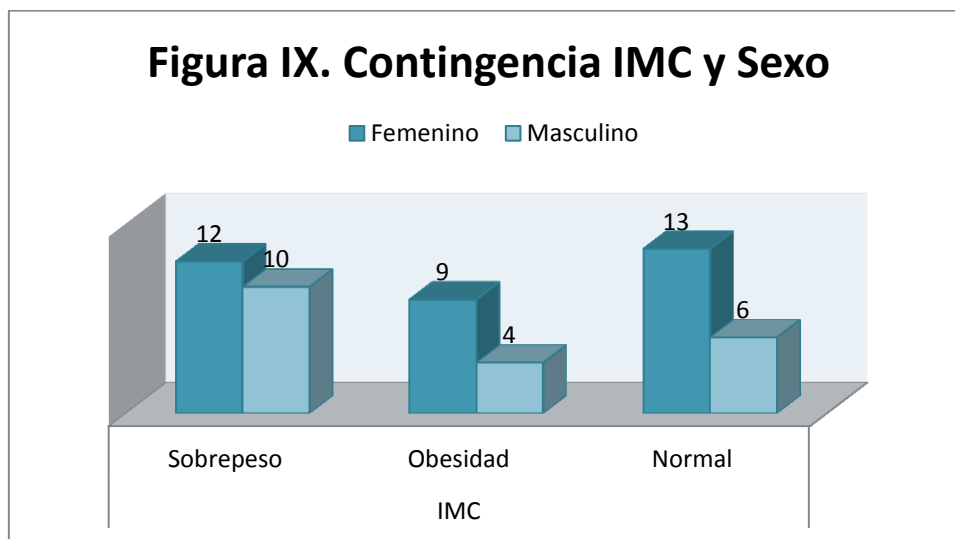


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociacion entre sobrepeso y obesidad y el genero de los pacientes podemos mencionar que el 61.7% de las mujeres y el 70% de los hombres que consumen valproato desarrollaron sobrepeso u obesidad, siendo entonces mas frecuentes en el sexo masculino estas alteraciones. (Ver cuadro XXII y figura IX).

<b>Cuadro XXII. Contingencia IMC y Sexo</b>				
		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
IMC	Sobrepeso	12	10	22
	Obesidad	9	4	13
	Normal	13	6	19
<b>Total</b>		34	20	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



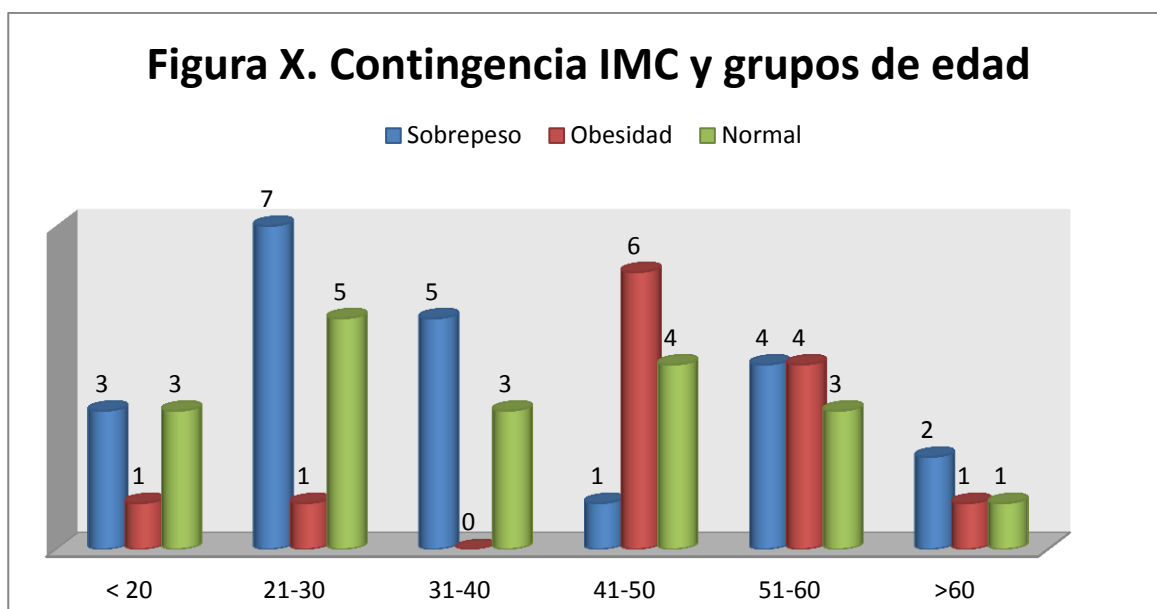
Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



En lo que respecta a la asociacion entre sobrepeso y obesidad y la edad de los pacientes se puede mencionar que en los mayores de 51 años el 73.3% de los pacientes desarrollo sobrepeso u obesidad vs los menores de 51 años donde el 61.5% desarrollo dichas complicaciones, por lo que la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de sobrepeso u obesidad. (Ver cuadro XXIII y figura X).

		Cuadro XXIII. Contingencia IMC y grupos de edad						Total
		Grupos de Edad (años)						
		< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60	
IMC	Sobrepeso	3	7	5	1	4	2	22
	Obesidad	1	1	0	6	4	1	13
	Normal	3	5	3	4	3	1	19
Total		7	13	8	11	11	4	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

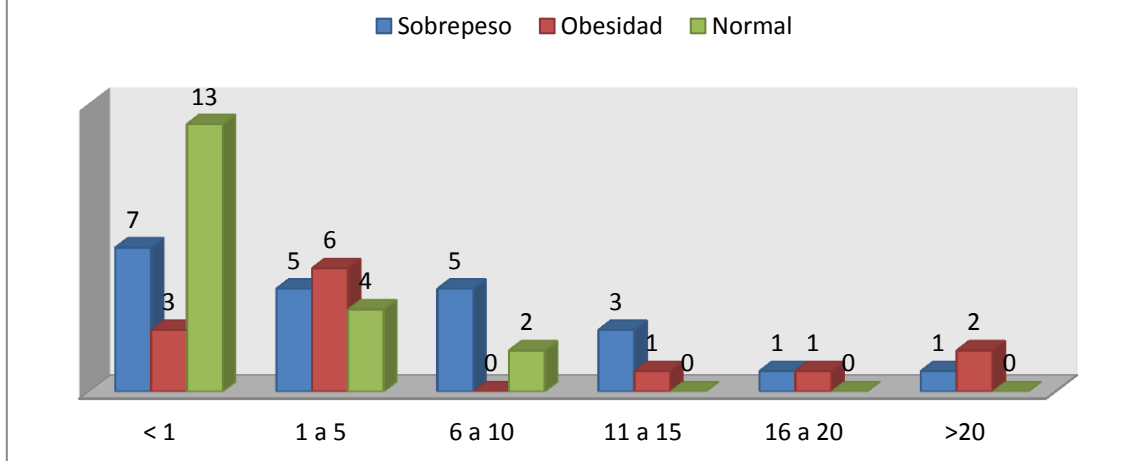
En lo que respecta a la asociacion entre sobrepeso y obesidad y la ganancia de peso podemos mencionar que 43.4% de los pacientes que no ganaron peso ya cursaban con sobrepeso u obesidad, y de los pacientes que ganaron peso el 80.6% llego a criterios de sobrepeso u obesidad,por lo que la ganancia de peso fue un factor importante para el desarrollo de sobrepeso u obesidad. (Ver cuadro XXIV y figura XI).

**Cuadro XXIV. Contingencia IMC y Ganancia de Peso**

		Ganancia Peso (kg)						Total
		< 1	1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	>20	
IMC	Sobrepeso	7	5	5	3	1	1	22
	Obesidad	3	6	0	1	1	2	13
	Normal	13	4	2	0	0	0	19
Total		23	15	7	4	2	3	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

**Figura XI. Contingencia IMC y Ganancia de Peso**

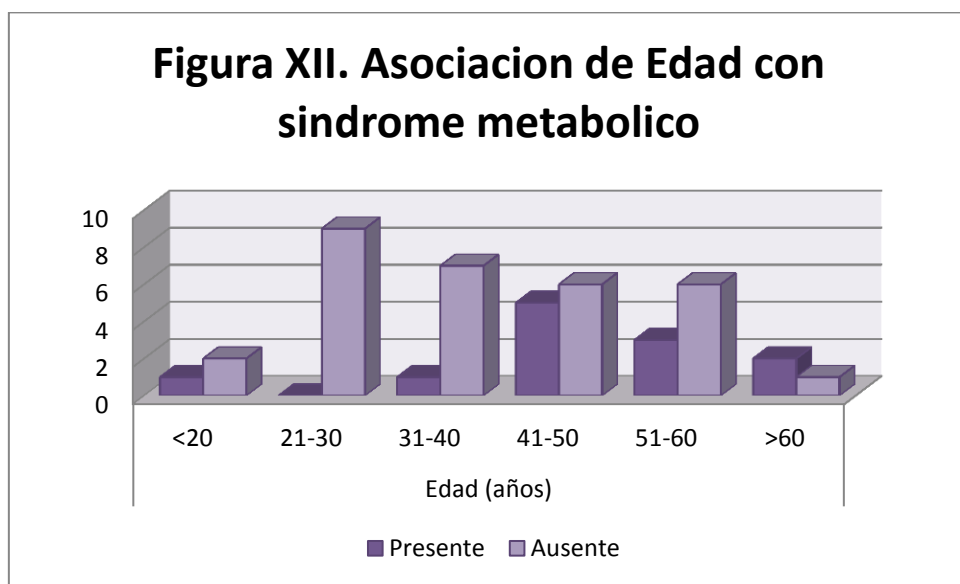


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de la edad para el desarrollo de síndrome metabólico encontramos en los casos positivos que en los mayores de 41 años hasta el 83.3% de los pacientes desarrollo esta complicación vs un 16.6% de pacientes menores de 41 años, por lo que la edad es un factor de riesgo determinante para el desarrollo de síndrome metabólico. (Ver cuadro XXV y figura XII).

<b>Cuadro XXV. Asociación de Edad con síndrome metabólico</b>					
		Sx. Metabólico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Edad (años)	<20	1	2	4	7
	21-30	0	9	4	13
	31-40	1	7	0	8
	41-50	5	6	0	11
	51-60	3	6	2	11
	>60	2	1	1	4
Total		12	31	11	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



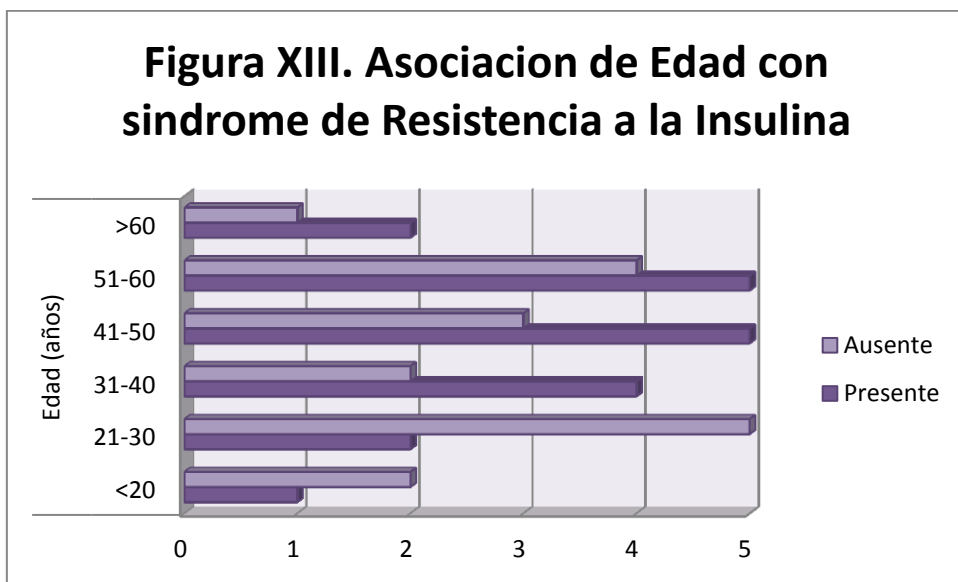
Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de la edad para el desarrollo de síndrome de Resistencia a la insulina en los casos positivos el 84.2% de los pacientes con edad superior a 31 años desarrollo esta complicación vs el 15.7% que correspondieron a edad menor de 31 años. Esta variable es positiva para el desarrollo de esta complicación. (Ver cuadro XXVI y figura XIII).

**Cuadro XXVI. Asociación de Edad con síndrome de Resistencia a la Insulina**

Edad (años)	Sx Resistencia a la Insulina			Total
	Presente	Ausente	Indefinido	
<20	1	2	4	7
21-30	2	5	6	13
31-40	4	2	2	8
41-50	5	3	3	11
51-60	5	4	2	11
>60	2	1	1	4
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>54</b>

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

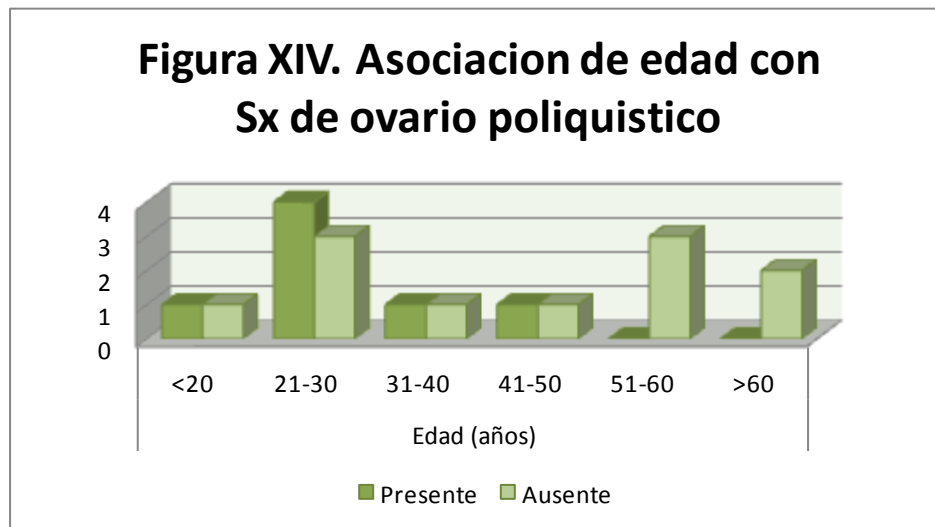


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de la edad para el desarrollo de síndrome de ovario poliquístico podemos mencionar en los casos positivos que se presenta con mayor frecuencia en los menores de 31 años hasta el 71.4%, vs las pacientes mayores de esta edad con el 28.5% de los casos, por lo que a menor edad mayor desarrollo de esta complicación. (Ver cuadro XXVII y figura XIV).

		Sx. de ovario poliquístico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Edad (años)	<20	1	1	5	7
	21-30	4	3	6	13
	31-40	1	1	6	8
	41-50	1	1	9	11
	51-60	0	3	8	11
	>60	0	2	2	4
Total		7	11	36	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

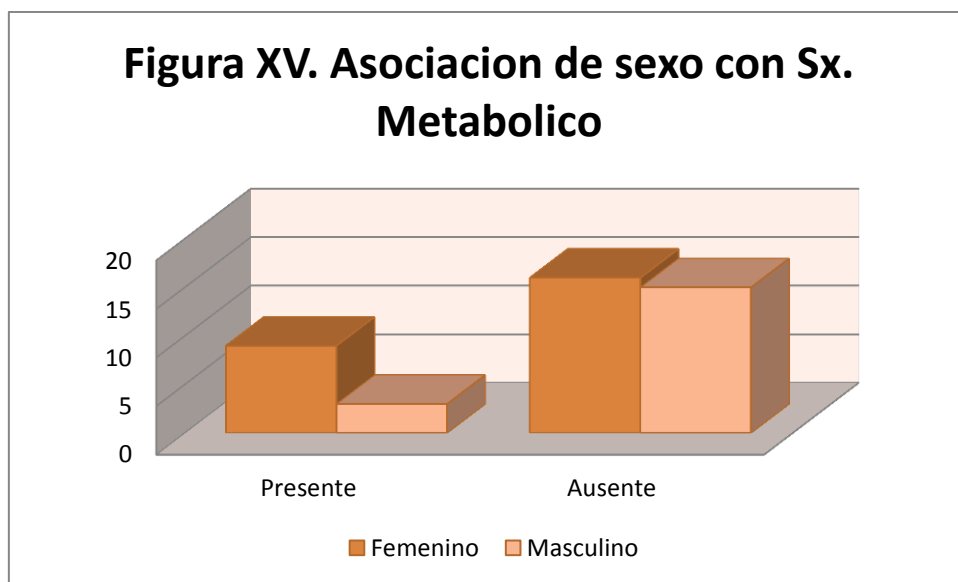


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de género y desarrollo de síndrome metabólico encontramos en los casos positivos que fue más frecuente en el sexo femenino en el 75% de los casos vs el 25% de hombres. (Ver cuadro XXVIII y figura XV).

		Sx. Metabólico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Sexo	Femenino	9	16	9	34
	Masculino	3	15	2	20
Total		12	31	11	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

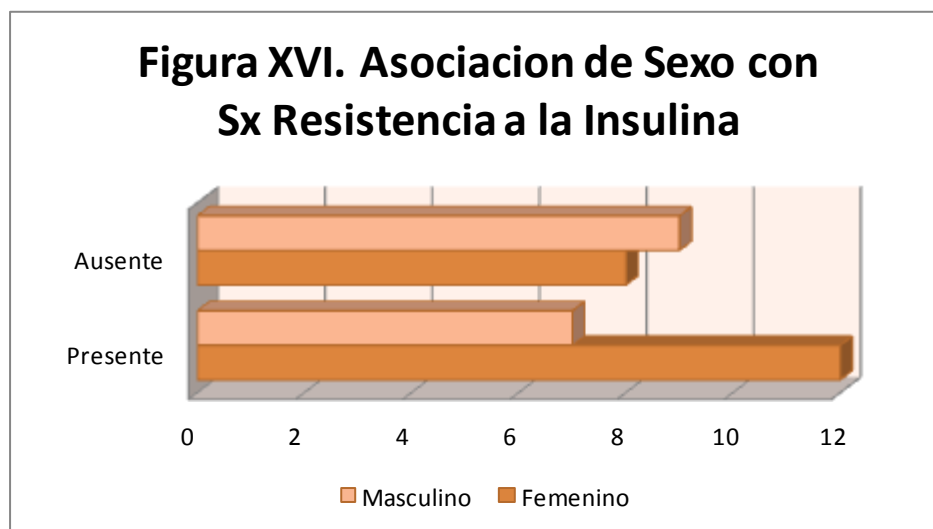


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de género y desarrollo de síndrome de resistencia a la insulina de los casos positivos fue más frecuente en el 63.1% de mujeres vs el 36.8% de los varones (Ver cuadro XXIX y figura XVI).

		Sx. Resistencia a la Insulina			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Sexo	Femenino	12	8	14	34
	Masculino	7	9	4	20
Total		19	17	18	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

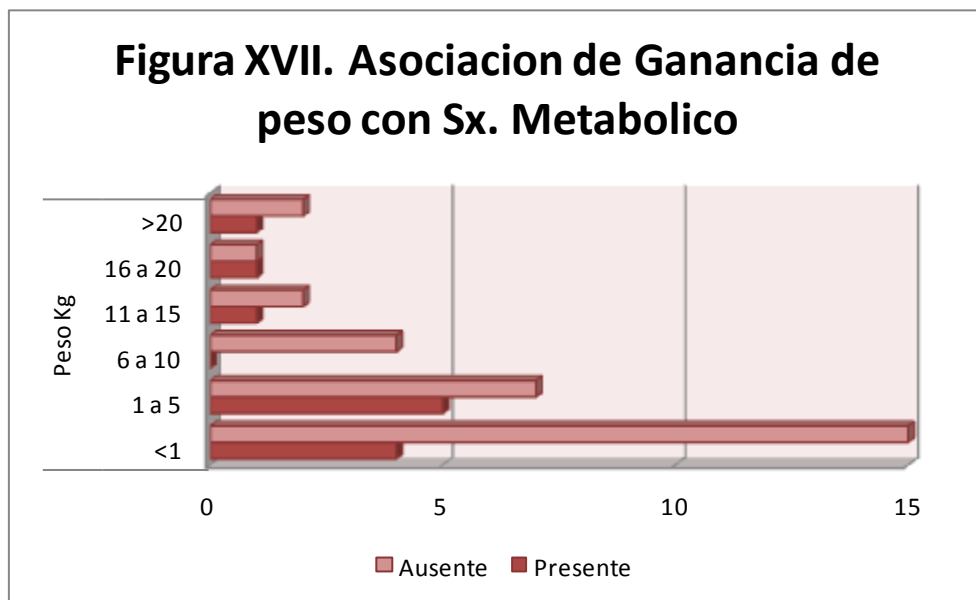


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociacion de ganancia de peso y desarrollo de sindrome metabolico en los casos positivos tenemos que el 75% de los pacientes correspondientes al grupo de ganancia menor a 5kg desarrollo sindrome metabolico vs el 25% que ganaron mas de 5kg, asi que podemos pensar que no se requirio de una gran ganancia de peso para el desarrollo de esta complicacion (Ver cuadro XXX y figura XVII).

Cuadro XXX. Asociación de Ganancia de peso con Sx. Metabólico					
Peso Kg		Metabólico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Peso Kg	<1	4	15	4	23
	1 a 5	5	7	3	15
	6 a 10	0	4	3	7
	11 a 15	1	2	1	4
	16 a 20	1	1	0	2
	>20	1	2	0	3
<b>Total</b>		12	31	11	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



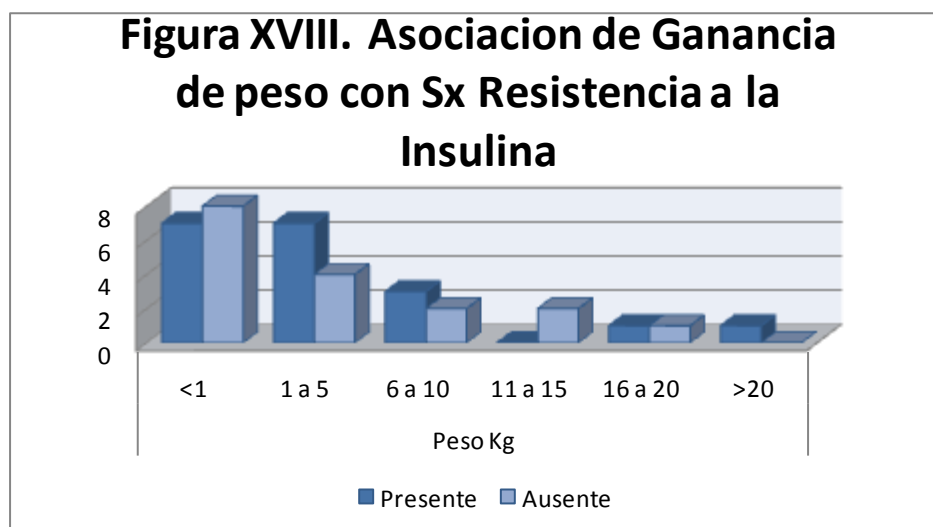
Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



En la asociacion de ganancia de peso y desarrollo de sindrome de resistencia a la insulina en los casos positivos tenemos que el 89.4% de los pacientes desarrollo esta complicacion con una ganancia de menos de 10kg vs el 10.6% de los que ganaron mas de 10kg y tuvieron esta alteracion, por lo que podemos ver en que rango hay mas riesgo de esta alteracion (Ver cuadro XXXI y figura XVIII).

		Sx. Resistencia a la Insulina			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Peso Kg	<1	7	8	8	23
	1 a 5	7	4	4	15
	6 a 10	3	2	2	7
	11 a 15	0	2	2	4
	16 a 20	1	1	0	2
	>20	1	0	2	3
Total		19	17	18	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

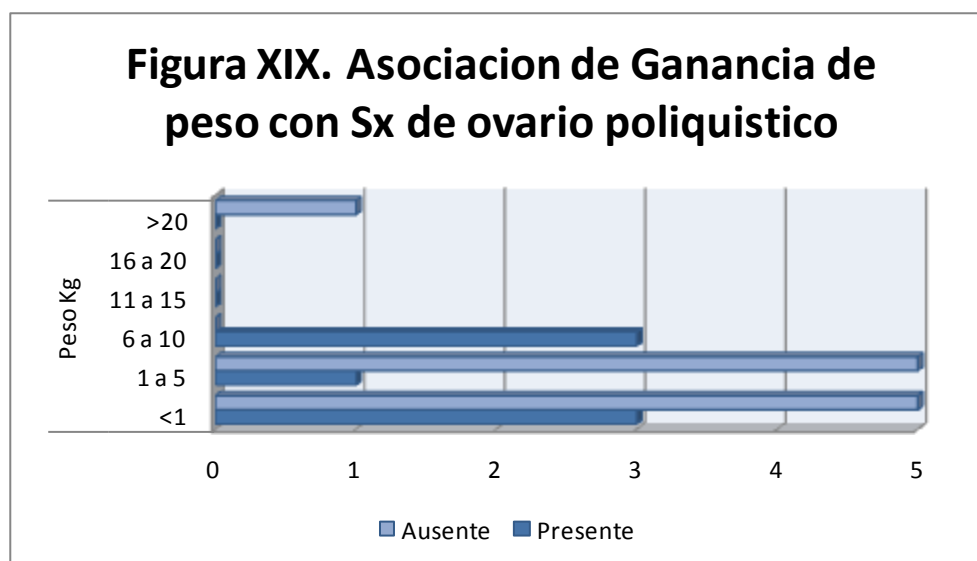


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de ganancia de peso y desarrollo de síndrome de ovario poliquístico en los casos positivos tenemos que el 100% de los casos se desarrolló con ganancia de peso menor a 10kg y de estos el 57.1% tuvo la complicación con ganancia menor a 5kg por que ganancias discretas de peso pueden llevar al desarrollo de esta alteración (Ver cuadro XXXII y figura XIX).

		Sx. de ovario poliquístico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Peso Kg	<1	3	5	15	23
	1 a 5	1	5	9	15
	6 a 10	3	0	4	7
	11 a 15	0	0	4	4
	16 a 20	0	0	2	2
	>20	0	1	2	3
Total		7	11	36	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

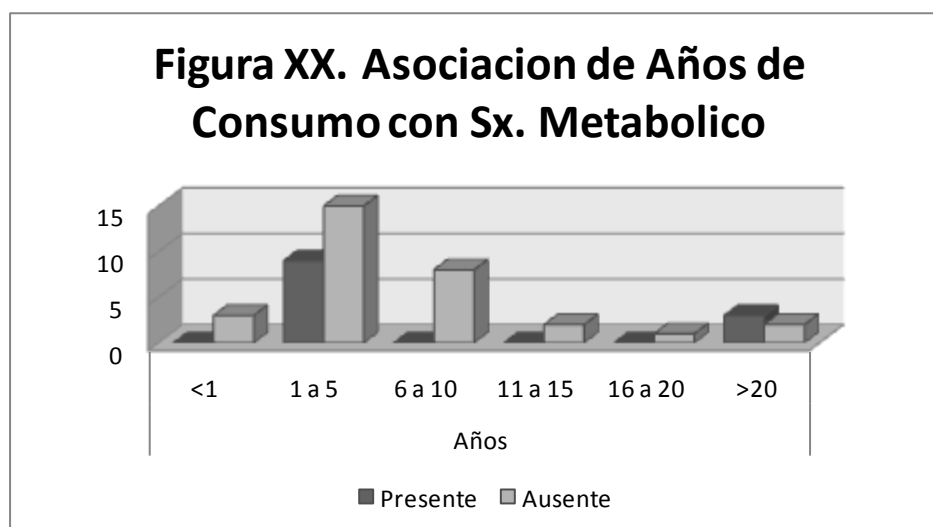


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de años de consumo y desarrollo de síndrome metabólico tenemos en los casos positivos que el 75% de los pacientes que consumieron el fármaco por un periodo menor de 5 años desarrolló la alteración vs el 25% que desarrolló la alteración con un consumo mayor a 5 años, por lo que este efecto adverso se adquiere en corto plazo (Ver cuadro XXXIII y figura XX).

<b>Cuadro XXXIII. Asociación de Años de Consumo con Sx. Metabólico</b>					
		Sx. Metabólico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Años	<1	0	3	0	3
	1 a 5	9	15	8	32
	6 a 10	0	8	1	9
	11 a 15	0	2	1	3
	16 a 20	0	1	0	1
	>20	3	2	1	6
Total		12	31	11	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio 2013

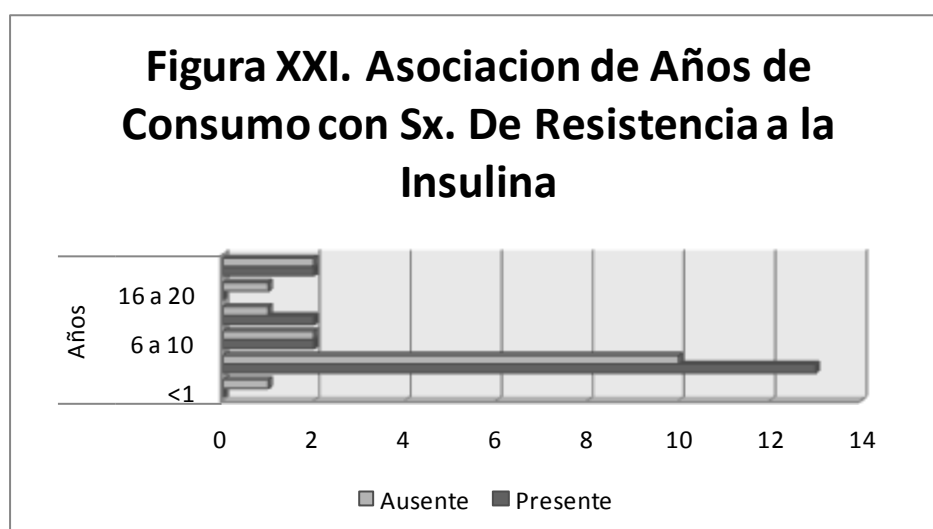


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio 2013

En lo que respecta a la asociación de años de consumo y desarrollo de síndrome de resistencia a la insulina en los casos positivos tenemos que el 68.4% de los que consumieron el valproato por menos de 5 años desarrolló la complicación vs el 31.6% que lo consumieron por más de 5 años, por lo que esta complicación puede aparecer en etapas tempranas del consumo de este fármaco (Ver cuadro XXXIV y figura XXI).

<b>Cuadro XXXIV. Asociación de Años de Consumo con Sx. De Resistencia a la Insulina</b>					
		Sx. De Resistencia a la Insulina			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Años	<1	0	1	2	3
	1 a 5	13	10	9	32
	6 a 10	2	2	5	9
	11 a 15	2	1	0	3
	16 a 20	0	1	0	1
	>20	2	2	2	6
Total		19	17	18	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

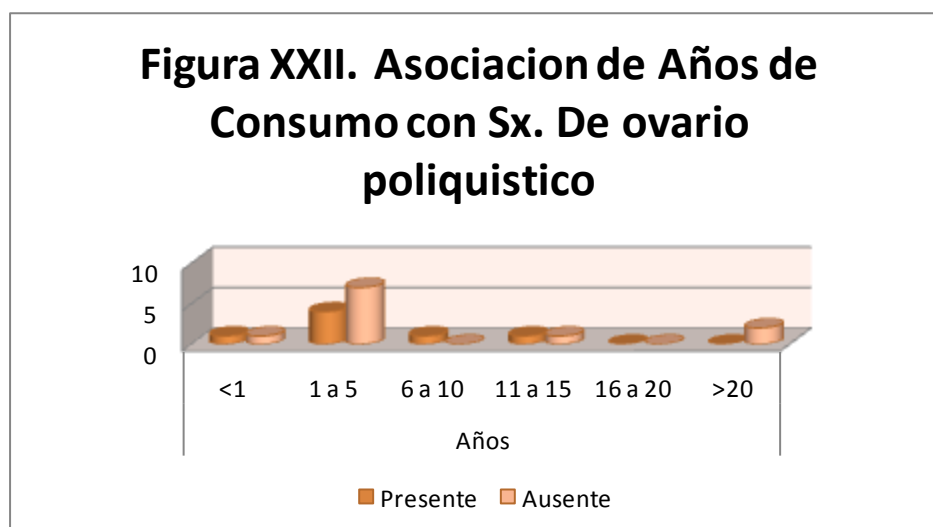


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación de años de consumo y desarrollo de síndrome de ovario poliquístico en los casos positivos tenemos que el 71.4% de los que consumieron el valproato por menos de 5 años desarrollo la complicación vs el 28.6% que lo consumieron por más de 5 años, por lo que esta complicación puede aparecer en etapas tempranas del consumo de este fármaco (Ver cuadro XXXV y figura XXII).

<b>Cuadro XXXV. Asociación de Años de Consumo con Sx. De ovario poliquístico</b>					
		Sx. De ovario poliquístico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Años	<1	1	1	1	3
	1 a 5	4	7	21	32
	6 a 10	1	0	8	9
	11 a 15	1	1	1	3
	16 a 20	0	0	1	1
	>20	0	2	4	6
Total		7	11	36	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

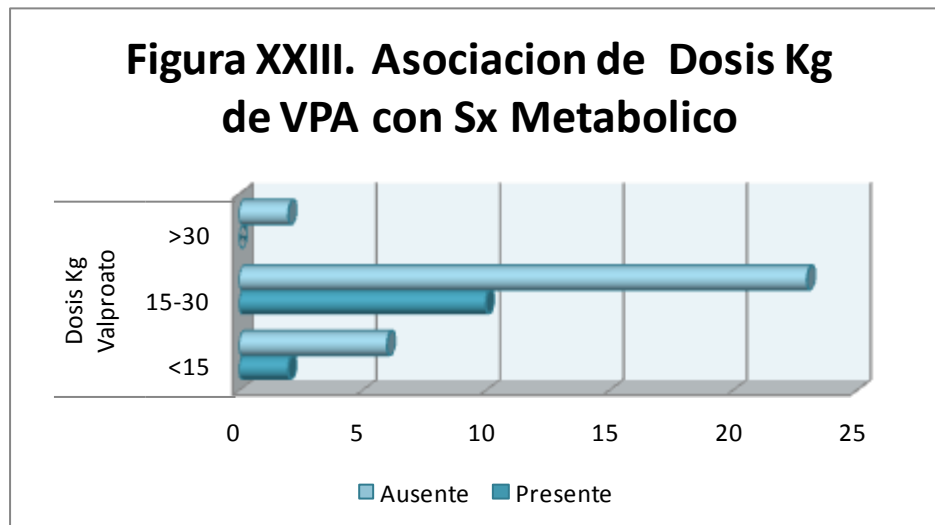


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociacion de dosis kg de valproato y desarrollo de sindrome metabolico en los casos positivos encontramos que el 83.3% de pacientes desarrollo la alteracion con dosis optimas de tratamiento y ninguno a dosis mayores por lo que esta complicacion esta presente aun con tratamientos ya definidos como apropiados (Ver cuadro XXXVI y figura XXIII).

Cuadro XXXVI. Asociación de Dosis Kg de VPA con Sx. Metabólico					
		Sx. Metabólico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Dosis Kg Valproato	<15	2	6	4	12
	15-30	10	23	7	40
	>30	0	2	0	2
Total		12	31	11	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

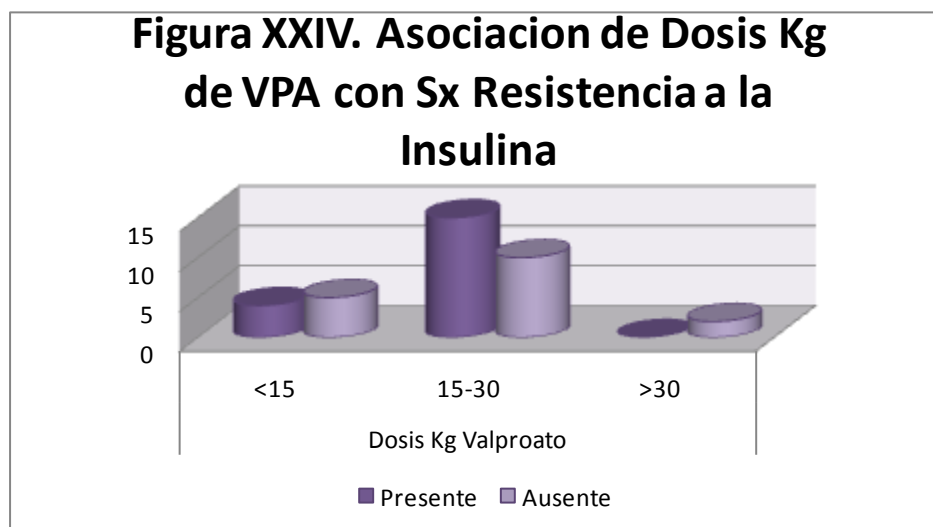


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociacion de dosis kg de valproato y desarrollo de sindrome de resistencia a la insulina en los casos positivos encontramos que el 78.9% de pacientes desarrollo la alteracion con dosis optimas de tratamiento y ninguno a dosis mayores por lo que esta complicacion esta presente aun con tratamientos ya definidos como apropiados (Ver cuadro XXXVII y figura XXIV).

<b>Cuadro XXXVII. Asociación de Dosis Kg de VPA con Sx. Resistencia a la Insulina</b>					
		Sx. Resistencia a la Insulina			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Dosis Kg Valproato	<15	4	5	3	12
	15-30	15	10	15	40
	>30	0	2	0	2
Total		19	17	18	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

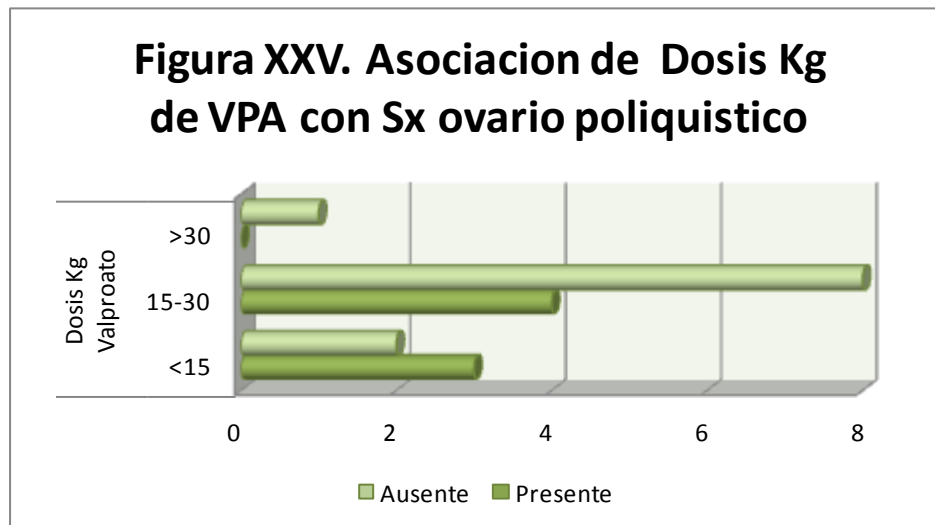


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociacion de dosis kg de valproato y desarrollo de sindrome de ovario poliquistico en los casos positivos encontramos que el 57.1% de pacientes desarrollo la alteracion con dosis optimas de tratamiento y ninguno a dosis mayores por lo que esta complicacion esta presente aun con tratamientos ya definidos como apropiados (Ver cuadro XXXVIII y figura XXV).

		Sx. ovario poliquístico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Dosis Kg Valproato	<15	3	2	7	12
	15-30	4	8	28	40
	>30	0	1	1	2
Total		7	11	36	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



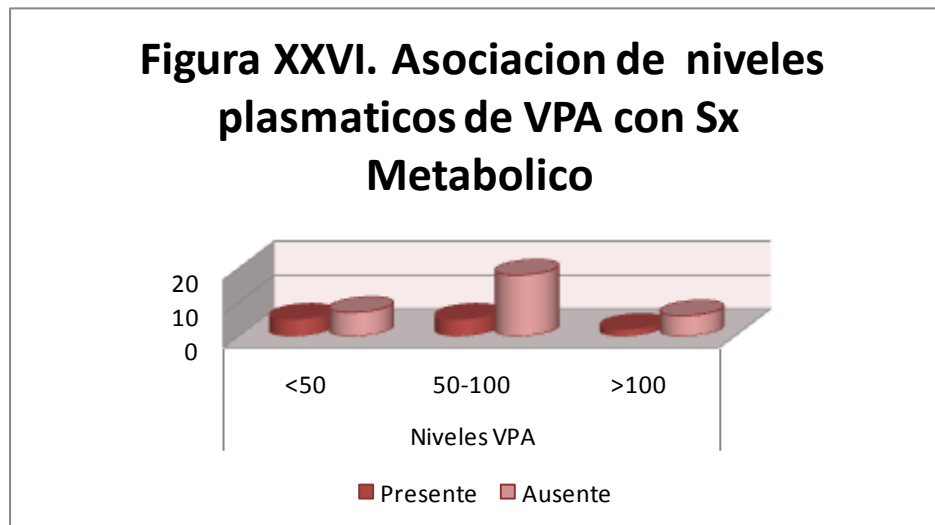
Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



En lo que respecta a la asociación niveles plasmáticos de valproato y desarrollo de síndrome metabólico en los casos positivos encontramos que el 41.6% de pacientes desarrollo la alteración con niveles optimos de tratamiento y solo el 16.6% con niveles mayores por lo que esta complicación esta presente aun con tratamientos ya definidos como apropiados (Ver cuadro XXXIX y figura XXVI).

		Sx. Metabólico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Niveles VPA	<50	5	7	2	14
	50-100	5	18	8	31
	>100	2	6	1	9
Total		12	31	11	54

Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

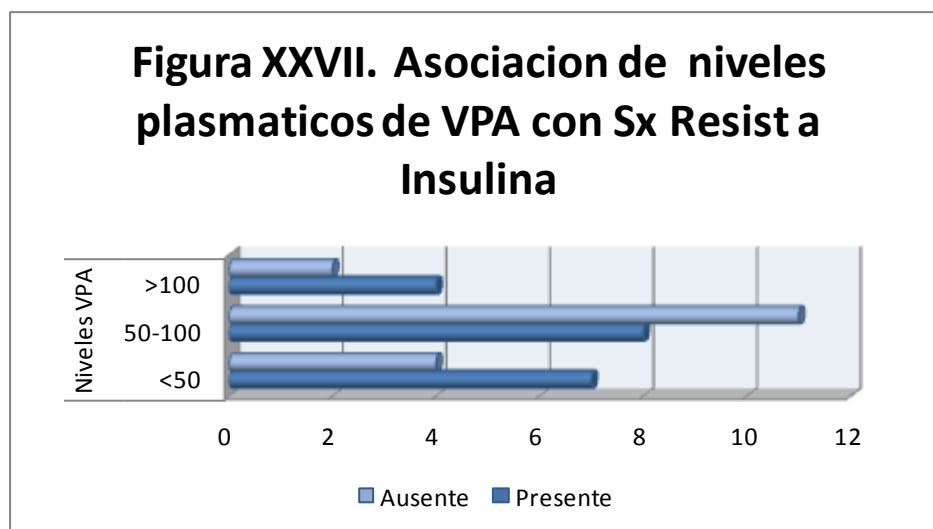


Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociacion niveles plasmaticos de valproato y desarrollo de sindrome de resistencia a la insulina en los casos positivos encontramos que el 42.1% de pacientes desarrollo la alteracion con niveles optimos de tratamiento y solo el 21% con niveles mayores por lo que esta complicacion esta presente aun con tratamientos ya definidos como apropiados (Ver cuadro XL y figura XXVII).

		Sx. Resistencia a la Insulina			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Niveles VPA	<50	7	4	3	14
	50-100	8	11	12	31
	>100	4	2	3	9
Total		19	17	18	54

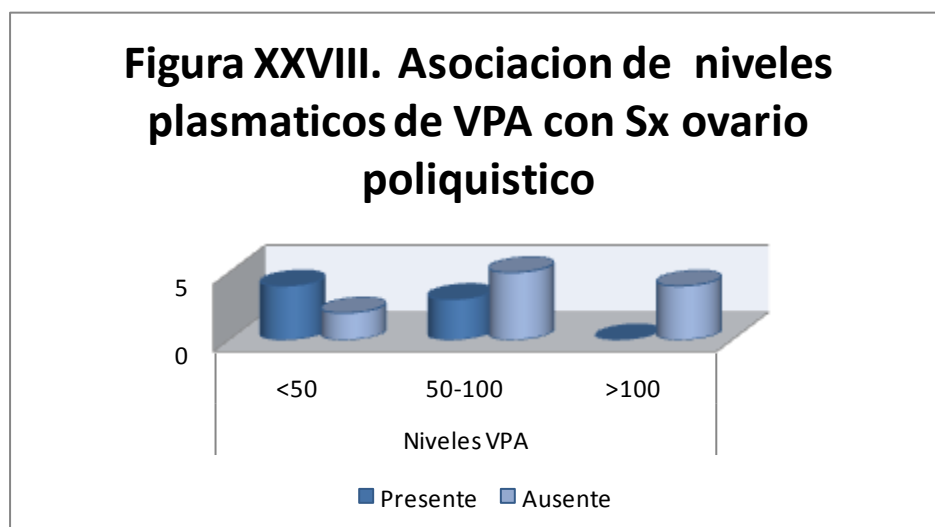
Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013



Censo de pacientes epilépticos del HRGIZ del periodo noviembre 2012-julio2013

En lo que respecta a la asociación niveles plasmáticos de valproato y desarrollo de síndrome de ovario poliquístico en los casos positivos encontramos que el 42.8% de pacientes desarrolló la alteración con niveles óptimos de tratamiento y ninguno con niveles mayores por lo que esta complicación está presente aun con tratamientos ya definidos como apropiados (Ver cuadro XLI y figura XXVIII).

		Sx. Ovario poliquístico			Total
		Presente	Ausente	Indefinido	
Niveles VPA	<50	4	2	8	14
	50-100	3	5	23	31
	>100	0	4	5	9
Total		7	11	36	54



Los pacientes epilépticos que consumen VPA, tienen mayor desarrollo de sobrepeso, pero no así, de obesidad, esto comparado con pacientes que consumen otros fármacos antiepilépticos diferentes a valproato, corroboramos así lo que nos marca la literatura respecto del incremento de peso en los pacientes que toman este medicamento.

También observamos que los pacientes que consumen fármacos antiepilépticos distintos a valproato mantienen su peso sin variaciones tan importantes como los que consumen VPA por lo que comprobamos que esta es una de las complicaciones propias de este fármaco.

En cuanto al SRI y al SOP estos fueron más frecuentes en pacientes que consumen valproato vs los que consumen un fármaco antiepiléptico distinto por lo que apoyamos la literatura que correlaciona estas alteraciones al uso de este medicamento.

Encontramos también algunos grupos de riesgo para el desarrollo de las complicaciones, y así tenemos que los pacientes mayores de 51 años tienen más riesgo de alcanzar sobrepeso u obesidad, siendo más frecuente en el género masculino, la edad para aparición de SOP fue en las menores de 31 años y en el SRI y SM fue en los mayores de 31 años, siendo esto mas frecuente en las mujeres.

En cuanto a la dosis y los niveles plasmáticos óptimos de VPA fueron suficientes para la aparición de las complicaciones de SRI, SM y SOP no incrementándose el riesgo en niveles elevados, por lo que estas son complicaciones per se del fármaco.

La ganancia de peso produjo todas las complicaciones (SRI, SM y SOP) estando presentes desde un incremento de peso menor a 5kg por lo que las elevaciones discretas de peso deben tomarse en cuenta para la aparición de estas alteraciones

En lo que respecta a años de consumo de VPA y desarrollo de SRI, SM y SOP estos aparecieron antes de los 5 años de consumo en todos los casos por lo que son un fenómeno de aparición temprana, cabe decir que el incremento de peso es gradual siendo nulo antes de un año de consumo del medicamento y llegando hasta el 80% de los pacientes que han consumido el fármaco durante más de 10 años.

Este trabajo abre el panorama de las medidas a ejecutarse para prevenir las complicaciones asociadas al uso de VPA, y quedara en una segunda fase de este trabajo valorar si las intervenciones para prevenirlas pueden mejorar el panorama de estos pacientes y asi hacer que unos de los mejores fármacos antiepilépticos se vuelva más seguro, por lo tanto nosotros recomendamos lo siguiente:


- Los pacientes que consumen valproato tienen riesgo alto de desarrollar sobrepeso y con este el riesgo de SRI y SOP, por lo que se debe considerar su uso en pacientes con predisposición a estas afecciones.


- Los varones y sobre todo los mayores de 51 años tienen más riesgo de presentar sobrepeso u obesidad con el consumo de VPA por lo que deberá administrarse con precaución este fármaco, y en algunos casos valorar otra opción terapéutica.

- Las dosis kg de valproato no permite evaluar al paciente para la predicción de complicaciones, se sugiere evaluar al paciente a partir de los niveles plasmáticos, ya que estos guardan mayor correlación con la aparición de alteraciones por el consumo del fármaco.

- Recomendamos la realización de USG pélvico, medición de niveles hormonales búsqueda de clínica de hiperandrogenismo en las mujeres menores de 31 años que consuman VPA ya que son el grupo más afectado por esta complicación.

- Se recomienda la evaluación metabólica en todos los pacientes mayores de 31 años que consuman valproato ya que a partir de esta edad se precipitan están alteraciones.

 La ganancia de peso menor a 5kg se correlaciono a la aparición de SM, SRI y SOP por lo que debe vigilarse todo incremento de peso en pacientes que consumen VPA e iniciar las medidas para su control oportunamente.

 Las dosis y los niveles plasmáticos de VPA óptimos se correlacionaron a la aparición de SM, SRI y SOP por lo que todos los pacientes tratados con valproato deben ser monitorizados en la búsqueda de complicaciones pese a que se crea que el manejo está siendo optimo.

<b>SIGLAS</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
AGL	Ácidos grasos libres
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
BZD	Benzodiazepina
CC	Circunferencia de cadera
CBZ	Carbamazepina
CE	Crisis epiléptica
CLB	Clabazam
CZP	Clonazepam
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DZP	Diazepam
ESL	Eslicarbacepina
ESM	Etosuximida
FAE	Fármaco antiepilépticos
FBM	Felbamato
GBP	Gabapentina
chDL	Lipoproteínas de alta densidad
ICC	Índice cintura cadera
IMC	Índice de masa corporal
LCM	Lacosamida
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
LZP	Lorazepam
MDZ	Midazolam
OMS	Organización Mundial de la Salud
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PRM	Primidona
RI	Resistencia a la insulina
RFM	Rufinamida
RTG	Retigabina
SM	Síndrome Metabólico
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
SRI	Síndrome de Resistencia a la Insulina
TGB	Tiagabina
TPM	Topiramato
VGB	Vigabatrina
VPA	Acido valproico
ZNS	Zonisamida



**ANEXO I. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN  
INCITACION A PARTICIPAR**

Usted esta invitado a participar en un estudio para la aplicación de preguntas, realización de exámenes de sangre y realización de un estudio de imagen con la finalidad de detectar complicaciones asociadas al uso de valproato.

El valproato es un fármaco con varias utilidades, entre las que destacan su actividad antiepiléptica, es un medicamento de primera línea con muchas ventajas, sin embargo como muchos fármacos puede generar efectos adversos no deseables, la mayoría son de bajo impacto, es decir no generan consecuencias a largo plazo y desaparecen al suspender el medicamento o al bajar su dosis, sin embargo unas pocas cobran mayor trascendencia por lo que serán monitorizadas, tales como elevación de la glucosa, la insulina, los lípidos, el peso y en el caso de la mujeres alteraciones hormonales, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico.

Se realizara un monitoreo a nivel sanguíneo de glucosa, insulina, lípidos; se realizaran medidas de perímetro abdominal y de peso, y en el caso de los pacientes mujeres se realizara un ultrasonido a nivel pélvico para valorar sus ovarios.

Estos estudios se realizaran de manera ambulatoria y no es necesario algún cuidado especial posterior a su realización. Son seguros.

La decisión de participar implica que Usted tenga un conocimiento completo de los riesgos y beneficios, los cuales se detallan en esta carta. Cualquier duda adicional puede ser aclarada por los investigadores responsables. Una vez que Usted lea éste escrito y aclare sus dudas, podrá decidir si desea participar en el estudio o no.

**PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE**

Inicialmente se realizará una historia clínica completa y en esa misma consulta se decidirá el ingreso al protocolo. Se citará al paciente a neurología consulta externa con fines de aplicar toma de medidas y criterios diagnósticos con envío posterior al servicio de radiología mediante cita para la realización de ultrasonido. Los procedimientos serán realizados por neurólogos, radiólogos y laboratoristas experimentados, el estudio será interpretado por médicos neurólogos y radiólogos.

**EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS**

Dolor en el sitio de punción, riesgo de punciones múltiples en caso de difícil acceso vascular, equimosis por extravasación de sangre en el sitio de punción.

**BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO**

Detectar los efectos adversos mayores asociados al fármaco y darles un oportuno manejo.

**CONSIDERACIONES ECONOMICAS**

Este estudio no representará ningún costo adicional para el paciente o su familia.

**CONFIDENCIALIDAD**

Todos los expedientes serán mantenidos con carácter estrictamente confidencial. Solo los investigadores tendrán acceso a los datos generados durante el estudio.

#### DERECHO A ABANDONAR EL ESTUDIO

Su participación se considera completamente voluntaria y Usted puede desistir de participar o continuar en el estudio en el momento que lo desee. Esta determinación no afectará de ninguna manera su relación con el hospital o el grupo médico.

Si Usted considera que cualquiera de los puntos antes mencionados no está claro o le surgen dudas nuevas, le suplicamos aclararlas con los investigadores responsables antes de determinar si participará o no en el estudio. Los participantes en el proyecto son El Dr. Cabrera Montesillo Luis, Médico residente de medicina interna. Dra. Santos Montero Rosilda médico adscrito de Neurología, Dra. Santos médico adscrito de Endocrinología, el Dr. Víctor García Barrera Médico adscrito de Neurología.

#### AUTORIZACIÓN

He leído el contenido de este escrito y he decidido por voluntad propia participar en este estudio. Sus objetivos generales, los particulares y los riesgos posibles e inconveniencias me han sido explicadas y aclaradas a satisfacción. Mi firma indica también que he recibido una copia de la presente autorización para participar.

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Teléfono

\_\_\_\_\_  
Firma de quien obtiene el consentimiento

ANEXO II. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: PACIENTES CON CONSUMO DE VALPROATO

NOMBRE		FECHA:
CEDULA		
DIRECCION		
EDAD		
SEXO		
FECHA DE INICIO DE VALPROATO		
NIVELES SERICOS DE VALPROATO		
PESO AL INICIO DE VALPROATO		
DIAGNÓSTICO		
<b>CRITERIOS DE OBESIDAD Y SINDROME METABOLICO</b>		
	<b>BASAL</b>	<b>FINAL</b>
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL CM		
TALLA CM		
PESO KG		
IMC		
TRIGLICERIDOS MG/DL		
COLESTEROL HDL MG/DL		
PRESION ARTERIAL mmHg		
GLICEMIA EN AYUNAS		
INSULINA BASAL		
INDICE HOMA		
<b>CRITERIOS DE SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO</b>		
AMENORREA O ALTERACIONES MENSTRUALES		
VIRILIZACION (HIRSUTISMO, ENGROSAMIENTO DE LA VOZ, ALOPECIA, CLITOROMEGALIA, HIPOTROFIA MAMARIA, AUMENTO LIBIDO, AUMENTO DE MASA MUSCULAR)		
HORMONA LH		
HORMONA FSH		
<b>EFFECTOS ADVERSOS GENERALES</b>		
GASTROINTESTINAL		
HEMATOLOGICO		
NEUROLOGICO		
REPRODUCTIVO		
DIVERSOS		

### XIII. Referencias

1. Joffre V, García G, Saldívar A. Revisión sistemática de la asociación entre sobrepeso, obesidad y enfermedad mental, con énfasis en el trastorno esquizofrénico Rev. Colomb. Psiquiat., vol. 38 / No. 4 / 2009
2. Organización Mundial de la Salud. Notas descriptivas de salud. Obesidad y sobrepeso Geneva: 2006.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. TR. Washington: APA; 2000.
4. Instituto Mexicano de Seguro Social. Boletín informativo electrónico de Sobrepeso y Obesidad. México: 2009
5. Olaiz G, Rivera J, Shamah T. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición México 2006.
6. Sánchez CP, Pichardo E, López RP. Epidemiología de la Obesidad. Gac Méd Méx. 2004;140: supl 2:S3-20.
7. Yuan X, Yamada K, Ishiyama S. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5 HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. Diabetologia. 2000;43(3):373-6.
8. Long JR, Shu XO, Cai Q. CYP19A1 genetic polymorphisms may be associated with obesity-related phenotypes in Chinese women. Int J Obes (Lond). 2007;31(3):418-23.
9. McTernan PG, Anwar A, Eggo MC. Gender differences in the regulation of P450 aromatase expression and activity in human adipose tissue. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(7):875-81.
10. Anderson LA, McTernan PG, Barnett. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(10):5045-51.
11. Guía Sociedad Española de Neurología. Epilepsia. 2012.
12. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010; 51: 1069-77.
13. Gumnit RJ, Walczak TS. National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. Epilepsia. 2001; 42: 804-14.
14. Farmacología básica del valproato Revisión tras 35 años de uso clínico para el tratamiento de la epilepsia. RET, Revista de Toxicomanías. Nº. 47 – 2006
15. Consenso y guía de la asociación psiquiátrica mexicana para el monitoreo y manejo de las alteraciones cardiometabólicas secundarias al uso de psicofármacos 2012
16. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW. PET study of the effects of valproate on dopamine D(2) receptors in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive patients with nonpsychotic mania. Am J Psychiatry 2002; 159(10):1718-23.
17. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P. Relation of serum valproate concentration to response in mania. Am J Psychiatry 1996; 153(6):765-70.
18. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs 2002; 16(10):695-714.
19. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. Clin Pharmacokinet 1990;18(6):472-84.
20. Sánchez T, Touriño R, Hernández J. Alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos: una revisión de la literatura. Psiquiatr Biol. 2006;13(4):127-35.

21. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285: 2486-97.
22. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173:309-14.
23. Citrome L. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Psychopharmacol*. 2005;19 Suppl 6:84-93.
24. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28:2745-9.
25. Organización Mundial de la Salud. Definición, diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus y sus complicaciones. Informe del grupo consultor de la OMS. Parte 1: diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. Ginebra: OMS; 1999. p. 1-59.
26. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al; the European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002;28:364-76.
27. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005.
28. Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes: Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002;119(12):458-63
29. Pérez M, Montanya E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. *AV DIABETOL* 2001; 17: 179-186
30. Bonora E, Targher G, Alberiche M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63
31. Haffner SM, Gonzales C, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19:1138-1141.
32. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:996-1001.
33. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic síndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
34. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistanse syndrome in young adults: The CARDIA study. *JAMA* 2002;16:2081-9
35. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico *Rev Mex Cardiol* 1999; 10 (1): 3-19.
36. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG). Polycystic ovary síndrome. Washington (DC): 2009
37. Guía de práctica clínica: Síndrome de ovarios poliquísticos IMSS 2010.
38. Gutiérrez A, Velásquez A, Vélez A. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Acta Neurol Colomb* 2005;21:49-56
39. Isojarvi JIT, Timo J, Laatikainen J. Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism in Women Taking Valproate for Epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388.
40. Ribacoba R, Martínez C, Salas J. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Rev Neurol* 2003; 37: 975-982.
41. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust*. 2004; 180: 132-137.

42. Isojarvi JI, Tauboll E, Pakarinen AJ. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 111: 290-296.
43. Bilo L, Meo R, Valentino R. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2950-2956.
44. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163-167.
45. O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 322-330.