



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Infantil de México Federico Gómez

“PRESENCIA DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA TRATADOS CON ÁCIDO VALPRÓICO“

TESIS

Para obtener el título en la especialidad de:

Pediatría



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Autor:

Dra. Karina Hernández Hernández

Tutor Académico:

Dr. Juan Hernández Aguilar

México, D.F., agosto 2007

AGRADECIMIENTOS

A mi mejor amiga:

Karolina Hernández Hdz

Por enseñarme que cualquier cosa que puedas soñar,

se puede lograr...

“A pesar de hacerse realidad,

no deja de ser un maravilloso sueño”

INDICE

I.	RESÚMEN.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
IV.	ANTECEDENTES.....	10
V.	MARCO TEÓRICO	
	1.1 Ovarios Poliquísticos.....	14
	1.2 Síndrome de Ovarios Poliquísticos.....	16
	1.3 Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Ovarios Poliquísticos y Epilepsia.....	23
	1.4 Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Ovarios Poliquísticos y anticonvulsivos.....	25
VI.	OBJETIVOS.....	31
VII.	HIPÓTESIS.....	32
VIII.	JUSTIFICACIÓN.....	33
IX.	LIMITACIONES.....	35
X.	METODOLOGÍA.....	36
XI.	RESULTADOS.....	42
XII.	DISCUSIÓN.....	50
XIII.	CONCLUSIONES.....	51
XIV.	RECOMENDACIONES.....	52
XV.	BIBLIOGRAFÍA.....	53

Palabras claves. Ovarios Poliquísticos, Ácido valpróico, Epilepsia

RESUMEN

Introducción.

Se han observado efectos endocrinológicos que pueden interferir con el crecimiento y la maduración sexual en niñas que padecen epilepsia y al uso de antiepilépticos. El Ácido valpróico se ha relacionado con ganancia de peso, irregularidades menstruales, hirsutismo, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y Ovarios Poliquísticos, aunque esto es controvertido.

Material y métodos:

Se estudiaron 33 niñas entre 8 y 18 años de edad, con epilepsia de cualquier tipo en tratamiento con AVP y otros antiepilépticos, sin evidencia de otra enfermedad endocrinológica a las que se les realizó un ultrasonido pélvico para descartar la presencia de Ovarios Poliquísticos y compararlas con aquellas que no recibían AVP.

Resultados:

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad entre los 3 grupos, siendo la edad promedio de 132 meses.

Se observó obesidad en el 39.3% (13 pacientes) de las pacientes de los 3 grupos, siendo mayor en el grupo que tomaba Ácido Valpróico en combinación con otros antiepilépticos (8pacientes). Se encontraron 8 pacientes (24%) con menarquia temprana, con predominio en el grupo de pacientes con tratamiento combinado (6 pacientes), al igual que predominio de pubertad precoz en este mismo grupo, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

No se encontró ningún caso de Ovarios Poliquísticos, siendo el promedio del volumen del ovario derecho de 2.46 cm³ y del izquierdo de 1.8cm³, sin encontrarse diferencia entre los 3 grupos.

Discusión: No existe evidencia que el Ácido valpróico, condicione la presencia de Ovarios Poliquísticos, ni alteraciones en el desarrollo sexual, en las pacientes estudiadas. Esto puede ser debido a que son pocas las pacientes estudiadas y que posiblemente se requiera de un mayor tiempo de administración del medicamento para aparición de los OP.

INTRODUCCION

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) se considera el desorden endocrinológico más frecuente en mujeres en edad reproductiva¹.

La prevalencia de Ovarios Poliquísticos (OP) en la población general es del 17 al 22%¹⁻⁶ y del síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es mucho más baja (4-8%)^{1-3, 6}.

Aunque aún se encuentra en debate con estimaciones de hasta el 33% de OP⁷ y del 26% para SOP^{7, 8}, esto depende de los parámetros usados para definirlo y la población estudiada^{5, 8}.

El síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es un desorden heterogéneo familiar caracterizado por hiperandrogenismo y una anovulación crónica con inicio durante los años peripuberales¹.

Las características de este síndrome incluyen: amenorrea, hirsutismo, obesidad, infertilidad, elevación de las concentraciones de hormona luteinizante (LH), androstendiona y testosterona, y la presencia de Ovarios Poliquísticos. ¹

Se ha observado que tanto la epilepsia como con el uso de antiepilépticos producen alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas y como consecuencia cambios endocrinos reproductivos⁵.

Se ha reportado una prevalencia del SOP del 1.5-26% en todas las mujeres con epilepsia ^{5, 8, 9} y del 5.9- 23.1% en pacientes tratadas con Ácido valpróico (AVP)^{8, 9}.

La prevalencia de OP en mujeres con epilepsia es del 11-19.4%^{3, 10}, mientras que las pacientes tratadas con monoterapia con AVP se reporta del 9.5-62.2%⁹⁻¹³ y del 11.1% al 50% en aquellas que reciben el AVP en politerapia^{10, 13}, sin embargo, hay autores que reportan una prevalencia de OP en mujeres con epilepsia de hasta un 29.7%^{8, 13, 14}.

Hay estudios que no demuestran diferencias en cuanto a la frecuencia de presentar irregularidades menstruales, SOP y OP entre mujeres con y sin epilepsia. Estos estudios han relacionado más, el uso de antiepilépticos, con los desórdenes endocrinológicos y con el incremento de presentar SOP y no tanto con la epilepsia por si misma⁵, ya que hay estudios donde se ha encontrado que las mujeres con OP o hiperandrogenismo se asocian con el uso de AVP, pero no con algún tipo de epilepsia en particular¹².

El mecanismo de patogénesis en el desarrollo de Ovarios Poliquísticos y de hiperandrogenismo durante la terapia con AVP es desconocido¹⁵. Frecuentemente revierte espontáneamente teniendo ciclos ovulatorios fértiles⁵.

El tratamiento del SOP está dirigido hacia el mejoramiento de sus manifestaciones clínicas y disminución del riesgo de sus complicaciones¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de Ácido valpróico en niñas y adolescentes con epilepsia es importante en nuestro medio. Se ha reportado la presencia de Ovarios Poliquísticos y del Síndrome de Ovarios Poliquísticos en mujeres adultas con el uso de este medicamento, si bien, se han reportado estos problemas en niñas de hasta 8 años, no se sabe con exactitud a que edad, dosis y tiempo de utilización del medicamento condiciona la presencia de estos problemas médicos, por lo que es importante tratar de responder estas interrogantes, para que nos ayude a la decisión de la utilización del Ácido valpróico en nuestro medio.

ANTECEDENTES

La primera idea de una asociación entre SOP y epilepsia fue sugerida en 1984 por Herzog⁵.

Bilo y Kiely encontraron que las mujeres epilépticas tenían una frecuencia elevada de pulsos de LH con respecto a controles sanas⁵.

El primer reporte de la alta incidencia de OP, hiperandrogenismo y desórdenes menstruales en mujeres que tomaban AVP fue publicado en 1993, por Isojarvi, quien realizó un estudio de 238 mujeres de 18 a 45 años de edad con epilepsia, donde encontró que el 20% presentaban irregularidades menstruales independientemente del tipo de medicamento que recibían.

Observó que de las pacientes tratadas con AVP el 45% presentaban irregularidades menstruales y el 43% la presencia de OP diagnosticado por ultrasonido (US), en comparación con un 19.4% de aquellas que recibían otros antiepilépticos.

Se encontró que las mujeres que iniciaron el tratamiento con AVP antes de los 20 años de edad el 80% presentaron OP en comparación con un 56% de aquellas que habían iniciado el tratamiento después de los 20 años de edad; siendo mucho menor (27% y 20%) en las mujeres que tomaban otros antiepilépticos.

También encontró que aquellas pacientes que recibían AVP como monoterapia o Politerapia presentaban irregularidades menstruales, obesidad e incremento de los niveles de testosterona, el 83% presentaron OP en comparación con un 62% de aquellas que recibían politerapia sin AVP con las mismas características y cuando el ritmo menstrual era regular el 83% de las pacientes con AVP los presentaba en comparación con un 40% de aquellas tratadas con otros antiepilépticos.

Además encontró mayor prevalencia de hirsutismo en aquellas pacientes que recibían AVP junto con carbamazepina (17%), en comparación con aquellas que recibían AVP solo (3%) y carbamazepina sola (1%)¹¹.

Estudios en animales han demostrado que el AVP induce cambios en los niveles séricos de esteroides sexuales y en la estructura ovárica en ratas hembras no epilépticas, manteniéndose los niveles de insulina sin cambios, lo que indica un único mecanismo de acción del AVP no necesariamente relacionado con SOP en humanos¹².

En un estudio de 100 mujeres con epilepsia se encontró que el 15% tenían deficiencia lútea caracterizada por anovulación e hiperandrogenismo, el 80% correspondían a mujeres tratadas con AVP y de ellas el 50% presentó Ovarios Poliquísticos. Encontrando una prevalencia de OP del 16.7% en todas las mujeres con epilepsia³.

Se ha observado una prevalencia de OP en el 26% de las mujeres que cursan con amenorrea, 87% con oligomenorrea y del 92% con hirsutismo. De las pacientes con OP el 55% presentan acné e hirsutismo y el 92% hirsutismo con ciclos regulares¹⁶.

En un estudio de 38 mujeres de 18 a 50 años de edad con trastorno bipolar se compararon los efectos de AVP y litio, donde no se encontró diferencia en cuanto a la ganancia de peso, pero si en cuanto a la aparición de irregularidades menstruales siendo un 50% en aquellas mujeres con toma de AVP y un 15% de aquellas que fueron tratadas con litio¹⁷.

Se ha encontrado la relación entre AVP y SOP en 1 de 3 estudios en mujeres con epilepsia y en 1 de 2 en mujeres con trastorno bipolar⁸.

En un estudio de adolescentes con epilepsia tratadas con AVP no se encontró diferencia en la frecuencia de irregularidades menstruales en comparación con adolescentes sanas, ni de la presencia de OP en púberes ni postpúberes, pero si en prepúberes con una prevalencia del 14.3% en comparación con ninguna de las adolescentes sanas. ¹³

Mientras que en otro estudio de niñas con epilepsia de 8 a 18 años de edad tratadas con AVP se observó que el 50% presentaron OP, siendo el 27% en prepúberes, 11% en púberes y 17% en postpúberes, además que el 48% presentaron irregularidades menstruales y el 33% hirsutismo en niñas postpuberales¹⁸.

Hay 2 estudios en niñas de 8 a 18 años donde se comparan los efectos secundarios de la función gonadal del AVP, en 1 estudio no se encontró diferencia sobre el crecimiento o maduración sexual ni de marcadores metabólicos en comparación con niñas sin tratamiento y en el otro estudio se encontró en algunas niñas tratadas con AVP la presencia de hiperandrogenismo caracterizado por elevación de los niveles de testosterona en 38% prepuberales, 36% puberales y 57% postpuberales, en las niñas puberales se encontró elevación del factor de crecimiento de insulina tipo 1 (IGF-1) y en niñas postpuberales disminución de la proteína fijadora del factor de crecimiento de insulina tipo 3 (IGFBP-3) con hiperandrogenismo, ningún otro parámetro endócrino fue significativamente afectado, así como no hubo diferencia en el índice de masa corporal (IMC), concluyendo que el AVP induce hiperandrogenismo en niñas con mayor frecuencia a mayor maduración puberal^{2, 3}.

Debido a estos escasos hallazgos, los autores sugieren seguir utilizando el AVP en niñas con epilepsia. Estos estudios son interesantes, pero aún no hay evidencia de que el uso de AVP en adolescentes y mujeres jóvenes tendrán efectos deletéreos sobre la vida reproductiva en un futuro^{2, 3}.

Murialdo encontró una prevalencia de OP del 40% en pacientes tratadas con politerapia que incluía AVP y del 13% en aquellas tratadas con politerapia pero que no incluía AVP y el 21% correspondía a pacientes con epilepsia idiopática generalizada y el 14% a pacientes con epilepsia parcial¹².

En 1 estudio de Isojärvi (1998) se observó que en aquellas mujeres con SOP y toma de AVP, después de suspender el AVP e inicio de lamotrigina por 1 año, el número total de OP disminuyó de 20 a 11, lo que hace suponer que los efectos del AVP son reversibles³.

MARCO TEÓRICO

❖ OVARIOS POLIQUÍSTICOS:

Recientes estudios sugieren que el desarrollo de OP en niñas puede indicar una predisposición genética a desarrollar SOP en la edad adulta¹⁹.

➤ EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de Ovarios poliquísticos (OP) diagnosticada por US en la población general es del 17-22%¹⁻⁶.

Clayton refiere que el hallazgo de Ovarios Poliquísticos puede ser una variación normal y no necesariamente implica alteraciones en la fertilidad² ya que hasta el 35% de las mujeres sanas presentan OP sin irregularidades menstruales ni hiperandrogenismo^{4, 8, 13, 20}.

La prevalencia con amenorrea se eleva a un 32% y con oligomenorrea o hirsutismo idiopático al 87%².

➤ DIAGNÓSTICO

El US transvaginal es preferible porque muestra una visión más exacta de los Ovarios, aunque esta técnica puede no ser práctica para adolescentes¹.

Los OP pueden ser identificados por US abdominal en niñas prepuberales pero los síntomas aparecen hasta después de la pubertad ya que la pubertad es un estado hiperdinámico, que incluye cambios mayores en la secreción de la hormona de crecimiento, insulina y IGF-1, gonadotropinas y esteroides sexuales. ²

Los criterios diagnósticos por ultrasonido para Ovarios Poliquísticos son:

- 12 folículos de 2 a 9mm ó incremento del volumen ovárico >10mm³

- Si hay evidencia de 1 folículo dominante >10mm³ o cuerpo lúteo se deberá repetir durante el siguiente ciclo.
- La distribución del folículo puede ser omitida así como el incremento de la ecogenicidad estromal y/o volumen
- El volumen ovárico es determinado en base a la fórmula = 0.5 x longitud x ancho x profundidad²¹.

Otros criterios alternativos son un área de 5.5cm² o > 10 folículos en un plano máximo respectivamente²².

EL incremento del volumen es un indicador objetivo de exceso de estroma ovárico. Los criterios del volumen ovárico normal en adolescentes son similares (10.8cc). Siendo el crecimiento ovárico es el criterio más fuerte. ²²

El diagnóstico de OP en adolescentes es difícil. Es importante que el ultrasonografista se base en las guías recomendadas para su diagnóstico. ²¹

La interpretación del ultrasonido ovárico en las adolescentes puede ser confundido con la presencia de Ovarios multifoliculares (OMF), los cuales pueden verse en adolescentes con hiperprolactinemia y mujeres que se recuperan de una amenorrea hipotalámica. Los OMF pueden ser normales o ligeramente aumentados en el tamaño, contener > 6 folículos de 4 a 10 mm de tamaño y tienen el estroma normal^{1, 22, 23}.

La relativa deficiencia de gonadotropina característica en la pubertad temprana, la hiperprolactinemia y la amenorrea hipotalámica pueden jugar un rol en el desarrollo de OMF. Las adolescentes con SOP tienen por lo general niveles más elevados de testosterona, LH y de insulina que aquellas con OMF^{1, 22, 23}.

➤ TRATAMIENTO

El manejo del hallazgo de OP en niñas prepuberales es controvertido¹⁹.

❖ SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

➤ DEFINICIÓN

La primera descripción del SOP fue por Stein y Leventhal en 1935 caracterizada por amenorrea, obesidad, hirsutismo y esclerosis de ambos Ovarios, con cambios ováricos histológicos característicos^{1, 2}.

Se define como una anovulación crónica hiperandrogénica⁵.

El hiperandrogenismo está representado por niveles elevados de testosterona, androstenediona o dehidroepiandrosterona en su forma libre o conjugada sulfatada^{1, 5}.

La anovulación crónica está representada por:

- Desórdenes menstruales: amenorrea, oligomenorrea, intervalos menstruales irregulares o menometrorragia
- Evidencia ultrasonográfica de crecimiento ovárico con múltiples quistes foliculares e incremento del estroma
- Niveles de progesterona anormalmente bajos durante la fase media lútea. ⁵

➤ EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del SOP en la población general aún se encuentra en debate con estimaciones tan bajas como 3-8%^{1, 2, 3, 13} o tan altas como del 26%, esto depende de los parámetros usados para definirlo y la población estudiada^{5, 8, 7}.

La prevalencia de SOP definido por la presencia de OP detectados por US es del 21 al 23%⁴.

➤ FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis es desconocida y probablemente es multifactorial, incluyendo factores genéticos (autosómico dominante), endócrinos (Ovarios y suprarrenales), metabólicos (obesidad, resistencia a la insulina) y neurológicos (hipotálamo y sistema límbico)⁵.

Se ha sospechado de la implicación genética, pero esto aún no ha sido bien documentado y esto ha sido difícil por la heterogeneidad fenotípica. Pareciera que la raza no está implicada, ya que en un estudio realizado en el sureste de Estados Unidos no se observó diferencia entre las razas negras (3%) y blancas (5%)².

Los factores étnicos parecieran jugar un papel importante en la expresión de los síntomas ya que se ha observado que el hirsutismo es común en mujeres del Mediterráneo y raro en japonesas².

Los factores genéticos influyen en la predisposición del SOP y tal vez para el desarrollo de la pubertad precoz (PP). Aproximadamente el 35 % de las madres y el 40 % de las hermanas de mujeres con SOP también tienen SOP, lo que sugiere que se trate de herencia autosómica dominante, aunque pareciera más un desorden poligénico multifactorial¹.

Battaglia et al, estudió a las hijas de pacientes con SOP y las comparó con un grupo control, donde encontró que no había diferencia de los niveles hormonales y del índice de masa corporal (IMC) entre los 2 grupos y las hijas de mujeres con SOP presentaron OP y aumento del volumen ovárico para su edad, además que el 26% tuvo pubertad precoz²⁴.

Los factores de riesgo para desarrollar SOP son:¹

- Historia familiar del SOP
- Ser hispano caribeño o americano africano
- Pubertad precoz
- Obesidad

En un estudio retrospectivo de adolescentes con PP se encontró que el 45 % tenía oligomenorrea, elevación de la testosterona e hirsutismo¹.

Hay evidencias de la participación de mecanismos centrales, como anomalías del eje hipotálamo-hipófisis, hiperinsulinemia y factores ováricos locales².

Los mecanismos centrales que incrementan la secreción de gonadotropinas también juegan un papel importante en la fisiopatología de OP. Muchas mujeres con SOP tienen elevada la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH y resistencia a la retroalimentación negativa por progestinas².

El incremento en la frecuencia y/o amplitud de los pulsos de LH promueven la secreción de LH y de FSH y a través de ello promueven la secreción de esteroides gonadales sin maduración del folículo, esto resulta en hiperandrogenismo porque el folículo inmaduro es deficiente de aromatasa, la cual convierte a los andrógenos en estrógenos. La maduración folicular incompleta también resulta en anovulación y la colección de quistes foliculares en el ovario⁵.

Los andrógenos juegan un papel importante en el desarrollo de Ovarios Poliquísticos, ya que se ha observado que en OP es frecuente encontrar hiperandrogenismo de origen extraovárico (hiperplasia suprarrenal, síndrome de Cushing e hiperprolactinemia) además de anomalías en la producción de andrógenos locales como la presencia de defectos en la 11beta-hidroxilasa o regulación anormal de la 17beta hidroxilasa/17-20 liasa en las células intratecales².

La insulina y el IGF-1 incrementan la síntesis de andrógenos ováricos posterior al estímulo de LH sobre las células intratecales².

La insulina también disminuye la síntesis hepática de IGFBP-1 que estimula la síntesis ovárica de andrógenos, controla la acción de IGF-1 sobre el ovario y también suprime la síntesis de globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG), por lo que niveles elevados de insulina incrementan la biodisponibilidad de testosterona^{2, 25}.

Las altas concentraciones de testosterona sérica pueden ser el factor desencadenante para la detención de la maduración folicular y secundariamente el desarrollo de Ovarios Poliquísticos²⁵.

➤ CUADRO CLÍNICO

Signos y síntomas: 2, 3, 26

✓ Clínicos:

- Asintomática
- Irregularidad menstrual (30-76%)
- Amenorrea
- Infertilidad (18-41%)
- Hirsutismo (14-66%) y/o alopecia
- Acné
- Obesidad (14-50%)

✓ Endócrinos y metabólicos:

- Concentraciones elevadas de LH
- Relación elevada de LH/FSH
- Elevación de la producción de andrógenos (testosterona, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona)
- Dislipidemia
- Resistencia a la insulina o hiperinsulinismo

Muchas adolescentes con SOP tienen sobrepeso o son obesas, aunque no es un criterio para el diagnóstico^{1, 8}.

En algunas personas la ganancia de peso puede ser el factor desencadenante para la expresión del síndrome².

El hirsutismo, acné y alopecia androgénica son características cutáneas de hiperandrogenismo¹.

El hirsutismo es la presencia de vello grueso en mujeres en áreas donde los hombres normalmente tienen vello, como en la cara, tronco y espalda baja. El

hirsutismo debe ser distinguido de la hipertrichosis que se refiere al crecimiento aumentado del vello¹.

La escala de Ferriman- Gallwey es utilizada para medir la magnitud del crecimiento del vello, la cual evalúa 9 regiones del cuerpo, donde una puntuación de 8 es definido como hirsutismo²⁷.

El acné vulgar persistente o severo sugiere hiperandrogenismo y afecta del 15 al 25 % de mujeres con SOP¹.

La alopecia se ha encontrado en el 67 % de mujeres con SOP en comparación con un 27 % de controles¹.

La prevalencia de apnea obstructiva del sueño aparentemente se encuentra incrementada en mujeres con SOP¹.

Para algunas adolescentes la pubertad precoz parece ser la manifestación más temprana del SOP y está caracterizada por elevación de las concentraciones de andrógenos suprarrenales para la edad cronológica, pero correspondiente con la etapa del desarrollo de vello púbico y muchas veces es secundaria a la adrenarquia prematura¹.

El crecimiento óseo generalmente es normal o sólo ligeramente acelerado¹.

Muchas mujeres con SOP presentan resistencia a la insulina y se ha observado que un 7 a 10% de las mujeres con SOP presentan diabetes tipo 2 y un 30% intolerancia a carbohidratos, además hay una alta prevalencia de SOP en mujeres con historia de diabetes gestacional².

La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son muy frecuentes en mujeres con SOP, aproximadamente el 33% de las mujeres con SOP desarrollan intolerancia a la glucosa y el 10% DM2. ¹

➤ DIAGNÓSTICO

De acuerdo a los criterios de la Sociedad Europea de Reproducción y embriología Humana y Sociedad Americana de Medicina reproductiva 2 de 3 criterios deben estar presentes los cuales incluyen:

- Oligo o anovulación
- Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo
- Ovarios Poliquísticos excluyendo otras etiologías como hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos o Síndrome de Cushing¹.

La presencia de OP no es requisito para el diagnóstico de SOP en adolescentes¹,²⁸ y el 87% se observan por US⁸.

Las anormalidades endocrinológicas asociadas con SOP son múltiples, pero ninguna es patognomónica o está siempre presente. Hay una gran heterogenicidad en cuanto a lo endocrinológico entre SOP y OP².

El hallazgo más frecuentemente encontrado son niveles altos de LH en suero y orina, elevación de la relación de LH/FSH, niveles bajos de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) lo cual ocasiona incremento en los niveles de testosterona libre, niveles altos de andrógenos (testosterona libre y total, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona), así como niveles de FSH y estrógenos en límites normales. Más del 50% de las mujeres con OP no tienen elevación de LH o de testosterona. Además se ha demostrado que no hay relación entre los niveles aumentados de testosterona con la presencia de hirsutismo. ²

Se ha encontrado en adolescentes con PP y SOP disminución de la sensibilidad de insulina, hiperinsulinemia, dislipidemia, obesidad de distribución central y un incremento de la actividad del factor activador-inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), así como elevación de las concentraciones de esteroides delta, 17-hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA)¹.

La elevación de las concentraciones de andrógenos, principalmente las concentraciones en la forma libre de testosterona, están reportadas en el 60 a 80% de las mujeres con SOP. La elevación de las concentraciones de DHEAS se observan en el 25% de las mujeres¹.

La amplia definición de SPO incluye entidades diagnósticas específicas que pueden actualmente considerarse separadamente, como la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal heredofamiliar, tumores ováricos virilizantes, varias causas identificables de hiperprolactinemia y desórdenes tiroideos⁵.

➤ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales del SOP en el adolescente incluyen hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos, síndrome de Cushing, resistencia a glucocorticoides e hiperprolactinemia¹.

Raras veces los desórdenes de diferenciación sexual manifiestan virilización en el inicio de la pubertad cuando aumenta la secreción de gonadotropinas¹.

➤ TRATAMIENTO

Existen diferentes opciones de tratamiento. El tratamiento depende de los síntomas y del exceso de andrógenos²⁹.

Para las adolescentes obesas con SOP, la modificación del estilo de vida con disminución de la ingesta calórica y el incremento del gasto de energía es la primera línea del tratamiento¹.

Los anticonceptivos orales son la primera línea endocrinológica para el tratamiento de mujeres con alteraciones dermatológicas o menstruales del SOP²⁹, ya que suprimen la secreción exagerada de andrógenos ováricos e incrementan las concentraciones de SHBG¹.

En las mujeres no obesas con hirsutismo que no ha sido posible controlar el exceso de andrógenos con anticonceptivos orales (ACO) se ha observado beneficio con el uso de glucocorticoides²⁹.

Los antiandrógenos son utilizados para el tratamiento del hirsutismo, ejemplos de ellos son la espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida y finasterida²⁹. El uso de espironolactona sola puede estar asociado con sangrado vaginal irregular, por lo que se usa en conjunto con ACO¹.

Las irregularidades menstruales deben ser tratadas ya que se han relacionado con un incremento del riesgo de desarrollo de hiperplasia endometrial y carcinoma. El tratamiento de elección son las progestinas y los ACO, aunque los hipoglucemiantes, glucocorticoides y agonistas de Hormona estimulante de gonadotropinas (GnRH) también pueden ser útiles²⁹.

❖ *SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS Y OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN MUJERES CON EPILEPSIA*

➤ EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de OP en mujeres con epilepsia es del 11-19.4%^{3, 10} y del SOP del 12 a 26%^{5, 8, 9}.

La prevalencia de irregularidades menstruales en mujeres epilépticas es del 21.8-56% en comparación con un 7% de mujeres sanas¹³.

➤ FISIOPATOLOGÍA

La epilepsia por si misma puede jugar un papel en la patogénesis del SOP. Los desórdenes reproductivos endocrinos son raros en mujeres epilépticas sin tratamiento⁵.

Las mujeres con epilepsia que cursan con un desbalance hormonal (hiperinsulinismo y obesidad) tienen predisposición al desarrollo del SOP².

Las crisis convulsivas producen elevación de los niveles de LH y FSH. También hay cambios de los niveles hormonales en los periodos interictales, lo que puede explicar las anormalidades menstruales en mujeres con epilepsia².

La frecuencia de las crisis convulsivas en mujeres con epilepsia correlaciona con los niveles de estradiol y progesterona en suero⁵.

Los ciclos anovulatorios son asociados con incremento en la frecuencia de las crisis convulsivas⁵.

El SOP es caracterizado por ciclos anovulatorios que exponen al cerebro a estrógenos constantes sin efectos cíclicos de progesterona, por lo que se exacerbaban las crisis convulsivas. También hay evidencia que sugiere que ciclos inadecuados de la fase lútea pueden jugar un papel en el desarrollo de ansiedad y cambios del humor que frecuentemente acompañan al SOP, principalmente en casos con cerebro anormal como epilepsia⁵.

Hay nuevas evidencias que sugieren que el periodo interictal así como las descargas temporo-límbicas pueden estar estrechamente relacionadas con el desarrollo temporal de niveles anormales de LH y secreción de prolactina, independientemente del uso de antiepilépticos, estos cambios además pueden estar asociados con un alto rango de desórdenes endocrinos reproductivos y menstruales⁵.

El estradiol bloquea al GABA y promueve la transmisión del glutamato, siendo proconvulsivantes y con efectos convulsivantes⁵.

La progesterona y especialmente algunos de sus metabolitos reducidos como pregnenolona sola tienen efecto potente GABAérgico, por lo que son estabilizadores del estado de ánimo, sedantes, hipnóticos y tienen propiedades anticonvulsivas⁵.

Drislane y Herzog han demostrado la alta frecuencia de pulsos de hormonas liberadoras de gonadotropinas con focos temporales izquierdos más que derechos⁵. Se ha observado una asociación entre SOP y crisis generalizadas, del lóbulo temporal^{9, 13} y epilepsia inespecífica⁹.

Se ha observado una relación entre OP y epilepsia de generalizada en un 41% y del 26% con epilepsia parcial²⁰, así como predominio de oligomenorrea, hirsutismo y SOP en las pacientes con epilepsia del lóbulo temporal¹⁴, ya que las descargas epilépticas sobre el sistema límbico pueden propagarse al eje hipotálamo-hipófisis, aunque en epilepsia idiopática generalizada aún no ha sido bien demostrada esta relación².

❖ SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS Y OVARIOS POLIQUÍSTICOS Y ANTICONVULSIVOS

➤ EPIDEMIOLOGÍA

Se ha reportado una prevalencia del SOP del 5.9 al 23.1% en pacientes epilépticas tratadas con AVP, ^{8, 9} aunque se ha reportado de hasta un 65% en estas últimas⁷.

Se ha reportado una prevalencia de OP del 11 al 19.4% en todas las mujeres con epilepsia^{3, 10}, del 9.5 al 62.2% en pacientes tratadas con monoterapia con AVP⁹⁻¹³ y del 11.1% al 50% en aquellas que reciben politerapia y AVP^{13, 10}, aunque hay autores que reportan una prevalencia de OP en mujeres con epilepsia de hasta un 29.7%^{8, 13, 14}.

➤ FISIOPATOLOGÍA DE EFECTOS SECUNDARIOS

Las drogas inductoras de enzimas hepáticas como la fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamazepina, producen un incremento transitorio de los niveles de prolactina, elevan la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que produce disminución de los niveles de hormonas circulantes, principalmente testosterona y pueden elevarse los niveles de LH y FSH secundariamente⁶.

La carbamazepina induce la síntesis de SHBG lo que reduce la actividad de esteroides sexuales, al reducirse la actividad de estradiol conlleva desórdenes menstruales y la disminución de la biodisponibilidad de testosterona puede tener un efecto benéfico sobre el posible hiperandrogenismo¹².

Contrariamente a los antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas, el AVP no tiene propiedades de inductor enzimático por lo que es el antiepiléptico de elección en niñas y mujeres jóvenes porque es eficaz y no reduce el efecto de los anticonceptivos orales¹⁵ ya que presenta un pequeño efecto sobre los niveles de hormonas reproductoras porque no influye sobre el eje hipotálamo-hipófisis en niñas y adolescentes, por lo que se considera de elección en epilepsias de inicio juvenil, principalmente en epilepsias mioclónicas juveniles las cuales inician cerca de la pubertad².

Se ha observado que el AVP se relaciona con desórdenes endócrinos reproductivos más frecuentemente que la carbamazepina relacionada con desórdenes menstruales en mujeres con epilepsia¹².

Uno de los efectos que más precozmente se describió fue la ganancia de peso, el mecanismo por el que aparece permanece aún desconocido^{2, 15}. Se ha observado que aquellas pacientes que tienen mala respuesta o adherencia al AVP ganan menos peso, en comparación con aquellas que tienen buen apego al medicamento³⁰.

Aunque se ha encontrado en algunos trabajos que el AVP no produce obesidad en la edad peripuberal, si bien se aprecia una tendencia al incremento de peso¹⁵.

En un estudio de niñas de 8 a 18 años de edad se encontró que las pacientes con tratamiento a base de AVP por más de 6 años el 50% tuvieron obesidad, mientras que la ganancia de peso fue igual en aquellas pacientes que iniciaron AVP antes y durante la pubertad³¹.

Estos datos sugieren que el sistema endócrino maduro del adulto puede no ser necesario para desarrollar obesidad relacionada al AVP y la dosis que se relacionó con el incremento de peso fue de 25 a 30mg/kgd, tampoco se encontraron cambios en la maduración sexual³¹.

En pacientes adultas tratadas con AVP se ha observado una relación directa con la existencia de Ovarios Poliquísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia. Estos efectos son más frecuentes en mujeres que han aumentado de peso durante el tratamiento^{2, 15}.

Se ha intentado relacionar el AVP con un aumento del apetito, aunque otros autores han postulado que la presencia de hiperinsulinismo genera aumento del apetito y en consecuencia, obesidad y es la base de este mecanismo desde la edad infantil, aunque hay trabajos que van en contra de esta hipótesis, dada la ausencia de diferencia entre los valores de insulinemia de las niñas caso y controles¹⁵.

Parece más lógico admitir que lo primero que se produce es la obesidad; ésta genera una resistencia periférica a la insulina y ello es lo que determina el aumento plasmático de la insulina¹⁵.

Otra hipótesis es la disminución de carnitina que produce el AVP¹⁵ y niveles bajos del factor estimulador de crecimiento de insulina 1 (IGFBP-1)²⁵.

La relación entre AVP y poliquistosis ovárica es un tema controvertido. El mecanismo de patogénesis del desarrollo de Ovarios Poliquísticos y de hiperandrogenismo durante la terapia con AVP es desconocido.

Se ha propuesto que la obesidad asociada con hiperinsulinismo y niveles bajos de IGFBP-1 están implicados en el desarrollo de Ovarios Poliquísticos e hiperandrogenismo en mujeres que toman AVP.

Los estudios en niñas son escasos y no se han encontrado casos de Ovarios Poliquísticos^{2, 15}.

Se ha reportado infertilidad en pacientes epilépticas tratadas con AVP, por lo que la función y estructura ovárica deberá ser considerada en pacientes en edad reproductiva que toman AVP para la epilepsia, principalmente en aquellas que presentan desórdenes menstruales durante el tratamiento²⁵.

En mujeres adultas en tratamiento con AVP las elevaciones plasmáticas de andrógenos parecen claramente establecidas¹⁵, ya que se han hecho estudios comparativos de mujeres adultas tratadas con AVP y otros antiepilépticos y se encontró que el 10.5% de las mujeres tratadas con AVP presentaron oligomenorrea e hiperandrogenismo en comparación con aquellas sin AVP con un 1.4%³⁰.

La prevalencia de irregularidades menstruales con AVP es del 40 a 59.5% en comparación con otros antiepilépticos que va del 11.4 al 25%¹³.

Las mujeres tratadas con AVP con hiperandrogenismo tienen niveles normales de la hormona luteinizante (LH), lo que sugiere que el AVP no estimula la vía de síntesis ovárica de andrógenos dependiente de LH, por lo que es posible que el AVP tenga un efecto directo en la producción ovárica de andrógenos²⁵.

Aunque también hay autores que no han encontrado diferencia en la prevalencia de irregularidades menstruales y presencia de OP en adolescentes no epilépticas y aquellas epilépticas tratadas con AVP⁸.

En niñas se ha observado un aumento de testosterona total y del índice de andrógenos libres, siendo la androstendiona y el sulfato de DHEA-S normales sin que exista aparentemente ninguna repercusión clínica, ya que el hiperandrogenismo en niñas prepúber, pubertad y postpuberal que toman AVP no se ha asociado con obesidad o hiperinsulinemia^{15, 25}. Otros estudios realizados no han encontrado hiperandrogenemia en niñas¹⁵.

El tratamiento con AVP no parece interferir con el crecimiento lineal ni con la maduración sexual^{8, 15}.

Se ha sugerido que los desórdenes reproductivos endocrinológicos pueden ser representados en mujeres con epilepsia del lóbulo temporal y en mujeres con epilepsia primaria generalizada, esto muestra que la relación de AVP, Ovarios Poliquísticos e hiperandrogenismo pueden desarrollarse en epilepsia primaria generalizada y epilepsia parcial²⁵.

Algunos autores refieren que la prevalencia de OP y SOP parece ser igual en mujeres con epilepsia y sanas, y se ha relacionado más el uso de antiepilépticos con los desórdenes endocrinológicos y no tanto con la epilepsia por si misma, ya que hay estudios donde se ha encontrado que las mujeres con OP o hiperandrogenismo se asocian con el uso de AVP, pero no con algún tipo de epilepsia en particular¹².

Los trabajos sobre los efectos del AVP sobre la función hormonal reproductiva masculina son escasos. En adultos varones parece existir cierta tendencia a presentar aumento de andrógenos, aunque no de forma precoz¹⁵.

Se ha encontrado que los niveles de testosterona e insulina regresan a niveles normales después de 12 meses de haber suspendido el AVP y ser remplazada con lamotrigina y la pérdida de peso es más gradual²⁵.

En algunas mujeres con efectos metabólicos o endócrinos relacionados con el uso de AVP la lamotrigina puede ser una buena alternativa en mujeres con epilepsia primaria generalizada y carbamazepina u oxcarbamazepina en crisis parciales¹².

OBJETIVOS

❖ Objetivo Principal

Describir la presencia de Ovarios Poliquísticos en pacientes pediátricos con epilepsia tratados con AVP, en comparación con otros antiepilépticos

❖ Objetivos secundarios

Describir la edad de presentación de los quistes

Si existe relación con el tiempo de administración o dosis del AVP

HIPOTESIS

❖ Alternativa

Las niñas con tratamiento con AVP tienen mayor prevalencia de quistes ováricos en comparación con otros antiepilépticos.

❖ Nula

Las niñas con tratamiento con AVP no tienen mayor prevalencia de quistes ováricos en comparación con otros antiepilépticos.

JUSTIFICACION

El Ácido valpróico ha sido usado por más de 30 años en el tratamiento de varios tipos de epilepsia y por más de 2 millones de pacientes¹⁵.

Es ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia infantil¹⁵, principalmente en el tratamiento de epilepsias generalizadas idiopáticas de inicio juvenil y en el tratamiento de todos los tipos de epilepsias generalizadas, en Norteamérica también se ha usado para el tratamiento de desórdenes del comportamiento y migraña².

Desde su introducción se han descrito numerosos efectos secundarios, algunos idiosincrásicos y otros dependientes de la dosis¹⁵.

No hay datos sobre la prevalencia de efectos secundarios en mujeres tratadas con AVP para epilepsia o la dosis y la relación entre tratamiento con AVP y los efectos endocrinos y metabólicos².

El AVP tiene un pequeño efecto sobre los niveles de hormonas reproductoras porque no influye sobre el eje hipotálamo-hipófisis en niñas y adolescentes, por lo que se considera de elección en niñas, mujeres jóvenes y en epilepsias de inicio juvenil, principalmente en epilepsias mioclónicas juveniles las cuales inician cerca de la pubertad, porque es eficaz y no reduce el efecto de los anticonceptivos orales^{2, 15}.

Tanto la epilepsia como los antiepilépticos producen alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas y como consecuencia cambios endócrinos reproductivos⁵, por lo que se ha relacionado el SOP con la epilepsia, el uso de antiepilépticos y con el tratamiento con AVP⁹.

La epilepsia por si misma puede jugar un papel la patogénesis de OP⁵, aunque algunos autores refieren que la prevalencia de OP y SOP parece ser igual en mujeres con epilepsia y sanas, y se ha relacionado más el uso de antiepilépticos con los desórdenes endocrinológicos y no tanto con la epilepsia por si misma, ya que hay estudios donde se ha encontrado que las mujeres con OP o hiperandrogenismo se asocian con el uso de AVP, pero no con algún tipo de epilepsia en particular¹², y se ha observado que los desórdenes reproductivos endocrinos son raros en mujeres epilépticas sin tratamiento⁵.

Se ha observado un incremento en la frecuencia de OP en mujeres adultas tratadas con AVP, siendo mucho mayor en aquellas que inician el tratamiento antes de los 20 años de edad, además de un incremento en la frecuencia de irregularidades menstruales, obesidad, hirsutismo e incremento de los niveles de testosterona en comparación con aquellas tratadas con otros antiepilépticos¹¹.

En pacientes adultas tratadas con AVP se ha observado una relación directa con la existencia de OP, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia. Estos efectos son más frecuentes en mujeres que han aumentado de peso durante el tratamiento. No obstante, la relación entre AVP y poliquistosis ovárica sigue siendo un tema controvertido^{2, 15}.

El mecanismo de la patogénesis del desarrollo de Ovarios Poliquísticos y de hiperandrogenismo durante la terapia con AVP es desconocido¹⁵.

Se ha observado que el AVP produce efectos adversos en el ambiente reproductivo y endócrino en etapas prepuberal y puberal¹⁷ y el hiperandrogenismo ocurre con mayor frecuencia a mayor maduración puberal. Debido a estos escasos hallazgos los autores sugieren seguir utilizando el AVP en niñas con epilepsia^{2, 3, 17}. Cuando se han encontrado los OP y SOP se ha observado que suceden inmediatamente después de la menarca⁸.

No se sabe si las adolescentes expuestas a AVP tienen mayor susceptibilidad a SOP como consecuencia de cambios en el eje hipotálamo-ovario-hipófisis en años cercanos a la postmenarca⁸.

Los estudios en niñas son escasos. No se han encontrado casos de Ovarios Poliquísticos, aunque sí se ha apreciado un incremento de la testosterona plasmática sin que se asocie hiperinsulinemia¹⁵, pero aún no hay evidencia de que el uso de AVP en adolescentes y mujeres jóvenes tendrán efectos deletéreos sobre la vida reproductiva en un futuro^{2, 3}.

LIMITACIONES

No existen criterios diagnósticos de Ovarios Poliquísticos por US en niñas ni adolescentes.

Los criterios diagnósticos de Ovarios Poliquísticos utilizados fueron los mismos que en mujeres adultas. ^{21, 22}

METODOLOGIA

❖ TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal y exploratorio.

❖ UNIVERSO

Niñas de 8 años en adelante hasta los 18 años, con epilepsia de cualquier tipo en tratamiento con AVP y otros antiepilépticos, sin evidencia de otra enfermedad endocrinológica.

❖ POBLACIÓN DIANA

Todas las pacientes con epilepsia y que tomen antiepilépticos de la consulta externa de neurología del HIM.

❖ POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes femeninos localizables y que acudan a realizar USG

❖ CRITERIOS

➤ De inclusión:

Niñas de 8 a 18 años con epilepsia tratadas con AVP y otros antiepilépticos sin enfermedades endocrinológicas.

➤ **De exclusión:**

Padecimiento endocrinológico previo.

➤ **De eliminación:**

No acudir a realización de US

Imposibilidad para realizar US por falta de vejiga llena

❖ DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	CLASIFICACIÓN POR OBSERVACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
Edad	Cuantitativa discontinua	Proporcional	Medida en meses cumplidos
Tipos de crisis	Cualitativa nominal	Nominal	<u>Parciales:</u> - simples - complejas - secundariamente generalizadas <u>Generalizadas:</u> - ausencias - convulsivas
Antiepiléptico	Cualitativa nominal	Nominal	- AVP - AVP + Otros antiepilépticos - Otros antiepilépticos
Dosis	Cuantitativa discontinua	Intervalo	mg/Kg/día
Tiempo de tratamiento	Cuantitativa discontinua	Proporcional	Meses
Concentración sérica	Cuantitativa discontinua	Proporcional	mg/dl
Apego	Cualitativa nominal	Nominal	Si No
Edad menarquia	Cuantitativa discontinua	Proporcional	Meses cumplidos
Ritmo	Cualitativa nominal	Nominal	Regular Irregular
Desarrollo sexual	Cualitativa ordinal	Ordinal	Tanner I Tanner II Tanner III Tanner IV Tanner V
Obesidad	Cualitativa nominal	Nominal	Índice de masa corporal
Hirsutismo	Cualitativa nominal	Nominal	Si No
Ovarios Poliquísticos	Cualitativa nominal	Nominal	Si No

➤ **Variable dependiente:**

Quistes ováricos

➤ **Variable independiente:**

Antiepiléptico

➤ **Definición de variables:**

- **Obesidad** = definida como un IMC por arriba de la percentil 95 según la edad y sexo. ³²
- **Escala Tanner y Whitehouse:** ^{33, 34}
 - Prepuberal (M y P1)
 - Puberal (M y P 2-4)
 - Postpuberal (M y P 5)
- **Hirsutismo:** en base a la escala de Ferriman- Gallwey con puntuación mayor o igual a 8. ³⁵
- **Desórdenes menstruales:**
 - **Amenorrea:**²⁶
 - **Primaria:** ausencia de menarca a los 16 años de edad con caracteres sexuales secundarios (CSS) o a los 14 años sin desarrollo de CSS o ausencia de menarca después de 3 años posterior a la aparición de CSS.
 - **Secundaria:** ausencia de menstruación por más de 3 ciclos ó 6 meses.
 - **Oligomenorrea:** intervalos menstruales de 35 días por 6 meses mínimo. ³⁶
 - **Ciclos irregulares de 22-35día** ⁶
 - **Polimenorrea:** ciclos menores de 24 días³⁶
 - **Sangrado uterino disfuncional:** es el incremento o irregularidad del sangrado transvaginal²⁶
- **Ovarios Poliquísticos:** en base a los criterios diagnósticos para mujeres adultas^{22, 37}

❖ MÉTODO, TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se dividieron a las pacientes en 3 grupos: grupo 1 con monoterapia con AVP, grupo 2 en tratamiento con AVP y otros antiepilépticos y el grupo 3 en tratamiento con otros antiepilépticos, realizándose comparaciones entre estos grupos.

Se informó a los padres del objetivo del estudio y se obtuvo permiso para la realización del US y la utilización de los resultados obtenidos.

Se recabaron datos de tipo de crisis convulsiva, dosis, tiempo de uso y niveles séricos y apego del antiepiléptico, edad de menarquia y ritmo menstrual.

Se valoraron peso, talla, índice de masa corporal (IMC), desarrollo sexual, signos de hirsutismo.

Se realizó ultrasonido pélvico transabdominal para valorar el tamaño de los Ovarios y la presencia de los quistes con un equipo Aloka modelo SSD 2000 con un transductor de 3.5mHz por el mismo ultrasonografista sin conocer el antiepiléptico que toma, ni las características clínicas del caso.

❖ PLAN DE ANÁLISIS Y TABULACIÓN

El análisis se realizó con el programa SPSS versión 12.0 para Windows.

Para el análisis comparativo de las características clínicas se utilizó T-Student y para el análisis comparativo de los datos ultrasonográficos entre los 3 grupos se utilizó ANOVA (Análisis de varianza). Considerándose significativo con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 37 pacientes, de las cuales se excluyeron 3 por falta de control de esfínteres y 1 por no acudir a realización del US.

Se estudiaron 33 pacientes, de las cuales predominaron el grupo de pacientes epilépticas tratadas con politerapia sin AVP (Figura 1), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

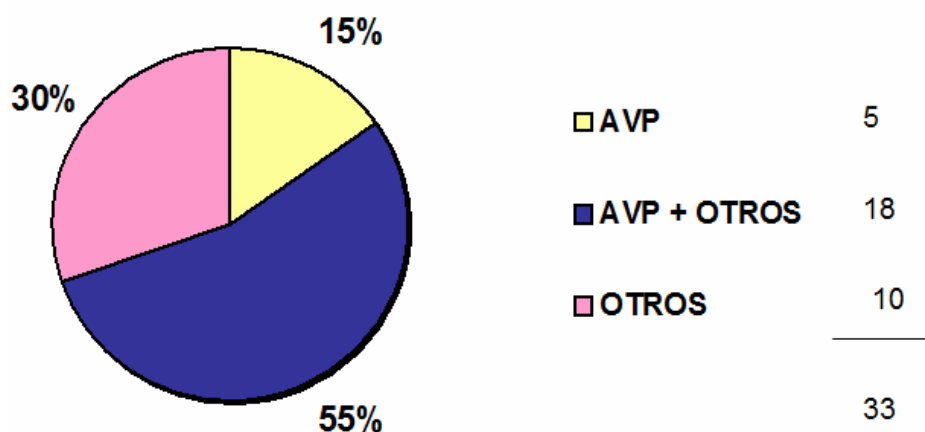


Figura 1. Grupos de tratamiento

No se observó diferencia estadísticamente significativa en los 3 grupos para la edad, siendo ligeramente menores las pacientes con monoterapia con AVP (Tabla 1 y Figura 2), tampoco hubo diferencia significativa en cuanto al tipo de epilepsia, siendo la parcial secundariamente generalizada la más frecuente pero con $p > 0.05$ (Tabla 2, Figura 3 y 4).

Tabla 1. Características clínicas

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
	Ácido Valpróico	Combinado	Otros
Edad en meses	116±33.2 (109-189)	146 ± 33.8 (106-216)	135 ± 30.4 (101-185)
Total de pacientes	5 (15.1%)	18 (54.5%)	10 (30.3%)

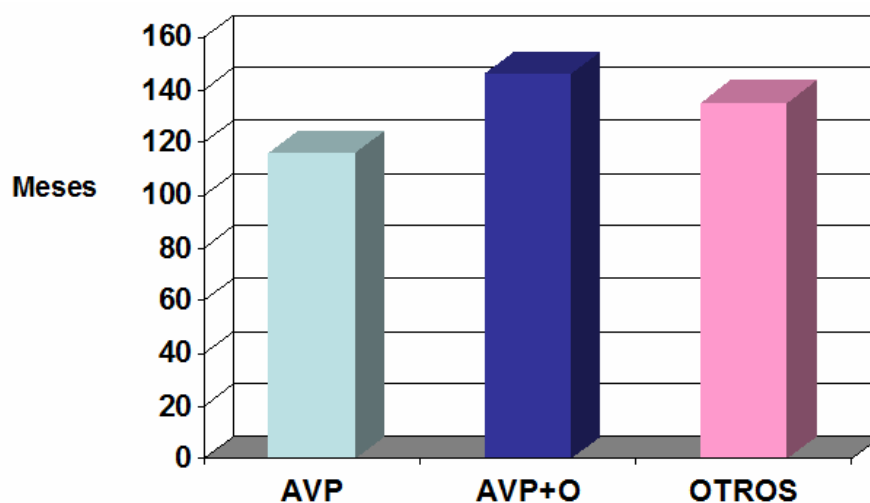


Figura 1. Edades de acuerdo a los diferentes grupos

Tabla 2. Descriptivo-Tipo de crisis

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
	Ácido Valpróico	Combinado	Otros
Parcial simple	1	2	2
Parcial compleja	2	2	1
Parcial secundariamente generalizada	1	7	2
Ausencia	0	2	1
Generalizadas	1	5	4
Total	5	18	10

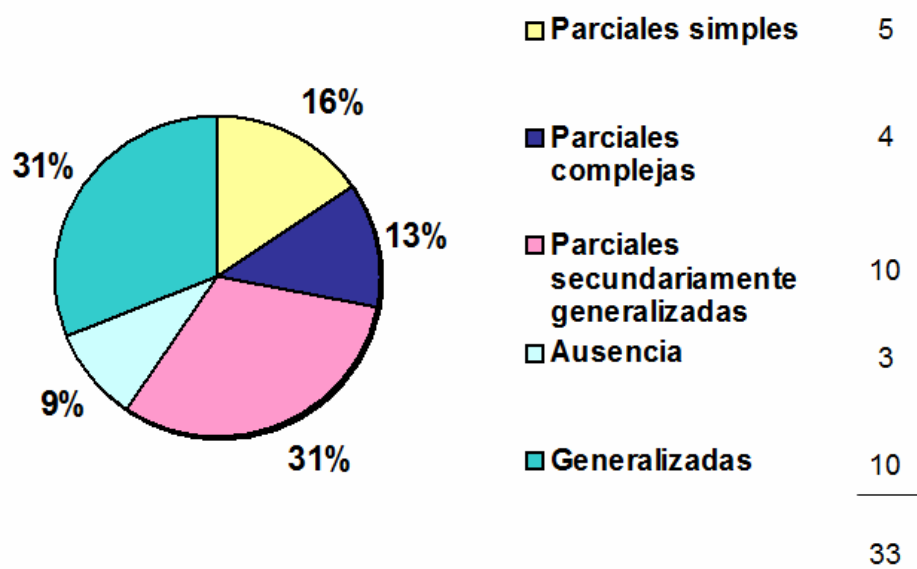


Figura 3. Tipos de crisis

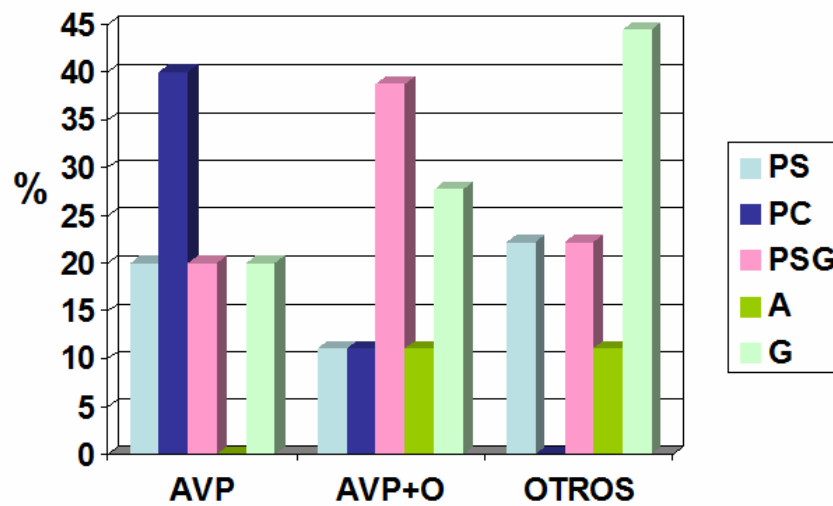


Figura 4. Descripción de tipo de crisis

En cuanto al tiempo de tratamiento fue similar en los 3 grupos, siendo ligeramente más prolongado el uso de carbamazepina (Tabla 3 y Figura 5).

Tabla 3. Descriptivo-Tiempo de tratamiento en meses

ANTICONVULSIVO	Grupo 1 Ácido Valpróico	Grupo 2 Combinado	Grupo 3 Otros
AVP	57.6 ± 27.3	54 ± 42.3	
Difenilhidantoína		54 ± 25.4	36 ± 16.9
Clobazam		60	1
Topiramato		34 ± 43.3	
Lamotrigina			22.5 ± 25.1
Carbamazepina		12	120
Clonazepam		72 ± 33.9	48

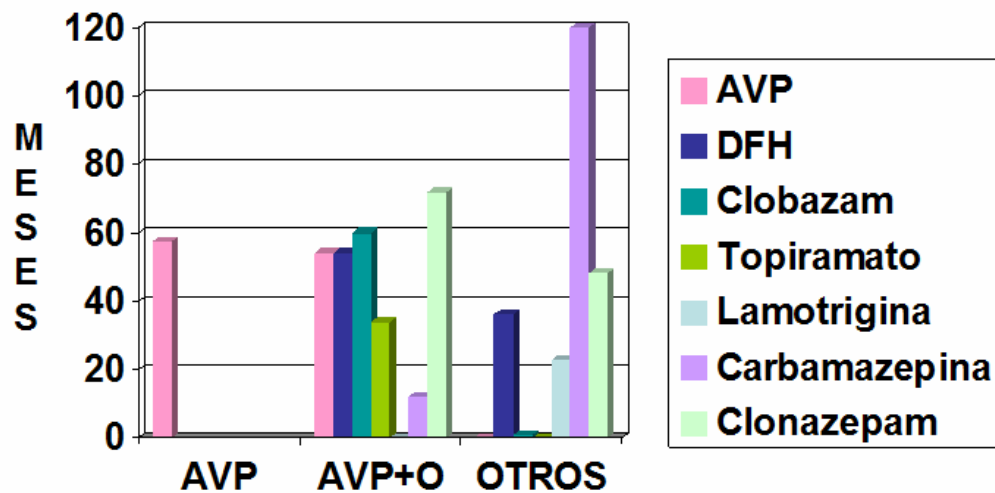


Figura 5. Tiempo de tratamiento

De todas las pacientes estudiadas sólo 1 no tuvo niveles séricos de AVP dentro de parámetros terapéuticos (Figura 6).

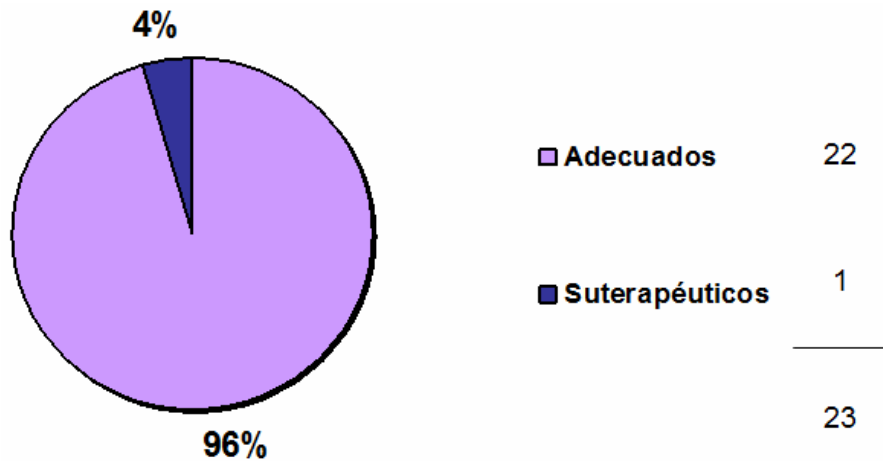


Figura 6. Niveles de AVP adecuados

En cuanto a las variables estudiadas, se observó que el grupo con politerapia sin AVP fueron los que mostraron mayor apego al tratamiento con respecto a los otros 2 grupos, pero no fue estadísticamente significativa (Tabla 4 y Figura 7).

Se encontró que las pacientes con monoterapia con AVP fueron las que mostraron menor índice de obesidad, pero no fue estadísticamente significativo, mientras la frecuencia del hirsutismo fue muy similar en los 3 grupos (Tabla 4 y Figura 7).

Tabla 4. Frecuencias de variables

	Grupo 1 Ácido Valpróico	Grupo 2 Combinado	Grupo 3 Otros
Apego	4 (80%)	13(72.2%)	10(100%)
Niveles de AVP adecuados	5 (100%)	17(94.4%)	
Obesidad	1 (20%)	8 (44.4%)	4 (40%)
Hirsutismo	2 (40%)	8 (44.4%)	4 (40%)
Total	5	18	10

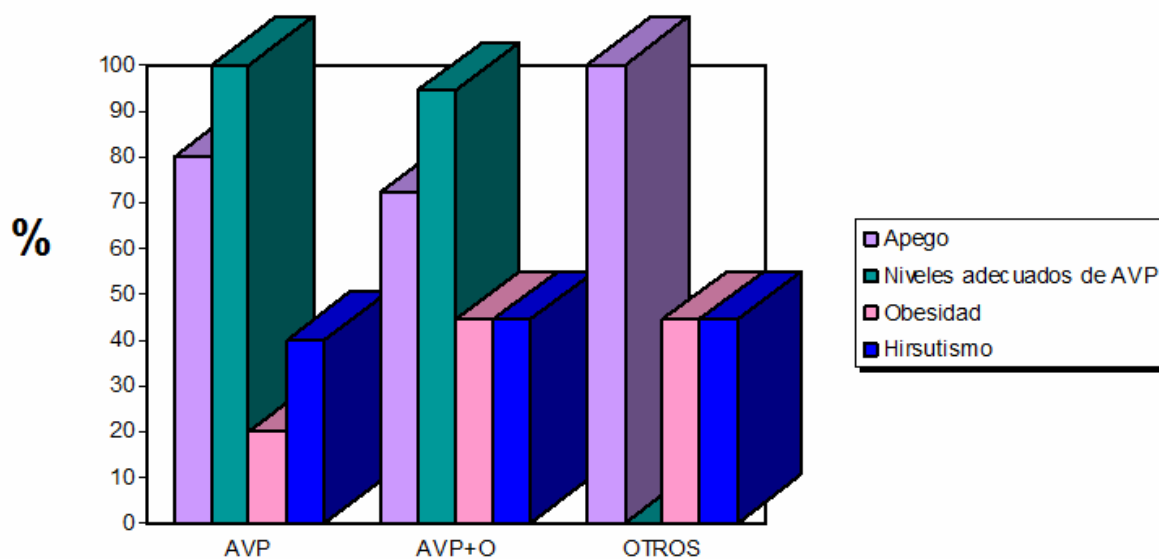


Figura 7. Frecuencias de variables

Se encontró una prevalencia mucho mayor de menarquia temprana en aquellas pacientes con monoterapia con AVP, en comparación con los otros 2 grupos, encontrándose sólo 1 paciente con menarquia temprana en el tercer grupo, siendo mucho más frecuentes las irregularidades menstruales en éste último, sin ser estadísticamente significativos. No se mostró diferencia entre los 3 grupos en cuanto al desarrollo puberal (Tabla 5 y Figura 8).

Tabla 5. Frecuencias – Efectos reproductivos

	Grupo 1 Ácido Valpróico	Grupo 2 Combinado	Grupo 3 Otros
Menarquia	1	9	4
Menarquia temprana	1 (100%)	6 (66.6%)	1 (25%)
Irregularidades menstruales	0	4 (44.4%)	2 (50%)
Tanner mamario temprano	1 (20%)	3 (16.6%)	1(10%)
Tanner mamario tardío	0	1(5.5%)	0
Tanner púbico tardío	1 (20%)	0	2 (20%)

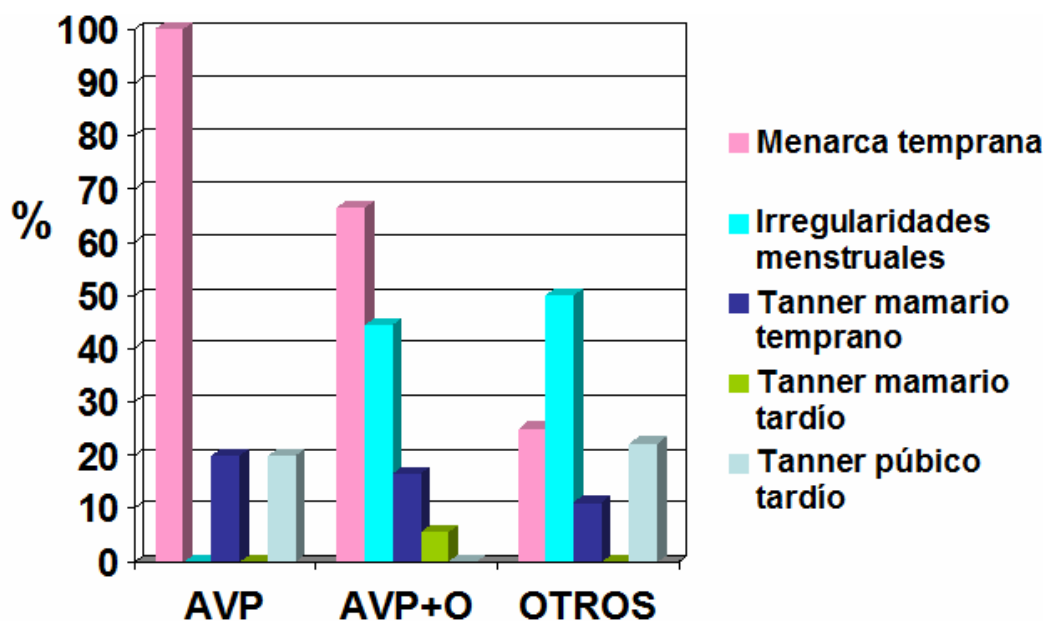


Figura 8. Efectos reproductivos

Ninguna paciente de los 3 grupos reunió los criterios para el diagnóstico de Ovarios Poliquísticos y sólo 2 pacientes mostraron quistes foliculares pero menores de 4mm y un máximo de 5 quistes en 1 paciente. No se observó diferencia en cuanto al tamaño, volumen y presencia de quistes foliculares en los 3 grupos (Tabla 6 y Figura 8).

Tabla 6. Análisis comparativo de los datos ultrasonográficos entre los 3 grupos (ANOVA) Análisis de varianza (sin diferencias significativas= >0.05)

	Grupo 1 Ácido Valpróico	Grupo 2 Combinado	Grupo 3 Otros
Longitud Ovario Derecho	1.65 ± 0.48	2.12 ± 1.94	2.25 ± 0.71
Longitud Ovario Izquierdo	1.43 ± 0.79	1.88 ± 0.60	1.46 ± 0.63
Volúmen Ovario Derecho	1.87 ± 0.63	2.67 ± 2.66	2.84 ± 0.60
Volúmen Ovario Izquierdo	1.67 ± 0.79	2.01 ± 3.66	1.97 ± 0.63
Ancho Ovario Derecho	1.26 ± 0.36	1.44 ± 0.87	1.25 ± 0.87
Ancho Ovario Izquierdo	1.45 ± 0.31	3.75 ± 0.68	2.22 ± 0.60

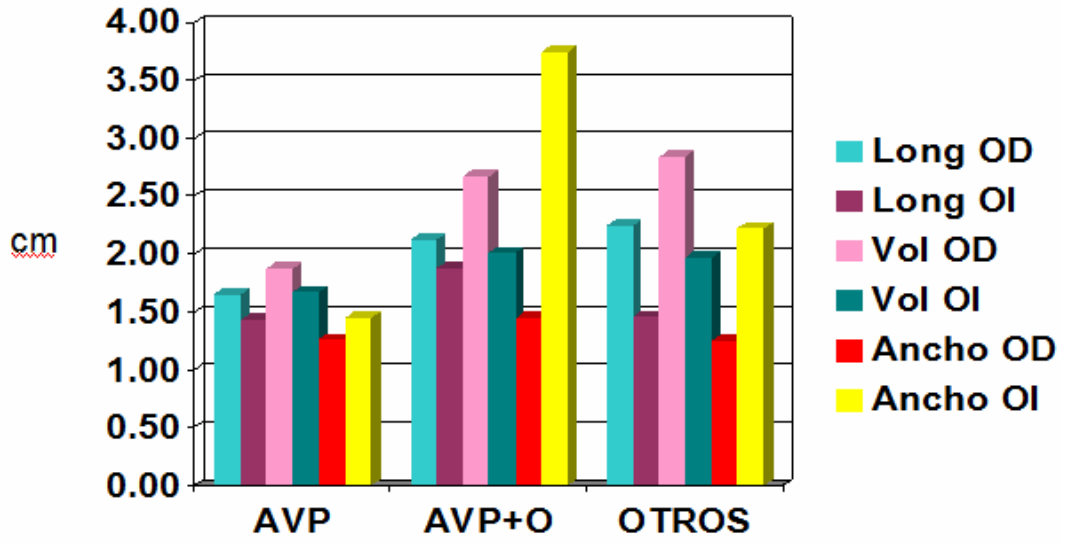


Figura 9. Tamaños de Ovarios

DISCUSION

Nuestro trabajo no mostró diferencias significativas según el tipo de antiepiléptico administrado con respecto a la frecuencia de obesidad, irregularidades menstruales, desarrollo sexual e hirsutismo, así como tampoco se observa mayor prevalencia con respecto al tipo de crisis convulsiva y alteraciones endócrinas.

Las irregularidades menstruales encontradas pudieran explicarse porque el 50% de los ciclos menstruales son anovulatorios durante los 2 primeros años postmenarca¹².

En nuestro trabajo no se encontró ninguna paciente con criterios para Ovarios Poliquísticos y esto puede ser en parte porque la disfunción ovárica puede no ser demostrable sino hasta 3 años postmenarca¹², además que hasta el momento los criterios diagnósticos que existen para Ovarios Poliquísticos son para mujeres adultas y no para niñas ni adolescentes.

Cabe pues pensar que, para el desarrollo de un síndrome de ovario poliquístico completo, sea necesaria una exposición más larga al medicamento, de manera que para encontrar esta alteración nos tengamos que ir a la edad adulta, tras muchos años de tratamiento¹⁵.

CONCLUSIONES

No existe evidencia que el Ácido valpróico, condicione la presencia de Ovarios Poliquísticos, ni alteraciones en el desarrollo sexual, en las pacientes estudiadas. Esto puede ser debido a que son pocas las pacientes estudiadas y que posiblemente se requiera de un mayor tiempo de administración del medicamento para aparición de los OP.

Se piensa que la necesidad de una monitorización hormonal sistemática en niñas y adolescentes en tratamiento con AVP podría apoyar estas conclusiones, debido a que se ha reportado el Síndrome de Ovarios Poliquísticos se presenta aun sin Ovarios poliquísticos.

RECOMENDACIONES

Es conveniente una vigilancia estrecha del peso y aquellas pacientes tratadas con AVP realicen dieta y ejercicio.

Se recomienda que aquellas que lleguen a presentar obesidad, oligomenorrea e hirsutismo deban acudir a valoración hormonal y/o ecográfica por endocrinología y ginecología.

En caso de encontrar un cuadro de ovario poliquístico establecido cabe la posibilidad de plantear otras alternativas terapéuticas, ya que el cuadro puede revertir tras la retirada del AVP.

Nuestro estudio sólo evaluó la presencia de Ovarios poliquísticos, pero no la presencia del Síndrome de Ovarios Poliquísticos, por lo que sería recomendable realizar más estudios donde se realizaran valoraciones hormonales para descartar la relación del SOP con el uso del AVP.

BIBLIOGRAFIA

1. Baldwin. Polycystic ovary syndrome. *Pediatric Annals* 2006; 35 (12): 88-896
2. Genton P., Bauer J. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001; 42 (3): 295-304
3. Chappell KA, Markowitz JS, Jackson CW. Is valproate pharmacotherapy associated with polycystic ovaries? *Ann Pharmacother* 1999;33(11):1211-6.
4. Knochenhauer E.S., Key T.J. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-82
5. Herzog A., Schachter S. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42(3): 311-5.
6. Bolfek A., et al. Adolescent Psychopharmacology: Drugs for Mood Disorders. *Adolesc Med* 2006; 17: 789–808
7. Reuber M. Valproate, polycystic ovary syndrome and the need for a prospective study. *Seizure* 2000; 9: 235–236
8. Joffe H., Janet E. A putative relationship between valproic acid and polycystic ovarian syndrome: implications for treatment of women with seizure and bipolar disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2003;11(2):99-108.
9. Polycystic ovarian syndrome relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):2946-9.
10. Duncan S. Polycystic Ovarian Syndrome in Women with Epilepsy: a Review. *Epilepsia* 2001; 42 (3): 60-65
11. Isojarvi J, Laatikainen T, Pakarinen A, Juntunen K, Myllyla V. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383

12. Jouko I.T.Isojärvi. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia* 2001;42(3):305-10.
13. Meo R., Bilo L. Polycystic Ovary Syndrome and Epilepsy: A Review of the Evidence. *Drugs* 2003; 63(12):1185-1227
14. Soares JC. Valproate treatment and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Bipolar Disord* 2000;2(1):37-41.
15. J.V. Balaguer, López G. Effects of valproate on sexual development. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(5):443-8.
16. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*1986;293:355-8.
17. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 2003; 5: 28–35.
18. El- Khayat H.A. et al. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1106-15
19. Hatim O. Opinions in Pediatric and Adolescent Gynecology. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19:215–217
20. Harden C.L. Polycystic Ovaries and Polycystic Ovary Syndrome in Epilepsy: Evidence for Neurogonadal Disease. *Epilepsy Currents* 2005; 5 (4): 142–146
21. Adam H. B., Joop S.E. Laven. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update* 2003; 9 (6): 505-514
22. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res* 1995; 38: 974.
23. Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multi-follicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375.

24. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, et al: Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17:771
25. Isojarvi J, Tapanainen. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries: A report of 3 cases. *J. Arch Neurol* 2000; 57:1064-8.
26. Colleen Buggs. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 677–705
27. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140: 815-830.
28. Correll C.U. Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2006; 45 (7): 771-791
29. Buggs C., Rosenfield R.R. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 677–705
30. Ootom, S. Nusier, M., Hasan, Hadidi, Samawi R. 3, Younes, Darweesh, Boulatova. Prevalence of Polycystic Ovaries in Epilepsy Patients using **Valproic Acid**. *Epilepsia* 2005; 46 Sup 6 (267): 814
31. Rättyä J., Vainionpää L. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999; 103(3): 588-93.
32. [www. Cdc.gov/growthchart](http://www.Cdc.gov/growthchart)
33. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51:170-82.
34. Allen W. Root. Precocious Puberty. *Pediatrics in Review* 2000; 21 (1)
35. Ferriman D, Gallway JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
36. Hamed A. El- Khayat, et al. Physical Growth and Endocrinal disorders during Pubertal maturation in Girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (9): 1106-1115
37. Orbak Z., Sagsoz N., Alp H., Tan H., Kaya D. Pelvis ultrasound measurements un normal girls: relation to puberty and sex hormona concentrations. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 525-530

38. More on valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(4): 354.
39. Valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998; 37(1):9-10.

CRONOGRAMA

MESES	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Selección del tema	*									
Revisión bibliográfica	*	*	*	*	*	*	*	*		
Ingreso de pacientes al estudio				*	*	*	*	*	*	
Recolección de datos							*	*	*	
Análisis									*	*
Elaboración de trabajo		*	*	*	*	*	*	*	*	*
Presentación del tema									*	*