

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA ADOLESCENCIA Y ÁCIDO VALPROICO. ASOCIACIÓN POCO PENSADA. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

Reina Y. Zerpa V.¹, Yajaira Briceño L.², María Lacruz-Rengel³.

¹Postgrado de Puericultura y Pediatría, Departamento de Puericultura y Pediatría. ²Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina. ³Servicio de Neurología Infantil, Departamento de Puericultura y Pediatría. Instituto Autónomo Hospital Universidad de Los Andes – Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(2): 119-125

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso clínico donde se asocia la presencia de síndrome de ovario poliquístico al uso prolongado de ácido valproico (AVP).

Caso Clínico: Adolescente femenina de 15 años de edad, quien acude a consulta endocrinológica por aumento de peso, acné facial y trastornos menstruales tipo oligomenorrea desde los 13 años de edad. Antecedentes Personales: Menarquia a los 11 años, ciclos menstruales regulares hasta los 13 años de edad, acné a los 12 años. Conocida portadora de epilepsia generalizada tipo ausencia desde los 9 años tratada con AVP. Antecedentes Familiares: Positivos para síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) y epilepsia. Examen Físico: Índice de masa corporal (IMC) 23,78 kg/m² (P90-97), acné facial, no hirsutismo, desarrollo puberal Tanner V, Neurológico: Normal. Laboratorio: valores de glucemia normales e insulina elevados, HOMA 5,5. Perfil tiroideo normal y perfil lipídico alterado compatible con dislipidemia. En fase folicular: LH 8,76 mUI/mL, FSH 8 mUI/mL, Relación LH/FSH 1,09, Estradiol 69 pg/mL y valores de andrógenos elevados. Eco pélvico en fase folicular reporta ovario poliquístico izquierdo.

Conclusión: El SOPQ es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en adolescentes, puede ir acompañado de alteraciones menstruales (oligomenorrea, amenorrea primaria o secundaria y/o sangrado uterino disfuncional), acné, signos de virilización, hirsutismo, obesidad, hallazgos ecográficos de ovario poliquístico, alteraciones cardiovasculares, dislipidemia, resistencia insulínica e hipertensión. En las jóvenes con epilepsia, el uso de AVP produce un incremento en la frecuencia de los pulsos de LH, de obesidad y resistencia insulínica, lo cual podría explicar la asociación con SOPQ. Estos efectos adversos son reversibles al suspender el AVP.

Palabras Clave: Síndrome de Ovario poliquístico, Acido Valproico.

ABSTRACT

Objective: To present a clinical case where the presence of polycystic ovarian syndrome (PCOS) is associated with prolonged use of valproic acid (VPA).

Clinical case: Female adolescent 15 years old, who attends endocrinological consultation because of weight gain, facial acne, and menstrual disorders of oligomenorrhea type since she was 13 years old. Personal Background: Menarche at 11 years old, regular menstrual cycles until 13 years of age, acne at age 12. She is a known carrier of Epilepsy of Generalized Absence type since age nine, treated with VPA. Family History: Positive for PCOS and epilepsy. Physical Examination: Body mass index (BMI) 23.78 kg/m² (P90-97) facial acne, no hirsutism, Tanner V of pubertal development. Neurologic: Normal. Laboratory: Normal values of glucose and elevated values of insulin, HOMA 5.5. Normal thyroid profile. Dyslipidemia. In follicular phase: LH 8.76 mIU/mL, FSH 8 mIU/mL, LH/FSH ratio 1.09, Estradiol 69 pg/mL, and high values of androgens. Pelvic ultrasound in follicular phase reports a left polycystic ovary.

Conclusion: PCOS is the most common cause of hyperandrogenism in adolescents. It may come along with menstrual disturbances (oligomenorrhea, primary or secondary amenorrhea and/or dysfunctional uterine bleeding), acne, signs of virilization, hirsutism, obesity, echographic findings of polycystic ovaries, cardiovascular disorders, dyslipidemia, insulin resistance, obesity and hypertension. In young people with epilepsy, the use of AVP produces an increase in the frequency of LH pulses, obesity and insulin resistance, which may explain the common association with PCOS. These adverse effects are reversible upon discontinuation of AVP.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Valproic Acid.

Artículo recibido en: Febrero 2014. Aceptado para publicación en: Mayo 2014.

Dirigir correspondencia a: Yajaira Briceño La Cruz; Email: jmendoya@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es un trastorno endocrino frecuente, caracterizado por oligoanovulación crónica con diferentes manifestaciones de hiperandrogenismo clínico o bioquímico, y otras expresiones clínicas heterogéneas y criterios diagnósticos variables¹⁻³. El SOPQ tiene una prevalencia entre 4 y 8% en la población en edad fértil⁴. Es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de comienzo peripuberal, afectando aproximadamente a un 3% de la población femenina. Se le atribuye un origen multifactorial y se ha demostrado un componente genético, no determinándose su modo de transmisión⁵.

En la mujer con epilepsia existe un incremento de las alteraciones en la función reproductora que, en algunas ocasiones, puede relacionarse con SOPQ⁶; en los últimos años se ha descrito la posible relación entre este síndrome y el tratamiento con algunos fármacos antiepilépticos (FAE), en particular el Ácido Valproico (AVP)⁷⁻⁹. El AVP es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia infantil¹⁰, describiéndose desde su introducción numerosos efectos secundarios, algunos idiosincráticos y otros dependientes de la dosis, entre los que se destacan la ganancia de peso, resistencia insulínica e hiperandrogenismo, siendo estos factores intervinientes directa o indirectamente en la fisiopatogénesis del SOPQ^{7,10,11}.

En vista de que la mujer epiléptica es de 66 a 75% menos fértil con respecto a una mujer sana^{12,13}, es difícil proponer un tratamiento con FAE que a largo plazo no incida de forma negativa en la salud reproductiva de la misma, por lo cual hasta la fecha este tema ha sido de gran controversia^{6,7,11,14}. Se presenta un caso clínico donde se asocia el síndrome de ovario poliquístico al uso prolongado de AVP.

CASO CLÍNICO

Adolescente femenina de 15 años de edad quien acude a consulta endocrinológica por cursar con aumento de peso, acné facial, asociado

a la aparición de trastornos menstruales tipo oligomenorrea desde los 13 años de edad. Entre los antecedentes personales destaca menarquia a los 11 años, ciclos menstruales regulares hasta los 13 años de edad, actualmente oligomenorrea, acné a los 12 años. Conocida portadora de Epilepsia generalizada tipo Ausencia con EEG característico de punta onda lenta generalizado de 3 Hz. (Fig. 1); desde los 9 años es tratada con AVP (Divalproato sódico) 500 mg/día. Niveles séricos de AVP al mes del tratamiento, dentro de rango terapéutico (72 µg/dL). Acudió solo a 2 controles neuropediátricos en 6 años de manejo. En el último control se suspende manejo anticomisial por mantenerse anictal desde inicio de tratamiento, por contar con EEG libre de alteraciones y datos tanto clínicos como paraclínicos sugerentes de SOPQ. Presenta como antecedentes familiares, abuela materna con SOPQ, cardiópata; tío abuelo materno epiléptico; tía abuela paterna, tres primos II grado, un primo en III grado de la línea paterna conocidos epilépticos.

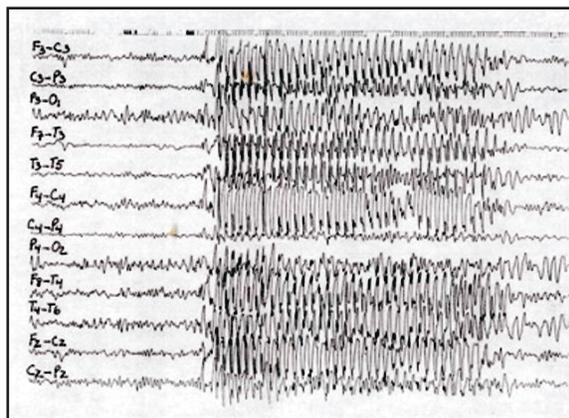


Fig. 1: Patrón Electroencefalográfico de punta onda lenta generalizado de 3 ciclos/seg de paciente femenina de 9 años de edad con Epilepsia generalizada tipo Ausencia.

Al examen físico: Peso 56,5 Kg, (P75), Talla 154cm, P/T (P25-50), Índice de Masa Corporal (IMC) 23,78 kg/m² (P90-97). Presenta acné facial, no hirsutismo, desarrollo puberal Tanner V. Neurológico: Normal. Entre los exámenes paraclínicos están: Glicemia T0' 90 mg/dL, T 120' 106 mg/dL. Insulina T 0' 24,8 µU/mL, T 120' 76 µU/mL, HOMA 5,5. TSH 2,20 mUI/mL, T4libre 1,07 ng/dL, Colesterol total 192 mg/dL (P90-97), Triglicéridos 153 mg/dL, (P90-97). En fase

folicular (3er día del ciclo menstrual) LH 8,76 mUI/mL, FSH 8 mUI/mL, Relación LH/FSH 1,09. Estradiol 69 pg/mL, 17-OHP 2 ng/ml (V.N. 0,36-1,97), DHEA-S 310 μ g/dL (V.N. 24-239 μ g/dL), Testosterona total 160 ng/dL (V.N. 12-59 ng/dL). El ecosonograma pélvico en fase folicular concluye ovario poliquístico izquierdo (Fig. 2). Con estos datos se plantean los diagnósticos de 1.- SOPQ, 2.- Sobrepeso, 3.-Epilepsia Generalizada tipo Ausencia, 4.- Resistencia Insulínica y 5.- Dislipidemia.



Fig. 2: Ecosonograma con presencia de ovarios poliquísticos.

Por los hallazgos clínicos y paraclínicos se inicia tratamiento tanto con modificaciones en el estilo de vida relacionados a cambios en la alimentación, aumento de actividad física, y medicamentos como Flutamida 250 mg/día, anticonceptivos orales a base de etinilestradiol y drospirenona, Omega 3 y metformina, los cuales recibió durante 6 meses con discreta mejoría clínica. Posterior a la omisión del ácido valproico y seguimiento durante un año, presenta evolución clínica y de laboratorio satisfactoria.

DISCUSIÓN

El SOPQ es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en las adolescentes, es una endocrinopatía compleja que abarca múltiples signos y síntomas entre los que destacan alteraciones menstruales, que se presentan aproximadamente en 2/3 de las adolescentes, y puede manifestarse como oligomenorrea, amenorrea primaria o secundaria y/o sangrado uterino disfuncional, acné, signos de virilización, obesidad, hirsutismo, hallazgos ecográficos de ovario poliquístico, alteraciones cardiovasculares y dismetabólicas definidas por dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión^{2,14}. El hiperandrogenismo está presente en un 66% de las adolescentes con SOPQ, aunque un hiperandrogenismo leve puede ser parte normal de la pubertad de muchas adolescentes.

El término de SOPQ ha sufrido múltiples modificaciones y sus criterios diagnósticos son muy variables de acuerdo a la escuela que lo maneje⁶. El diagnóstico y el manejo son difíciles en la etapa infanto-juvenil por lo que en el Consenso Venezolano de Síndrome de Ovario Poliquístico 2007, se aconseja seguir las recomendaciones propuestas por Sultan, quien sugiere que se cumplan 4 de los siguientes 5 criterios³.

- Oligomenorrea o amenorrea 2 años después de la menarquía.
- Hiperandrogenismo clínico: acné persistente, hirsutismo severo.
- Hiperandrogenismo “bioquímico”: testosterona plasmática > 50 ng/dL, aumento de la relación LH/FSH > 2.
- Resistencia a la insulínica / hiperinsulinemia: manifestada por acantosis nigricans, obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa.
- Ovarios poliquísticos al ultrasonido: ovarios aumentados de tamaño, microquistes periféricos, aumento del estroma.

Según Rotterdam, cuyos criterios diagnósticos no se adecuan a este grupo etario, y existe el riesgo de realizar un diagnóstico erróneo, se acordó que el SOPQ podía ser diagnosticado luego de excluir

otros trastornos relacionados, si están presentes dos de los siguientes criterios: 1.- oligomenorrea o anovulación crónica, 2.- signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, 3.- ovarios poliquísticos al examen ecográfico (presencia de 12 o más folículos en cada ovario, que midan entre 2 y 9 mm de diámetro y/o el incremento del volumen ovárico >10 mL)¹⁵.

Carmina y cols. (2010)¹⁶ sugieren que en las adolescentes el diagnóstico definitivo de SOPQ debiera cumplir con todos los criterios de Rotterdam y no con dos de tres; este autor plantea que para realizar este diagnóstico, la hiperandrogenemia corroborada bioquímicamente por ensayos ultrasensibles debería ser un hallazgo clásico, después de excluir otras patologías que cursen con hiperandrogenismo, aunado a las alteraciones menstruales luego de dos años de la menarquia y a los hallazgos por ultrasonido de incremento del volumen ovárico >10 mL³.

Según Legro y cols. (2013)¹⁷, el diagnóstico de SOPQ en adolescentes es difícil debido a que en su maduración puberal normal puede existir una hiperandrogenemia relativa, incluyendo niveles elevados de DHEA-S e irregularidades menstruales durante meses o años después de la menarquia. Además, por ultrasonido, el cual generalmente se realiza transabdominal, puede haber confusión entre un ovario multifolicular y un ovario poliquístico; es posible una superposición significativa entre los criterios para SOPQ en adultos y la pubertad normal en las adolescentes.

Nuestro caso cumple con los criterios previamente mencionados, y se evidencian como síntomas predominantes en la paciente sobrepeso, oligomenorrea, hiperandrogenismo y trastornos metabólicos.

La prevalencia del SOPQ es variable de acuerdo a los diferentes estudios reportados en la literatura; Builes y cols. (2006) reportan una prevalencia entre 4 y 8% en la población en edad fértil, mientras que el SOPQ se presenta en el 13 a 25% de mujeres con epilepsia, una prevalencia más acentuada que en mujeres sanas⁴. Ribacoba-Montero y cols. reportan que el 50% de las mujeres con epilepsia tienen alteraciones del

ciclo menstrual, especialmente ciclos irregulares, amenorrea en un 20% y ciclos anovulatorios en 33%⁷. Se ha descrito aumento de la frecuencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en pacientes con SOPQ, así como mayor riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico.

Se han planteado tres hipótesis para determinar la etiopatogenia del SOPQ, un aumento en los pulsos de LH/GnRh (factor liberador de gonadotropinas hipofisarias), producción excesiva de andrógenos por parte del ovario y las glándulas suprarrenales, y por último, la existencia de un síndrome de resistencia a la insulina^{4,7,18}.

En la hipótesis de la LH, se considera la existencia de un trastorno del eje hipotálamo hipófisis con un aumento en la frecuencia y amplitud en los pulsos de LH. Se sugiere que en las mujeres con SOPQ se produce una insensibilidad relativa del pulso generador de GnRH al estradiol (E2) y la progesterona, como consecuencia no existen los cambios cíclicos en la frecuencia de pulsos de GnRH y no se secreta de manera preferencial la FSH, lo cual ocasiona maduración ovárica inadecuada^{4,7}.

La hipótesis ovárica plantea que hay una secreción excesiva de andrógenos ováricos, ya que en estas mujeres se evidencia un incremento de la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), un precursor de andrógenos en las células tecales, implicando una alteración de la regulación de la función de la enzima 17 P450c. Esta enzima puede inducir o incrementar la producción de andrógenos a través de la fosforilación de serinas, y de esta forma aparecen las anomalías presentes en SOPQ^{4,7}.

La hipótesis insulínica se justifica por la relación existente entre hiperinsulinemia con resistencia a la insulina y SOPQ, y viceversa. La insulina disminuye la liberación de proteínas transportadoras de esteroides sexuales (SHBG) e incrementa los niveles de andrógenos libres⁷; además, según Dunaif (1999) aumenta la fracción libre de testosterona e IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina) al disminuir sus proteínas transportadoras, lo que es un estímulo para la hipertrofia de las células de la teca ovárica y así aumentar la producción de

andrógenos¹⁹. Esta hipótesis se reafirma al asociar fármacos sensibilizadores a la insulina como metformina, ya que se observa una mejoría del hiperandrogenismo con la disminución de niveles de testosterona⁶.

La relación entre estas tres hipótesis es un enigma, sin poder determinar cuál de las tres es la desencadenante inicial del SOPQ, por lo que se plantea que es de origen multifactorial.

La literatura mundial en la última década ha relacionado la epilepsia y el SOPQ con el uso de determinados FAE, y a pesar de que es un tema controversial, ginecólogos y endocrinólogos expertos en la materia han propuesto algunas teorías que explican la etiopatogenia de estas aseveraciones. En las jóvenes con epilepsia existe una alteración funcional provocada por la descarga epiléptica de la corteza, que determina cambios en la señal hipotálamo hipófisis y altera el circuito basal y pulsátil de la LH presentando incremento en la frecuencia de los pulsos de la LH, apoyando la teoría de la LH^{20,21}. Por otro lado, la obesidad por sí misma se asocia con alteraciones del ciclo menstrual, y esta puede ser secundaria al uso de Ácido Valproico. El SOPQ y la elevación de los niveles de andrógenos, se consideran efectos adversos reversible asociado al uso de AVP²².

Isojärvi y cols. en 1993⁸ en un estudio con un grupo de mujeres en tratamiento con AVP, otro con Carbamazepina (CBZ) y otro grupo con terapia combinada, en comparación con mujeres sanas, con un seguimiento durante 9 años, evidenciaron que el 43% de las mujeres que recibían AVP presentaban SOPQ y atribuyeron esto a la acción directa del fármaco sobre los andrógenos ováricos.

Genton y cols. (2001)²³ plantearon que el aumento de peso observado con el tratamiento de AVP puede condicionar resistencia a la insulina y favorecer la aparición de SOPQ, esto coincide con lo observado en el caso presentado. Se desconoce la relación que puede tener el AVP directamente con los receptores de insulina del ovario y del cerebro. El uso de FAE, los cuales son inductores enzimáticos, puede favorecer la degradación

de testosterona y enmascarar el síndrome, sin embargo el AVP, al ser inhibidor enzimático no desarrolla este efecto y esto se corrobora en este caso donde la paciente cursó con niveles elevados de 17-OHP, DHEA-S y de testosterona.

En lo que respecta a las medidas terapéuticas del SOPQ, se ha recomendado además de los cambios en el estilo de vida, apoyo psicológico, medidas cosméticas, la utilización de anticonceptivos orales (ACO) (desde la tradicional combinación de acetato de ciproterona/etinilestradiol hasta los de cuarta generación como etinil estradiol/drospirenona) solos o asociados a sensibilizantes a la insulina como la metformina o a antiandrógenos como la flutamida o la espironolactona. El tratamiento debe ser siempre individualizado teniendo presente las características particulares de cada paciente, la seguridad del medicamento, el objetivo terapéutico y la adherencia al mismo, además de tomar en cuenta si existe comorbilidad asociada y por consiguiente uso de otros fármacos con efectos secundarios indeseables^{17,24}.

En nuestro caso, a pesar de que la paciente recibió tratamiento con ACO y metformina no se observó mejoría clínica sino hasta omitir el AVP. Resultados similares encontró un grupo finlandés y Bauer y col. en el 2000, quienes confirmaron la reversibilidad del cuadro clínico al sustituir AVP por Lamotrigine asociado a pérdida de peso²⁵⁻²⁷. En nuestro caso, se omitió el FAE dado el control clínico y electroencefalográfico observado en la paciente al cabo de 6 años de manejo continuo y regular, aunque sin vigilancia.

Si bien existe una relación entre jóvenes epilépticas y SOPQ asociado a FAE, en particular AVP, por el momento no existen contraindicaciones absolutas para el tratamiento con dicho fármaco, hasta que no haya estudios prospectivos realizados con un número adecuado de pacientes. Sin embargo, es necesario que el médico que trate a la joven epiléptica considere los signos de alarma propuestos como aumento de peso superior al 20% o incremento del Índice de Masa Corporal (IMC), índice de perímetro de cintura/cadera superior a 0,85cm, ciclo menstrual mayor de 35 o menor de 23 días, hirsutismo o signos de virilización, para la identificación eficaz de pacientes con

predisposición a desarrollar SOPQ⁷, adoptando una conducta terapéutica oportuna, asegurando que el beneficio que aporta es mayor que los efectos secundarios acumulativos, logrando no incidir negativamente en la salud de la joven o mujer epiléptica y disminuyendo la incidencia de disfunción reproductora a largo plazo en estas pacientes, mejorando a la vez su calidad de vida.

Se concluye que el diagnóstico de SOPQ es un hallazgo frecuente en la población femenina con epilepsia, como resultado de múltiples factores ambientales y genéticos, que en algunas ocasiones se exacerban asociado al uso de FAE como el AVP, sin embargo no hay evidencia suficiente para asegurar que existe una mayor prevalencia en aquellas pacientes que reciben AVP. A pesar de que la comprensión de los efectos de las crisis convulsivas y de los antiepilépticos sobre la función endocrina reproductora aun es incompleta, estamos en capacidad de identificar jóvenes con epilepsia que pudieran presentar esta alteración y que se beneficiarían de una investigación endocrina y de una intervención terapéutica adecuada. Todo clínico involucrado en el manejo de la epilepsia debe estar atento de la alta prevalencia de los trastornos reproductivos en la población femenina. Se debe atender de manera especial a aquellas pacientes obesas que reciben AVP o aquellas que experimentan un aumento desmesurado de peso. Cambios metabólicos como resistencia insulínica, hiperandrogenismo y la obesidad están estrechamente relacionados con el SOPQ asociado a AVP. El conocimiento de estas dos patologías permitirá elegir o modificar el tratamiento antiepiléptico más indicado según el tipo de crisis, dado que los signos y síntomas asociados a SOPQ pueden tratarse de un efecto adverso reversible del FAE. El beneficio de cambiar el tratamiento debe ser analizado frente a la efectividad en términos del control de crisis y efectos secundarios de las otras alternativas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Villalba T, Ivanovic-Zuvic F. Síndrome de ovario poliquístico: ¿una consecuencia del uso de ácido valproico? / Polycystic ovary syndrome: a metabolic consequence of valproic acid use? *Trastor Ánimo* 2005; 1:45-57.
- Gutiérrez A, Velásquez A, Vélez A. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Acta Neurol Colomb* 2005;21: 49-56.
- Maulino N, Monsalve D, Mendoza A, Bajares M, Pizzi R, Velásquez E. Síndrome de Síndrome de Ovario Poliquístico y Adolescencia. En *Consenso Venezolano del Síndrome de Ovario Poliquístico 2007*. Pág. 40-43.
- Builes C, Díaz I, Castañeda J, Pérez E. Caracterización clínica de la mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Colomb Ginecol* 2006; 57:36-44.
- Fatterwit W. polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Survry* 2000; 54: 403-415.
- Martínez-Faedo C, Díaz C, Salas-Puig J, Ribacoba R. Remisión de un síndrome de ovario poliquístico asociado a ácido valproico en una mujer epiléptica. *Rev Neurol* 2003, 36: 639-642.
- Ribacoba-Montero R, Martínez-Faedo C, Salas-Puig J. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Rev Neurol* 2003; 37:975-982.
- Isojavi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383-1388.
- Herzog AG, Schachter Sc. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovarian syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001; 42:311-315.
- Elices E, Arroyo S. Ácido valproico. En: Cruz GA, Vadillo FJ, editores. *Efectos adversos e interacciones de los fármacos antiepilépticos*. Madrid: Janssen-Cilag, 2000; 65-81.
- Balaguer JV, López M, Celma A, Contell A, Castelo ML. Efectos del ácido valproico sobre el desarrollo sexual. *An Pediatr Barc* 2003;58:443-448.
- Nappi C, Meo R, Di Carlo C, Estranco A, Bili I. Reduced fertility and endocrine dysfunction in women with epilepsy. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8: 133-145.
- Arango G. Epilepsia y mujer adolescente. *Acta Neurol Colomb* 2005;21:18-24.
- Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV. Menstrual cycle and ovary alteration in women with epilepsy on antiepileptic drug. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519-526.
- Silva C, Lilue M. Diagnóstico Ecográfico del Síndrome de Ovario Poliquístico. En *Consenso Venezolano del Síndrome de Ovario Poliquístico 2007*. Pág. 36-39.
- Carmina E, Oberfield S, Lobo R. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet*

- Gynecol 2010; 203:201.e1-5.
17. Legro R, Silva A, Ehrmann D, Hoeger K, Murad H, Pasquali R, Welt C. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 2013-2350.
 18. Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome –the enigma unravels? *Lancet* 1999; 354:996-997.
 19. Dunaif A. Insuline action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:341-359.
 20. Schomer DL. Ovarian hormones and the nervous system. In Kaplan PW, ed. *Neurologic disease in women*. New York: Demos medical Publishing; 1998. Pag. 45-51.
 21. Bilo L, Meo R, Valentino R. Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril* 1991; 55: 705-711.
 22. Warrel BC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 126-129.
 23. Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 295-304.
 24. Nieto R, Velásquez E, Cabrera M, Centeno I, Ablan F. Tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico. En *Consenso Venezolano del Síndrome de Ovario Poliquístico* 2007. Pág. 55-74.
 25. Idojärvi JI, Tapanainen JS. Valproate, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. *Arch Neurol* 2000; 57: 1064-1068.
 26. Bauer J, Jarre A, Klingmüller D, Elger CE. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163-167.
 27. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009; 92:1966-1982.