

Asociación del síndrome de ovario poliquístico e hígado graso en mujeres: revisión de la literatura

Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Fatty Liver Disease in Women: A Literature Review

Diana Carolina Alfonso-Vergel,^{1*}  Yanette Suárez-Quintero,² 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Alfonso-Vergel DC, Suárez-Quintero Y. Asociación del síndrome de ovario poliquístico e hígado graso en mujeres: revisión de la literatura. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2025;40(2):186-195.
<https://doi.org/10.22516/25007440.1238>

¹ Especialista en Docencia Universitaria. Maestría en Epidemiología Universidad el Bosque. Residente Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana.

² Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Diana Carolina Alfonso-Vergel.
alfonsovd@javeriana.edu.co

Fecha recibido: 14/06/2024

Fecha aceptado: 25/03/2025



Resumen

Introducción: el hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad multisistémica con un espectro de presentación que inicia con la esteatosis simple seguida de esteatohepatitis no alcohólica, y puede progresar hasta fibrosis. Su prevalencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) varía entre el 34% y el 70%, lo que se explica fisiopatológicamente por la resistencia a la insulina, la obesidad, el hiperandrogenismo y otros factores. Actualmente, no existe un tratamiento aprobado para ninguna de estas dos entidades; por lo tanto, el manejo debe basarse en modificaciones del estilo de vida, incluida una alimentación adecuada, pérdida de peso y ejercicio, ya sea como medidas aisladas o en combinación con terapia farmacológica. **Materiales y métodos:** este artículo revisó la evidencia actual sobre la asociación entre hígado graso y SOP. Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando términos DeCS y MeSH en español e inglés, abarcando estudios publicados desde 2014 hasta la fecha. **Conclusión:** se recomienda que todas las mujeres con SOP sean sometidas a una evaluación de la función hepática y estudios de imagen (ecografía y elastografía) para el diagnóstico de HGNA.

Palabras clave

Enfermedad del hígado graso no alcohólico, síndrome del ovario poliquístico, resistencia a la insulina, obesidad, hiperandrogenismo.

Abstract

Introduction: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a multisystem condition with a spectrum that begins with simple steatosis, followed by nonalcoholic steatohepatitis, and may progress to fibrosis. Its prevalence among women with polycystic ovary syndrome (PCOS) ranges from 34% to 70%, a relationship explained pathophysiologically by insulin resistance, obesity, hyperandrogenism, and other contributing factors. Currently, there is no approved treatment for either condition; therefore, management should focus on lifestyle modifications, including proper nutrition, weight loss, and physical activity—either as stand-alone strategies or in combination with pharmacological therapy. **Materials and methods:** This article reviews current evidence on the association between fatty liver disease and PCOS. A literature search was conducted using DeCS and MeSH terms in both Spanish and English, including studies published from 2014 to date. **Conclusion:** It is recommended that all women with PCOS undergo liver function testing and imaging studies (such as ultrasound and elastography) for the diagnosis of MAFLD.

Keywords

Nonalcoholic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, obesity, hyperandrogenism.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad multisistémica que incluye una variedad de presentaciones hepáticas, como la esteatosis simple, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la fibrosis progresiva. Su prevalencia está en aumento y se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática en más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de otras causas, como el consumo excesivo de alcohol, que puede evolucionar a cirrosis⁽¹⁾. El diagnóstico se confirma mediante histología o estudios de imagen⁽¹⁾. Se ha encontrado una asociación con la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial y la dislipidemia⁽²⁾.

Se ha propuesto una nueva terminología para estos conceptos: enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en lugar de NAFLD, y MASH (MASLD más esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica) en lugar de EHNA. Esta nueva nomenclatura permite incluir la enfermedad hepática esteatótica en presencia de al menos uno de cinco criterios cardiometabólicos, que incluyen sobrepeso, hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia⁽³⁾. Se considera razonable que los criterios de NAFLD/MASH sean válidos para la nueva nomenclatura MASLD/MASH, especialmente porque los estudios han demostrado que hasta el 98% de los pacientes con NAFLD cumplen con los criterios de MASLD⁽⁴⁾. En esta revisión se utiliza el término MASLD

en lugar de NAFLD, así como MASH para los conceptos relacionados con EHNA.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías más comunes en edad reproductiva y la causa más frecuente de infertilidad oligoovulatoria. Se caracteriza por hiperandrogenemia, anovulación, aumento de los niveles de hormona luteinizante (LH) y morfología de ovario poliquístico en estudios de imagen⁽⁵⁾. Su prevalencia varía según los criterios diagnósticos empleados: oscila entre el 6% y el 10% con la definición clásica⁽⁶⁾, mientras que con los criterios de Rotterdam alcanza del 18% al 20%. Estos últimos presentan una mayor sensibilidad y aplicación clínica, ya que permiten identificar una gama más amplia de fenotipos y no se limitan únicamente a mujeres con hiperandrogenismo⁽⁷⁾.

Diferentes estudios han encontrado que las mujeres con SOP presentan una mayor prevalencia de HGNA (34% al 70%) en comparación con la población general (14% al 34%)⁽⁸⁾. Ambas enfermedades comparten factores de riesgo comunes, como niveles elevados de andrógenos séricos, obesidad y resistencia a la insulina⁽⁹⁾. Se ha propuesto la teoría del eje hepatoovárico, que sugiere que el SOP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAFLD y viceversa⁽¹⁰⁾ (Figura 1).

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa, comenzando con una búsqueda en la literatura utilizando los siguientes térmi-



Figura 1. Fisiopatología del hígado graso y síndrome de ovario poliquístico (SOP). Imagen propiedad de los autores.

nos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings), así como palabras clave en la estrategia de búsqueda: hígado graso no alcohólico (HGNA), síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, obesidad, hiperandrogenismo.

La búsqueda se limitó a estudios en humanos, publicados en español e inglés, desde 2014 hasta la fecha. Se excluyeron estudios en animales y niños. Se consultaron las bases de datos electrónicas PubMed/Medline, Scopus, Embase, SciELO y Science Direct. Además, se realizaron búsquedas manuales en bases de datos de literatura gris y en Google Académico. Todos los estudios incluidos en la revisión se analizaron exhaustivamente en cuanto a su calidad científica, considerando el diseño y los métodos utilizados. Finalmente, se seleccionaron 21 artículos que permitieron completar la información del presente texto.

RESISTENCIA A LA INSULINA

Múltiples estudios han demostrado una asociación entre la resistencia a la insulina y el hígado graso en mujeres con SOP⁽¹¹⁾. El exceso de lípidos conduce a resistencia a la insulina, lo que puede derivar en complicaciones cardiometabólicas como diabetes *mellitus*, enfermedades cardiovasculares e hígado graso⁽⁹⁾. Asimismo, se ha observado un aumento de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP y esteatosis hepática⁽¹²⁾.

Se han propuesto varios mecanismos asociados. En primer lugar, la resistencia a la insulina provoca disfunción de los adipocitos, lo que altera la lipólisis, aumenta los ácidos grasos libres, reduce la secreción de adiponectina y favorece la liberación de citocinas proinflamatorias. Todo esto genera sobrecarga y acumulación de lípidos en el hígado, lo que exacerba la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina⁽¹³⁾. La disminución de los niveles de leptina y adiponectina también se asocia con una alteración en la sensibilidad a la insulina⁽¹⁴⁾. En segundo lugar, la resistencia a la insulina ejerce un efecto directo e indirecto sobre la hipófisis⁽¹⁵⁾, estimulando la producción de andrógenos, lo que reduce el aclaramiento de la insulina y conduce a hiperinsulinemia⁽¹⁶⁾. Por último, en MASLD y SOP se genera una respuesta inflamatoria sistémica con activación del factor nuclear kappa beta (NF-κB) y elevación de citocinas proinflamatorias, lo que activa las proteínas cinasas relacionadas con el estrés e induce la fosforilación del receptor de insulina 1, que disminuyen su señalización⁽¹⁷⁾. Las citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo inhiben la señalización de los receptores de insulina IRS-1 e IRS-2⁽¹⁴⁾.

Al medir la resistencia a la insulina, se han encontrado valores significativamente más altos en mujeres con SOP y esteatosis hepática en comparación con aquellas que solo

presentan SOP (HOMA-IR = $4,66 \pm 2,78$ frente a $2,26 \pm 1,45$; $p < 0,001$)⁽¹²⁾. Un estudio en China encontró que el HGNA era significativamente más prevalente en mujeres con SOP, y la resistencia a la insulina también fue significativamente más frecuente⁽¹⁸⁾. Karoli y colaboradores identificaron que las mujeres con SOP tenían una mayor prevalencia de esteatosis hepática (67% frente a 25%; $p = 0,001$) y transaminasas elevadas (31% frente a 7%; $p = 0,03$), con un aumento del índice de resistencia a la insulina⁽¹⁹⁾.

OBESIDAD

Se reconoce que la obesidad es un factor de riesgo común tanto para la esteatosis hepática como para el SOP. Se ha reportado que el 50% de los pacientes con HGNA y el 80% de los pacientes con MASH tienen sobrepeso u obesidad⁽²⁰⁾. Específicamente, en pacientes con SOP, aproximadamente el 50% presenta sobrepeso u obesidad⁽²¹⁾. Además, se ha encontrado que el sobrepeso y la obesidad están relacionados con diversos factores de riesgo cardiovascular comparados entre pacientes con MASLD y SOP⁽²²⁾.

El aumento del tejido adiposo se asocia con una mayor secreción de adipocinas y citocinas, como leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucina 1 beta (IL-1β) e interleucina 6 (IL-6), lo que conduce a un incremento en los niveles de ácidos grasos libres y leptina circulante, junto con una disminución de la adiponectina. Estos cambios favorecen la resistencia a la insulina y la producción de andrógenos. Adicionalmente, se observan niveles elevados de insulina en el líquido folicular, así como una reducción en la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), el transportador de glucosa 4 (GLUT-4) y el IRS-2 en las células de la granulosa y el cúmulo, lo que contribuye a la resistencia a la insulina y a la acumulación de grasa. Finalmente, el aumento de andrógenos y la resistencia a la insulina conducen a una mayor deposición de tejido adiposo abdominal, lo que crea un ciclo de retroalimentación positiva⁽²³⁾.

Un estudio publicado en 2019 encontró que la obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura >80 cm y un índice de masa corporal (IMC) $\geq 25,0$ kg/m², fue un factor predictor de hígado graso en mujeres con SOP en comparación con mujeres sanas ($p < 0,001$) en ambos casos⁽²⁴⁾. Datos similares se evidenciaron en el estudio de Petta y colaboradores, en el que las mujeres con SOP presentaron un IMC más alto ($25,7 \pm 2,9$ frente a $23,9 \pm 3,0$ kg/m², $p < 0,001$) y una mayor prevalencia de obesidad abdominal (48,2% frente a 34,6%, $p = 0,01$) en comparación con los controles. Además, la esteatosis se relacionó de forma independiente con la circunferencia de la cintura (*odds ratio* [OR]: 1,04; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,01-1,08; $p = 0,006$)⁽²⁵⁾.

HIPERANDROGENISMO

La SHBG es un transportador de esteroides sexuales con alta afinidad por la testosterona en el plasma circulante, regulando su biodisponibilidad en los tejidos diana⁽²⁶⁾. En mujeres con SOP, se han encontrado niveles bajos de SHBG, lo que constituye un signo característico de su presentación y se asocia con síntomas de hiperandrogenismo, como hirsutismo, alopecia y acné⁽²⁷⁾. Además, en pacientes con SOP y niveles reducidos de SHBG, se ha observado un mayor riesgo de desarrollar HGNA⁽²⁸⁾.

Estudios en modelos celulares han demostrado que la disminución de SHBG se asocia con niveles más bajos de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y proteínas de IRS-1, IRS-2 y PI3K, lo que sugiere que la SHBG podría estar implicada en la vía de señalización de la insulina y en la resistencia a la insulina⁽²⁹⁾. La resistencia a la insulina influye en las células de la teca ovárica, con el aumento de la producción de andrógenos y la reducción de la síntesis hepática de SHBG, lo que eleva los niveles de testosterona libre o biológicamente activa⁽³⁰⁾. De esta manera, la disminución de SHBG, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina conforman un círculo vicioso que contribuye al aumento de la prevalencia y gravedad tanto del hígado graso como del SOP⁽¹⁰⁾.

En el estudio de Hong y colaboradores, que incluyó a 667 mujeres diagnosticadas con SOP y 289 mujeres con ciclos menstruales regulares como controles, las mujeres con SOP tuvieron 2,46 veces más probabilidades de presentar HGNA (IC 95%: 5,12-26,96). Los niveles de testosterona total y testosterona libre y el índice de andrógenos libres fueron los factores que más se correlacionaron con el aumento de esta probabilidad⁽³¹⁾. En otro estudio realizado en mujeres con SOP, el nivel de androgenicidad, representado por la testosterona libre o el índice de andrógenos libres, se asoció con hígado graso no alcohólico ($p < 0,001$) después de ajustar por edad, IMC, perfil lipídico, resistencia a la insulina y estado glucémico⁽³²⁾.

OTROS FACTORES

Los factores ambientales se han relacionado con la disfunción metabólica, el SOP y el MASLD. Un estilo de vida sedentario y hábitos alimentarios inadecuados pueden conducir al sobrepeso, la obesidad y la resistencia a la insulina, lo que provoca alteraciones cardiometabólicas y reproductivas⁽¹⁰⁾. La evidencia sugiere que las dietas ricas en azúcar, particularmente aquellas con un alto contenido de sacarosa o jarabe de maíz con fructosa, aumentan el riesgo de desarrollar HGNA y MASH⁽³³⁾.

El aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se ha correlacionado con obesidad, dislipidemia,

resistencia a la insulina, hígado graso y concentraciones plasmáticas más elevadas de colesterol total⁽³⁴⁾. El hipotiroidismo es frecuente tanto en pacientes con MASLD como en mujeres con SOP. Además, los niveles elevados de TSH pueden afectar la maduración de los ovocitos y la fertilización en mujeres con SOP sometidas a fertilización *in vitro*⁽³⁵⁾, y se han asociado con un incremento en la mortalidad general y cardiovascular en pacientes con MASLD⁽³⁶⁾.

A nivel genético, se han identificado mutaciones en el gen del receptor endocannabinoide 1 (CNRI), en la proteína 3 que contiene el dominio fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3) y en el gen asociado a la masa grasa y la obesidad (FTO). La actividad del sistema endocannabinoide, influenciada por el gen *CNRI*, es significativamente mayor en pacientes con sobrepeso, obesidad, SOP y disfunción metabólica⁽³⁷⁾. Se ha encontrado que la variante *CNRI rs12720071* está asociada con un riesgo tres veces mayor de SOP (OR: 3,01), mientras que la variante *CNRI rs806368* se correlaciona con un riesgo ocho veces mayor de SOP (OR: 8,81). Además, la variante *CNRI rs12720071* también se ha relacionado con un riesgo 3,6 veces mayor de hiperandrogenismo⁽³⁸⁾. La activación del *CNRI* induce obesidad abdominal, dislipidemia y resistencia a la insulina en pacientes con MASLD, mientras que su bloqueo reduce los niveles de transaminasas y los marcadores de inflamación hepática en mujeres con SOP⁽³⁹⁾.

DIAGNÓSTICO

En mujeres con menstruaciones irregulares, acné, alopecia e hirsutismo, se debe sospechar SOP⁽⁴⁰⁾. El diagnóstico se confirma mediante los criterios de Rotterdam, que requieren la presencia de al menos dos de los siguientes tres criterios: oligoanovulación, hiperandrogenismo (clínico o bioquímico) y morfología ovárica poliquística en la ecografía⁽⁴¹⁾.

El hiperandrogenismo se confirma mediante la presencia de hirsutismo y la evaluación bioquímica de los niveles de andrógenos circulantes, incluidos la testosterona libre y total, así como el sulfato de dehidroepiandrosterona. La disfunción ovulatoria se sospecha en presencia de polimenorrea u oligomenorrea, que se confirma con la medición de los niveles de progesterona en los días 22 a 24 del ciclo menstrual. Adicionalmente, la hormona antimülleriana (AMH) puede solicitarse para evaluar el aumento del recuento de folículos antrales. La ecografía transvaginal es útil para identificar la morfología poliquística de los ovarios⁽⁴²⁾. Una vez confirmado el diagnóstico, se recomienda realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral y medir los niveles de glucosa sérica para evaluar la resistencia a la insulina⁽⁴³⁾. También se debe realizar la medición de las enzimas hepáticas para detectar anomalías relacionadas con HGNA⁽⁶⁾.

El diagnóstico de HGNA se basa en evidencia histológica, imagenológica o serológica de esteatosis hepática, junto con al menos uno de los siguientes criterios: sobrepeso/obesidad, presencia de DM2 o al menos dos anomalías de riesgo metabólico⁽⁴⁴⁾. Su diagnóstico incluye la evaluación de pruebas de función hepática y estudios de imagen del hígado⁽⁴⁵⁾.

La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico y la estadificación de HGNA. Sin embargo, debido a su carácter invasivo, morbilidad y riesgo de errores de muestreo, se prefieren métodos no invasivos⁽⁴⁶⁾. La ecografía es la primera modalidad de imagen recomendada; sin embargo, su sensibilidad es limitada (alrededor del 80% en casos con más del 30% de infiltración grasa) y su rendimiento disminuye en sujetos con un IMC mayor de 40 o en

pacientes con esteatosis leve (sensibilidad del 65%)⁽⁴⁷⁾. La elastografía transitoria permite medir la rigidez hepática de manera no invasiva y se ha utilizado para identificar fibrosis. Asimismo, la elastografía por resonancia magnética es útil para evaluar tanto la esteatosis como la fibrosis hepática⁽⁴⁸⁾.

Recomendamos el siguiente algoritmo para la evaluación de pacientes con SOP en quienes se sospeche hígado graso (**Figura 2**).

ESTRATEGIAS DE MANEJO

Las principales recomendaciones para el manejo del SOP y la enfermedad por depósito de grasa en el hígado asociada a disfunción metabólica (MASLD) incluyen modi-

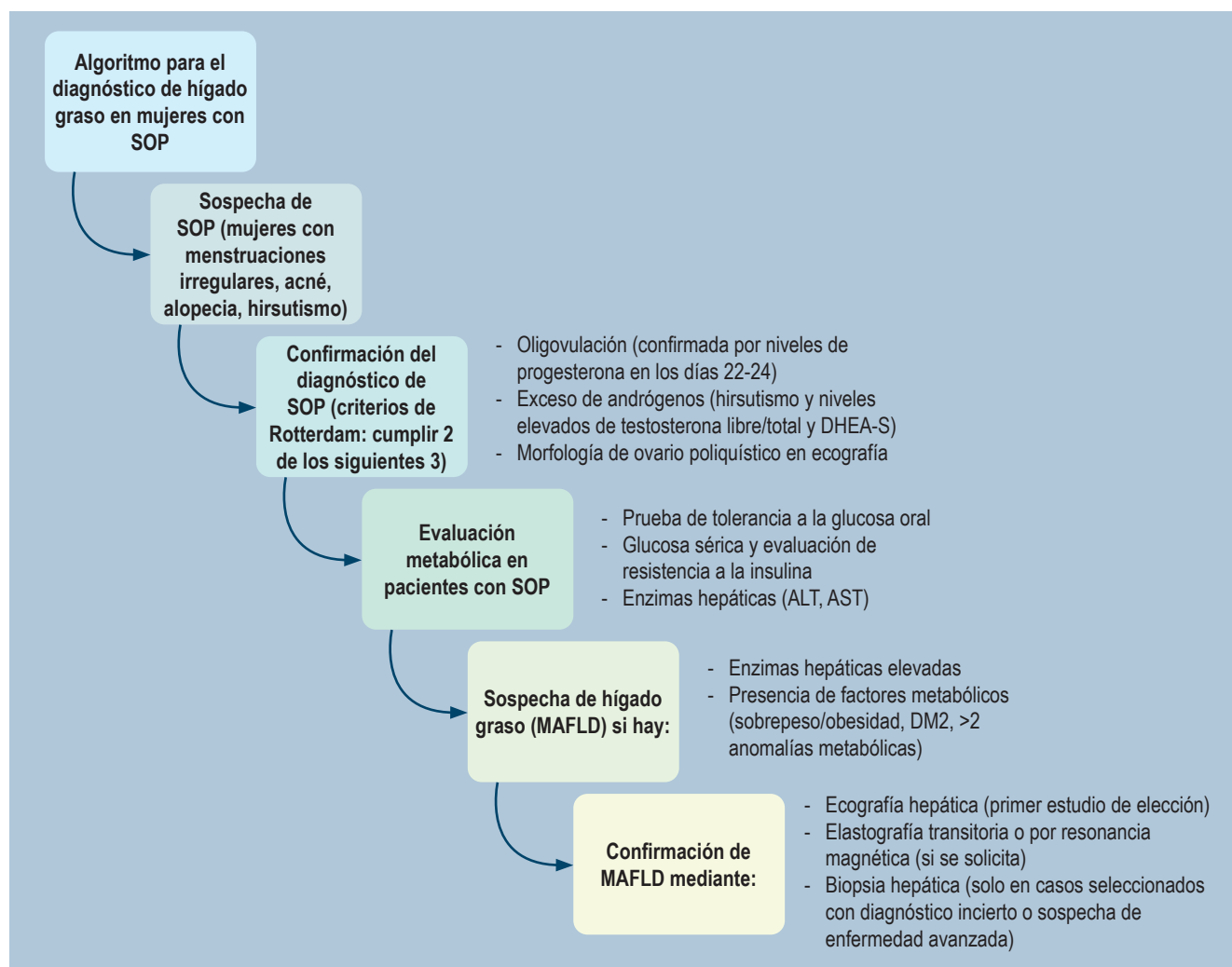


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de hígado graso no alcohólico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; MAFLD: enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica; SOP: síndrome de ovario poliquístico. Imagen propiedad de los autores.

ficaciones en el estilo de vida, una dieta adecuada, pérdida de peso y ejercicio, ya sea solos o en combinación con terapia farmacológica⁽⁴⁹⁾.

En mujeres con SOP, se recomienda una pérdida de peso del 5% al 10% en un periodo de seis meses, especialmente enfocada en la reducción de la grasa abdominal, lo que ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, restablecer la ovulación, disminuir la concentración de testosterona, mejorar las tasas de concepción y reducir el riesgo de aborto espontáneo⁽⁵⁰⁾.

En pacientes con HGNA, una pérdida de peso de al menos el 3% al 5% del peso corporal se asocia con mejoría de la esteatosis hepática. Sin embargo, en algunos casos puede ser necesaria una reducción de hasta el 10% para mejorar la necroinflamación y la fibrosis⁽⁵¹⁾. Se ha observado que el 90% de los pacientes que perdieron más del 10% de su peso experimentaron resolución de la esteatohepatitis, mientras que el 45% mostró regresión de la fibrosis⁽⁵²⁾.

La dieta mediterránea, caracterizada por una reducción en la ingesta de hidratos de carbono (especialmente azúcares e hidratos de carbono refinados) y un alto consumo de ácidos grasos monoinsaturados, ha demostrado disminuir la esteatosis en pacientes con hígado graso, incluso sin pérdida de peso significativa⁽⁵³⁾. No obstante, en el SOP, la evidencia sobre la superioridad de un tipo de dieta sobre otro es limitada, por lo que la única recomendación general es la restricción calórica⁽⁵⁰⁾.

Actualmente, no existen medicamentos aprobados específicamente para MASLD. Las opciones farmacológicas disponibles se orientan al tratamiento del SOP con los objetivos de reducir la acumulación de grasa en el hígado, mejorar la resistencia a la insulina, disminuir la lesión hepática y regular la ovulación y la menstruación⁽⁴⁹⁾.

Terapia farmacológica

- *Metformina*: es una biguanida que mejora la sensibilidad a la insulina y ayuda a controlar la glucosa sanguínea mediante la inhibición de la gluconeogénesis, que activa la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) a través de una vía lisosomal, suprime la expresión de genes gluconeogénicos y estimula la liberación de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), lo que mejora la secreción de insulina y la translocación de GLUT-4 en el músculo esquelético^(54,55). No ha demostrado ser eficaz en la esteatosis hepática, ya que no presenta superioridad en los parámetros histológicos o bioquímicos en pacientes con HGNA⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, en mujeres con SOP, se han observado mejoras en la función menstrual y ovulatoria, así como un posible beneficio en la resistencia a la insulina y el control de la glucosa. Se puede considerar su uso en mujeres con alteraciones metabólicas y en aquellas que no logran los objetivos terapéuticos con cambios en el estilo de vida⁽⁵⁰⁾.
- *Agonistas del receptor de GLP-1*: pueden ser beneficiosos en el tratamiento de MASLD y SOP, especialmente en pacientes con resistencia a la insulina, DM2 y dislipidemia. Estos fármacos mejoran el control glucémico, estimulan la secreción de insulina, protegen las células β pancreáticas y reducen el peso corporal⁽⁵⁷⁾. En MASH, disminuyen la esteatosis, alivian la inflamación y enlentecen la progresión de la fibrosis⁽⁵⁸⁾. La liraglutida se ha asociado con una reducción de los niveles de enzimas hepáticas⁽⁵⁹⁾ y la semaglutida ha mostrado disminuir la alanina-aminotransferasa y los marcadores inflamatorios⁽⁶⁰⁾. En mujeres con SOP, estos fármacos pueden contribuir a la reducción del peso y la testosterona⁽⁶¹⁾. Un estudio con liraglutida reportó una reducción del 39% en el contenido de grasa hepática y una pérdida del 5,6% del peso corporal en pacientes con SOP tras 26 semanas de tratamiento⁽⁶²⁾.
- *Inhibidores de SGLT2*: estos fármacos reducen la glucosa sérica al inhibir su reabsorción en el túbulo proximal renal, promoviendo su excreción urinaria junto con el sodio. También contribuyen a la pérdida de peso, mejoran la esteatosis hepática inducida por la dieta y previenen la progresión de MASH. Además, reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares y mejoran la presión arterial⁽⁶³⁾. Aunque no están indicados específicamente en SOP o MASLD, parecen prometedores en pacientes con estas condiciones. En un ensayo clínico con empagliflozina, se observó una disminución significativa en parámetros antropométricos como circunferencia de cintura y cadera, IMC y masa magra en mujeres con SOP, aunque sin cambios en variables hormonales o metabólicas⁽⁶⁴⁾. Se debe tener precaución con efectos adversos, como el aumento del riesgo de infecciones urinarias y la cetoacidosis euglucémica en pacientes con diabetes⁽⁶⁵⁾.
- *Vitamina E*: como antioxidante, puede reducir la inflamación y el estrés oxidativo. Se ha demostrado que disminuye la esteatosis, aunque sin efectos significativos en la fibrosis hepática⁽⁴⁸⁾. Su uso puede considerarse en MASH en pacientes sin diabetes *mellitus*, pero no hay suficiente evidencia para recomendarlo en personas con DM2 o fibrosis avanzada. Se debe evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular asociado a su uso prolongado⁽⁶⁶⁾.
- *Tratamiento hormonal en SOP*: se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados para regular los ciclos menstruales, reducir el hirsutismo y mejorar el acné⁽⁶⁷⁾. En casos de contraindicación o intolerancia a los anticonceptivos, se pueden utilizar antiandrógenos⁽⁴⁰⁾. Para la inducción de ovulación, los inhibidores de la aromataza, como el letrozol o el clomifeno, son la primera

línea de tratamiento⁽⁶⁸⁾. En mujeres con SOP que no responden a los tratamientos de fertilidad, se puede considerar la cirugía ovárica laparoscópica como segunda línea, y la fertilización *in vitro* como última opción^(69,70).

CONCLUSIONES

Existe una asociación entre la enfermedad por depósito de grasa en el hígado asociada a disfunción metabólica (MASLD) y el SOP. Por esto, recomendamos que todas las mujeres con SOP sean evaluadas para detectar disfunción

hepática con la medición de transaminasas y estudios de imagen, con ecografía como primera opción y elastografía en caso de sospecha de fibrosis, para el diagnóstico de MASLD.

La identificación y el tratamiento oportuno de esta asociación permiten un abordaje integral basado en la reducción de peso, la adopción de una dieta adecuada y la práctica regular de ejercicio. Actualmente, no existe un tratamiento aprobado específicamente para ambas entidades, por lo que se requieren más estudios que proporcionen nuevas estrategias terapéuticas en el futuro.

REFERENCIAS

1. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528-562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
3. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
5. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol.* 2024;80(2):e76-e77. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.08.026>
6. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
7. McCartney CR, Marshall JC. Clinical Practice. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1514916>
8. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol.* 2007;47(3):412-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.04.012>
9. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL, Couto CA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(12):1279-1288. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0708-9>
10. Xu Q, Zhang J, Lu Y, Wu L. Association of metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease with polycystic ovary syndrome. *iScience.* 2024;27(2):108783. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108783>
11. Falzarano C, Lofton T, Osei-Ntansah A, Oliver T, Southward T, Stewart S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women and Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):258-272. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab658>
12. Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, Ioannidis D, Kosma L, Katsoulis K, et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(1):212-20. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep380>
13. Petersen MC, Madiraju AK, Gassaway BM, Marcel M, Nasiri AR, Butrico G, et al. Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2016;126(11):4361-4371. <https://doi.org/10.1172/JCI86013>
14. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;70(2):711-724. <https://doi.org/10.1002/hep.30429>
15. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1929-35. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>
16. Moghetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):233-244. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01351-0>
17. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of

- women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(5):E1047-54.
https://doi.org/10.1152/ajpendo.00361.2004
18. Qu Z, Zhu Y, Jiang J, Shi Y, Chen Z. The clinical characteristics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(9):725-32.
 19. Karoli R, Fatima J, Chandra A, Gupta U, Islam FU, Singh G. Prevalence of hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2013;6(1):9-14.
https://doi.org/10.4103/0974-1208.112370
 20. Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Arch Med Res*. 2021;52(1):25-37.
https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.11.010
 21. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.
https://doi.org/10.1093/humupd/dms030
 22. Rodriguez Paris V, Solon-Biet SM, Senior AM, Edwards MC, Desai R, Tedla N, et al. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nat Commun*. 2020;11(1):5262.
https://doi.org/10.1038/s41467-020-19003-5
 23. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533-40.
https://doi.org/10.1210/jc.2008-2648
 24. Tantanavipap S, Vallibhakara O, Sobhonslidsuk A, Phongkitkarun S, Vallibhakara SA, Promson K, et al. Abdominal Obesity as a Predictive Factor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Assessed by Ultrasonography and Transient Elastography in Polycystic Ovary Syndrome and Healthy Women. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9047324.
https://doi.org/10.1155/2019/9047324
 25. Petta S, Ciresi A, Bianco J, Geraci V, Boemi R, Galvano L, et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PLoS One*. 2017;12(11):e0186136.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186136
 26. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(9):89.
https://doi.org/10.3390/medsci7090089
 27. Urbano F, Chiarito M, Lattanzio C, Messa A, Ferrante M, Francavilla M, et al. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Reduction: The Alarm Bell for the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Children (Basel)*. 2022;9(11):1748.
https://doi.org/10.3390/children9111748
 28. Luo J, Chen Q, Shen T, Wang X, Fang W, Wu X, et al. Association of sex hormone-binding globulin with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:79.
https://doi.org/10.1186/s12986-018-0313-8
 29. Feng C, Jin Z, Chi X, Zhang B, Wang X, Sun L, et al. SHBG expression is correlated with PI3K/AKT pathway activity in a cellular model of human insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(7):567-573.
https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1411474
 30. Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) - Clinical based case control study. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;260:51-57.
https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.12.007
 31. Hong SH, Sung YA, Hong YS, Song DK, Jung H, Jeong K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep*. 2023;13(1):13397.
https://doi.org/10.1038/s41598-023-39428-4
 32. Kim JJ, Kim D, Yim JY, Kang JH, Han KH, Kim SM, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1403-1412.
https://doi.org/10.1111/apt.14058
 33. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-1075.
https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019
 34. Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: An emerging relationship. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):25-9.
https://doi.org/10.4103/2230-8210.146860
 35. Gao H, Lu X, Huang H, Ji H, Zhang L, Su Z. Thyroid-stimulating hormone level is negatively associated with fertilization rate in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):138-145.
https://doi.org/10.1002/ijgo.13581
 36. Kim D, Vazquez-Montesino LM, Escobar JA, Fernandes CT, Cholankeril G, Loomba R, et al. Low Thyroid Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1496-1504.
https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000654
 37. Matias I, Gatta-Cherifi B, Cota D. Obesity and the Endocannabinoid System: Circulating Endocannabinoids and Obesity. *Current Obesity Reports*. 2012;1(4):229-35.
https://doi.org/10.1007/s13679-012-0027-6
 38. Jędrzejuk D, Laczmański L, Kulickowska J, Lenarcik A, Trzmiel-Bira A, Hirnle L, et al. Selected CNR1 polymorphisms and hyperandrogenemia as well as fat mass and fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(1):36-9.
https://doi.org/10.3109/09513590.2014.946899

39. Dawson AJ, Kilpatrick ES, Coady AM, Elshewehy AMM, Dakroury Y, Ahmed L, et al. Endocannabinoid receptor blockade reduces alanine aminotransferase in polycystic ovary syndrome independent of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0194-2>
40. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1071-e1083. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
41. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
42. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321-336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
43. Chen MJ, Ho HN. Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:119-128. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.003>
44. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
45. Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8351-63. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8351>
46. Spremović Rađenović S, Pupovac M, Andjić M, Bila J, Srećković S, Gudović A, et al. Prevalence, Risk Factors, and Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Biomedicines.* 2022;10(1):131. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010131>
47. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053-6062. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>
48. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23. <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
49. Vidal-Cevallos P, Mijangos-Trejo A, Uribe M, Tapia NC. The Interlink Between Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):533-545. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.01.005>
50. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
51. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts.* 2016;9(2):65-90. <https://doi.org/10.1159/000443344>
52. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
53. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-846. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>
54. Zhang CS, Li M, Ma T, Zong Y, Cui J, Feng JW, et al. Metformin Activates AMPK through the Lysosomal Pathway. *Cell Metab.* 2016;24(4):521-522. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.003>
55. Kristensen JM, Treebak JT, Schjerling P, Goodyear L, Wojtaszewski JF. Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(10):E1099-109. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00417.2013>
56. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(10):1211-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x>
57. Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(9):1081-1089. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933433>
58. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):29-38. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab578>
59. Cusi K. Incretin-Based Therapies for the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Hepatology.* 2019;69(6):2318-2322. <https://doi.org/10.1002/hep.30670>
60. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>
61. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for

- GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2695–709.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>
62. Frøssing S, Nylander M, Chabanova E, Frystyk J, Holst JJ, Kistorp C, et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):215-218.
<https://doi.org/10.1111/dom.13053>
 63. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801-1808.
<https://doi.org/10.2337/dc18-0165>
 64. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(6):805-813.
<https://doi.org/10.1111/cen.13968>
 65. Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. New insights into cellular links between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and ketogenesis. *J Cell Biochem*. 2022;123(12):1879-1890.
<https://doi.org/10.1002/jcb.30327>
 66. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017;66(1):180-190.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312431>
 67. Moran LJ, Tassone EC, Boyle J, Brennan L, Harrison CL, Hirschberg AL, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: Lifestyle management. *Obes Rev*. 2020;21(10):e13046.
<https://doi.org/10.1111/obr.13046>
 68. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61345-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61345-2)
 69. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(10):869-874.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>
 70. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687-708.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmw025>