



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**FRECUENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN LOS FENOTIPOS A, B,
C, D DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO
EN LA CLÍNICA DE GINECOLOGÍA ENDÓCRINA DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO.**

TESIS

**Para obtener el título de especialista en
Biología de la Reproducción Humana**

PRESENTA

DRA. GEORGINA CARRANZA ESCALERA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN

COLABORADORES

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY

DRA. SEILA CAROLINA RAMIREZ ESCOBAR

CD.MX.

JULIO 2017.





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TITULO DE LA TESIS:

**FRECUENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN LOS FENOTIPOS A, B, C, D DEL
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA CLÍNICA DE GINECOLOGÍA
ENDÓCRINA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

**DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA**

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS**

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
REVISOR METODOLÓGICO**

**DRA. GEORGINA CARRANZA ESCALERA
MÉDICO RESIDENTE DE 6TO AÑO DE
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY
DRA. SEILA CAROLINA RAMÍREZ ESCOBAR
MÉDICOS GASTROENTERÓLOGOS
COLABORADORES**

AGRADECIMIENTOS

Agradecer significa corresponder al agrado y ayuda que has recibido de los demás y de la manera más genuina confieso que el desarrollo de esta tesis, forma parte de una serie de deseos de lograr lo que anhelo y el agradecimiento es para todos y cada uno de los seres que con su amor, paciencia, dedicación, empeño y ganas de un mundo mejor, me han permitido evolucionar intelectual y humanamente a través de la medicina, con el único objetivo de formar en mí la auténtica capacidad de ayudar a los demás.

DEDICATORIA

A la familia Carranza Sánchez y Escalera Uriostegui.

A mis padres, Georgina y Juan Carlos por su eterna confianza, apoyo y amor incondicional, por ser mi armadura donde quiera que voy.

A mis hermanas Kristabel, Karen, Karla y Alicia por ser siempre un aliento y una fuente de admiración.

A Marco por aceptarme en los mejores y los más difíciles momentos.

A mi mentora, mi maestra Imelda, quien se ha convertido en parte de mí, por ser el punto de partida de mi vida profesional y un ejemplo de honestidad y vocación.

Al Hospital Juárez de México y a sus pacientes por ser mi casa y mi familia durante estos años.

CORRESPONDENCIA: Dra. Imelda Hernández Marín. Correo electrónico:
marime64@hotmail.com. Dirección: Hospital Juárez de México, Av. Instituto
Politécnico Nacional 5160, Gustavo A. Madero, Magdalena de las Salinas, 0776,
Teléfono: 5747-7560 Ext: 7414.

SERVICIOS PARTICIPANTES:

Biología de la Reproducción, Clínica de Climaterio.

Gastroenterología, Unidad de diagnóstico.

CONTENIDO

1.RESUMEN.	8
2. MARCO TEÓRICO.	9
2.1. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.	9
2.1.1. DEFINICIÓN.	9
2.1.2. FISIOPATOLOGÍA.	10
2.1.3. FACTORES DE RIESGO.	11
2.1.4. TRASTORNOS ASOCIADOS.	11
2.1.5. REPERCUSIONES SISTÉMICAS.	13
2.1.6. PREVALENCIA.	16
2.1.7. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.	17
2.2.SÍNDROME METABÓLICO.	22
2.2.1. DEFINICIÓN.	22
2.2.2. FISIOPATOLOGÍA.	23
2.2.3. RIESGOS ASOCIADOS AL SÍNDROME METABÓLICO.	24
2.2.4. CONDICIONES ASOCIADAS.	26
2.2.5. PREVALENCIA.	28
2.2.6. DIAGNÓSTICO.	28
2.3. ESTEATOSIS HEPÁTICA.	31
2.3.1. DEFINICIÓN.	31
2.3.2. FISIOPATOLOGÍA.	31
2.3.3. FACTORES DE RIESGO.	32
2.3.4. PREVALENCIA.	32
2.3.5. DIAGNÓSTICO.	33
2.3.6. OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.	37
2.4. RELACIÓN ENTRE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y ESTEATOSIS HEPÁTICA.	38
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	40
4. JUSTIFICACIÓN.	41
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION	42
6. HIPOTESIS	42
7. OBJETIVO DE LA INVESTIGACION.	42
7.1. OBJETIVO GENERAL	42
7.2. OBJETIVO SECUNDARIOS.	42
7.3. OBJETIVOS ESPECIFICOS.	43
8. METODOLOGÍA	43
8.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.	43
8.2. TIPO DE ESTUDIO.	44
8.3.TAMAÑO DE MUESTRA.	45
8.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.	45
8.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	45
8.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	45

8.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	46
8.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES.	46
8.6. DEFINICIÓN CONCEPTUAL.	47
8.7. DEFINICIÓN OPERACIONAL.	47
8.8. INDICADORES	48
8.8.1. MEDICIONES CLÍNICAS.	48
8.8.2. MEDICIONES PARACLÍNICAS.	48
8.9. METODOLOGÍA.	49
9. ANALISIS ESTADISTICO	54
10. RESULTADOS.	55
11. DISCUSION.	59
12. CONCLUSION.	61
13. RECURSOS	62
13.1. RECURSOS HUMANOS	62
13.2. RECURSOS MATERIALES	63
14. BIBLIOGRAFIA.	64

1.RESUMEN.

Antecedentes. La esteatosis hepática (EH) se presenta en un 30% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), el síndrome metabólico (SM) se encuentra presente de 28 a 46% de las pacientes con SOP. El SOP en presencia de SM tiene una prevalencia de 70 a 90% de esteatosis hepática.

Objetivo. Determinar la frecuencia de EH en los fenotipos A, B, C y D del SOP.

Métodos. Se reclutó una n=92 pacientes, dividida en 4 grupos (Fenotipo A, B, C y D del SOP), se calculó la prevalencia de EH en cada fenotipo por medio de Elastografía hepática, evaluamos el riesgo relativo de presencia de EH por grado de SOP y por cada componente del SM.

Resultados. La prevalencia de EH en fenotipo A se encontró en un 95.7% (con un riesgo relativo (RR) de 1.3 ($p=0.03$)), fenotipo B 86.9%, C 86.9% (fenotipo B y C con RR de 1.1 ($p=0.5$)), D 72.7% (RR 0.5, $p=0.001$), el grado más severo de EH se encontró en el fenotipo A. El RR de padecer esteatosis hepática secundario al síndrome metabólico fue de 1.2 ($p=0.06$).

Conclusión. La EH es una patología prevalente en el SOP, mayormente en el fenotipo A. La circunferencia abdominal y el índice de cintura cadera resultaron ser buenos predictores de Esteatosis hepática. El SM también resultó ser un parámetro predictor de esta enfermedad. Es necesario contar con estrategias de detección de EH en pacientes con SOP, debido a que ésta influye en el desarrollo de patología cardiovascular y se trata de una enfermedad precursora de enfermedad maligna hepática.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. Síndrome de ovario poliquístico.

2.1.1. Definición.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935, es considerado la anormalidad endocrina más común en las mujeres en edad reproductiva. El SOP está caracterizado por hiperandrogenismo (clínico) ó hiperandrogenemia (bioquímico), disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos. (1, 2) En Diciembre del 2012, en el más reciente taller, los Institutos Nacionales de Salud (NIH, National Institutes of Health), decidieron mantener los criterios de síndrome de ovario poliquístico acordados en Rotterdam en el 2003 y clasificar al síndrome en fenotipos según las características clínicas y bioquímicas de cada paciente. Fueron 4 los fenotipos establecidos (A, B, C y D):

A. Hiperandrogenemia ó hiperandrogenismo, Disfunción ovulatoria y morfología de ovario poliquístico (HA + DO + MOP).

B. Hiperandrogenemia ó hiperandrogenismo + Disfunción ovulatoria (HA + DO).

C. Hiperandrogenemia o hiperandrogenismo + Morfología de ovario poliquístico (HA + MOP).

D. Disfunción ovulatoria + morfología de ovario poliquístico (DO + MOP).

2.1.2. Fisiopatología.

La resistencia a la insulina, se desarrolla por una alteración intrínseca a nivel post-receptor, produciendo una incapacidad para la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, provocando hiperglucemia e hiperinsulinismo compensatorio. A pesar de que en las mujeres con SOP existe resistencia a la insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético, el ovario continúa siendo sensible a la acción de la insulina.

La hiperinsulinemia desempeña un papel patogénico esencial en el SOP por los siguientes mecanismos: a) acción sobre el hígado reduciendo la producción de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) y de proteína ligadora de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1-BP), con lo que aumentan las concentraciones circulantes de andrógenos y de IGF1 libres. Este último estimula la producción de andrógenos por la teca y el estroma ovárico; b) acción directa sobre el ovario a través de receptores propios ejerciendo una acción estimulante de la producción de andrógenos a través del aumento de actividad de la P45017c (14), desencadenando la disrupción del desarrollo y maduración folicular. Este aumento de andrógenos es el sustrato para la producción de estrógenos, por aromatización en tejido adiposo.

La pérdida de la producción cíclica de estrógenos disminuye la función del sistema Hipotálamo – Hipófisis – Ovario (H-H-O), produciendo un patrón de secreción similar al masculino y una retroalimentación negativa en la hipófisis, disminuyendo la producción de la Hormona Folículo Estimulante (FSH) y por lo tanto, la estimulación de las células de la granulosa. (3, 4)

2.1.3. Factores de riesgo.

El riesgo de padecer SOP aumenta en las mujeres que padecen (5):

- Hiperandrogenismo (hirsutismo, acné o alopecia).
- Disfunción menstrual.
- Ovarios poliquísticos.
- Hiperinsulinemia dependiente de la adiposidad corporal.
- Resistencia a la insulina.
- Historia familiar de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

2.1.4. Trastornos asociados.

Existen alteraciones metabólicas y hormonales que se encuentran presentes en un alto porcentaje de pacientes con SOP, como:

2.1.4.1. Hiperinsulinemia. Concentraciones elevadas en sangre de ácidos grasos libres (AGL), han demostrado que inhiben la función de la insulina y con ello la captación de glucosa en el músculo esquelético, llevando así a un incremento compensatorio de la secreción de insulina por los islotes pancreáticos con el fin de mantener la homeostasis de la glucosa; su prevalencia va de 50 al 70% en pacientes con SOP. (2).

2.1.4.2. **Exceso de Andrógenos.** Pacientes con SOP expresan de forma aumentada las enzimas citocromo P450 (CYP11A, clivaje de cadena lateral; CYP17, 17a hidroxilasa; 17b HSD2, 17b hidroxisteroide deshidrogenasa), que estimulan la síntesis de andrógenos. Los andrógenos han demostrado tener efecto sobre el metabolismo de la glucosa, se sugiere que estos alteran la eficacia de las proteínas transportadoras de glucosa 4 (GLUT-4), disminuyen la captación hepática de insulina y estimulan la lipólisis, aumentando la resistencia a la insulina por efecto del aumento de las concentraciones sanguíneas de AGL (3). El exceso de andrógenos se puede identificar de dos maneras, clínicamente se define como hiperandrogenismo y éste cuenta con una prevalencia aproximada de 72% en pacientes con SOP, y otra forma de detección es bioquímica, la cual se define como hiperandrogenemia y ésta cuenta con una prevalencia de aproximadamente 70% cuando se trata de la evaluación del andrógeno Testosterona libre y de 20 a 30% cuando se trata de la evaluación del andrógeno Dehidroepiandrostenediona sulfato (DHEA-s). (2)

2.1.4.3. **Obesidad.** Su prevalencia en el SOP es de 50%. Las pacientes obesas que presentan SOP presentan alteración en la sensibilidad a la insulina; la obesidad puede ser una fuente adicional para el desarrollo de la resistencia a la insulina, siendo que éstas pacientes presentan hiperandrogenemia severa, y niveles bajos de SHBG. (2)

2.1.4.4. **Dislipidemia.** Es la anormalidad más común en el SOP, su prevalencia es de 70%, según las guías del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP/ATP III, por sus siglas en inglés National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria se han asociado a distintos tipos de dislipidemia: elevación de lipoproteína de alta densidad (HDL, High Density Lipoprotein), de lipoproteína de baja densidad (LDL, Low Density Lipoprotein), y triglicéridos (TG). (2)

2.1.5. Repercusiones sistémicas.

El diagnóstico de una paciente con SOP, implica el aumento del riesgo de subfertilidad, carcinoma endometrial (CE), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS) y enfermedad cardiovascular (EVC) (2).

2.1.5.1. **Diabetes mellitus tipo 2.** Dependiendo del grado de insulinoresistencia de las pacientes con SOP, puede existir alteración en la función de las células beta del páncreas, con disminución de la respuesta a las oscilaciones de glucosa plasmática. Más del 40% de las pacientes con SOP clásico desarrollan intolerancia a la glucosa (IG) ó DM2 en la cuarta década de la vida y aumenta 5 veces más el riesgo de desarrollar DM2 a 8 años que las pacientes sin SOP. Solo el 12% de las pacientes no obesas con SOP desarrollan anormalidades en el metabolismo de la glucosa. (2, 5)

2.1.5.2. **Carcinoma endometrial.** La insulinoresistencia, hiperinsulinemia, la obesidad y el estrogenismo persistente secundarios a disfunción ovulatoria, promueven la proliferación celular endometrial. (2, 5)

2.1.5.3. **Subfertilidad.** La anovulación es la causa predominante en el desarrollo de subfertilidad en el SOP. El exceso de andrógenos, insulinoresistencia dependiente de adiposidad e hiperinsulinemia interactúan adversamente en contra del desarrollo ovocitario. Un grupo de pacientes con SOP presentan alteraciones para completar la meiosis del ovocito, en la embriogénesis, abortos de repetición y complicaciones al nacimiento. (5)

2.1.5.4 **Hipertensión arterial sistémica.** El aumento de la tensión arterial (TA) en SOP es controversial, la TA ha sido reportada con aumento en las pacientes con SOP en comparación con el grupo control, en las pacientes obesas con SOP se ha encontrado un aumento de la TA sistólica (TAS), pero no en la TA diastólica (TAD) comparadas con los grupos control, y no existió diferencia entre los grupos de pacientes sin obesas. (2, 5)

2.1.5.5. **Síndrome Metabólico (SM).** Es un desorden altamente asociado con la resistencia a la insulina y su prevalencia es sustancialmente mayor en pacientes con SOP, variando desde 33% en población general a más del 50% en pacientes con SOP. (2)

2.1.5.6. Esteatosis Hepática. La prevalencia de esteatosis hepática (EH) aumenta en mujeres con SOP, y va de aproximadamente 35 a 70% en comparación con 20 a 30% en el grupo control sano. (6) Es probable que el mecanismo que relaciona a la EH y al SOP resulte de un proceso inflamatorio del tejido adiposo, siendo el hígado el objetivo de mediadores proinflamatorios, prooxidantes y procoagulantes. (6)

2.1.5.7. Enfermedad cardiovascular. Algunos de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), asociados a SOP, aumentan su riesgo si las pacientes son obesas.

La dislipidemia ocurre en un 70% de las pacientes con SOP, la dislipidemia aterogénica más común en el SOP es la hipertrigliceridemia, con aumento de LDL y disminución de HDL. (2, 5)

Es importante mencionar que la adiposidad abdominal en mujeres con SOP aumenta con la ganancia de peso corporal, así como la prevalencia del SM; junto con el SM y el SOP, se presenta una resistencia a la insulina con actividad aterotrombótica e inflamatoria que eleva mediadores proinflamatorios, altera la función endotelial, reduce la reactividad vascular y promueve la aterosclerosis subclínica. (5)

Consecuentemente a esto, las mujeres con SOP presentan un incremento en el grosor de la íntima media de la arteria carótida y mayor calcificación de las arterias coronarias con una mayor prevalencia de enfermedad vascular subclínica. (5)

2.1.6. Prevalencia.

La prevalencia mundial de SOP va de 5 a 10% con el uso de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud 1990 (NIH, por sus siglas en inglés); de 10 a 15% acorde con los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS, por sus siglas en inglés Androgen Excess & PCOS Society); y de 6 a 21% cuando se usan los criterios de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología / Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ESHRE / ASRM, por sus siglas en inglés European Society for Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine) (7).

Las variaciones en las prevalencias reportadas pueden ser explicadas debido a las diferencias étnicas y a la variedad de enfoques utilizados para definir a las poblaciones estudiadas, así como a la aplicación de métodos para la evaluación de las características del SOP. (7) De todos los criterios para diagnóstico de SOP, la definición de NIH 2012, (extensión de los criterios de los Rotterdam 2003), ha demostrado ser el enfoque más conveniente en la práctica clínica. (7)

2.1.7. Diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico.

Se reconocen 4 características clave en el diagnóstico de SOP, 1) disfunción ovulatoria y menstrual, 2) hiperandrogenemia, 3) características clínicas de hiperandrogenismo, 4) ovarios poliquísticos. (2), sin embargo, el diagnóstico de SOP no puede realizarse hasta haber excluido la presencia de los diagnósticos diferenciales (5)

- **Disfunción ovulatoria (DO) y menstrual.** Clínicamente la DO puede presentarse con una clara alteración en el patrón menstrual (75-85% de las pacientes), que regularmente resulta en oligomenorrea o amenorrea, sin embargo, la DO también puede presentarse de forma subclínica (20-30%), sin alteración en el patrón menstrual. Cabe mencionar que la regularidad menstrual no es equivalente a ciclos ovulatorios. Existe la posibilidad de que la oligoanovulación se presente en pacientes con polimenorrea ó ciclos infrecuentes (ciclos de <26 días), es relativamente raro, pero puede presentarse en un 1.5% de las pacientes con SOP. (2)
- **Hiperandrogenemia.** Se refiere a las concentraciones séricas de andrógenos por arriba de la normalidad. El andrógeno más frecuentemente elevado es la Testosterona (T), total ó libre, en un 70%. Otros andrógenos que deben ser medidos son Androstenediona (A4), la Dehidroepiandrosterona y su metabolito (DHEA y DHEA-s respectivamente). (2)

Hiperandrogenismo clínico. Las características clínicas del hiperandrogenismo que frecuentemente se observan son: hirsutismo, acné, alopecia androgénica.

Hirsutismo. Es la presencia de vello terminal en cara y cuerpo de la mujer, en áreas restrictivas de patrón masculino o zonas dependientes de andrógenos. (2). Se califica con la escala de Ferriman-Gallwey que comprende nueve regiones (bigote, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, área genital, cara interna de los muslos y región lumbar corporales) con puntuación máxima de 36. El diagnóstico se realiza con calificación mayor de 8 puntos.(8, 9)

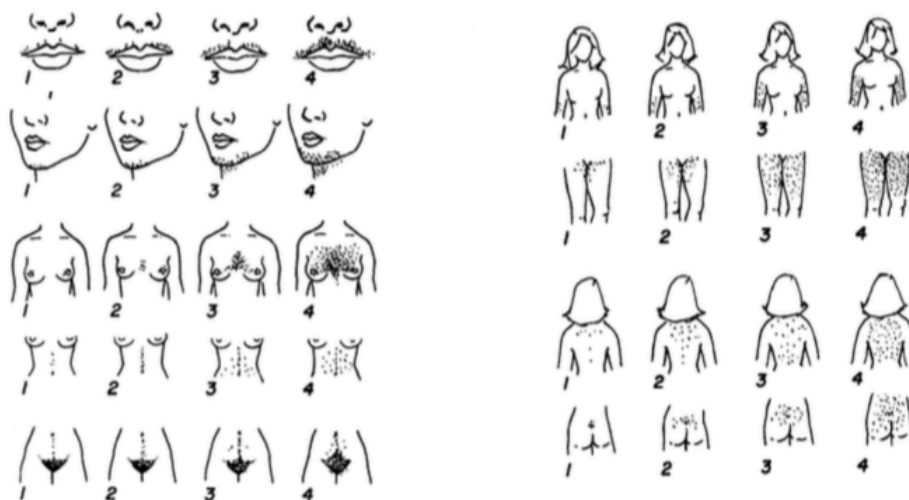


Figura 1. Método visual para la puntuación del crecimiento de vello corporal en las mujeres, modificado del sistema original, reportado por Ferriman y Gallwey 1961. **Fuente:** Azziz, Hirsutism. Obstet Gynecol 2003.

Acné. Afecta aproximadamente del 15 al 25% de las pacientes con SOP.

Alopecia androgénica. Se debe a la respuesta de la unidad pilosebácea a la presencia de andrógenos endógenos, puede estar asociado a acné e hirsutismo. La presencia de dehidrotestosterona, formada a partir de la reducción de la Testosterona en la papila dérmica (gracias a la enzima 5 alfa reductasa), el aumento de esta enzima ocasiona la pérdida de cabello, llevando a la paciente a alopecia. Es un signo reconocido del SOP, sin embargo, su prevalencia varía de un 5 a un 50%.

- **Ovarios poliquísticos (OP).** Los criterios de Rotterdam definen a la morfología de ovarios poliquísticos como la presencia de en uno o dos ovarios con 12 o más folículos y un diámetro de 2 a 9 mm, o un incremento en el volumen ovárico de más de 10 cc. en al menos un ovario. Este criterio no puede ser aplicado si la paciente se encuentra en tratamiento con hormonales orales, debido a que modifican la morfología ovárica. Se sugiere que la prevalencia de OP es de más de 80% en pacientes con SOP, sin embargo se menciona que existe una alta tasa de falsos positivos. (2)

Parámetros NIH 1990 ESHRE/ASMR AE-PCOS NIH 2012
2006

<i>Criterios</i>	1. HA	1. HA	1. HA	1. HA
<i>diagnósticos</i>	2. OA	2. DO 3. OP	2. DO y/ó OP	2. DO 3. OP
<i>Limitaciones</i>	a. Requiere 2 de 2 criterios b. Exclusión de diagnósticos diferenciales	a. Requiere 2 de 3 criterios b. Exclusión de diagnósticos diferenciales	a. Requiere 2 criterios b. Exclusión de diagnósticos diferenciales	a. Requiere 2 de 3 criterios b. Identificación de fenotipos específicos: A: HA+DO+OP B: HA+DO C: HA+OP D: DO+OP c. Exclusión de diagnósticos diferenciales

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome de Ovario Poliquístico. (8)

Fuente: Lizneva. Criteria, prevalence, and phenotypes of PCOS. Fertil Steril 2016.

Nota: AE-PCOS: Androgen Excess & PCOS Society (Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico); ASRM: American Society for Reproductive Medicine (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva); ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología); HA: Hiperandrogenismo; NIH: National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud); OA: Oligo-anovulación; DO: Disfunción ovulatoria; OP; Morfología de ovario poliquístico.

A través de los años, se ha acumulado la evidencia de que, en mujeres con Síndrome de ovario poliquístico, la presencia de hiperandrogenismo se asocia con un incremento de la prevalencia de alteraciones metabólicas. Esta asociación se ha establecido por numerosos estudios y meta-análisis que comparan mujeres con síndrome de ovario poliquístico y pacientes sin síndrome de ovario poliquístico. Ha sido postulado que el SOP debe ser considerado como un desorden secundario a hiperandrogenemia. (10)

En la última reunión de los Institutos Nacionales de Salud en el 2012 (NIH), se abordó la importancia de futuras investigaciones, una de ellas es la determinación de la prevalencia de implicaciones cardiovasculares de cada uno de los fenotipos de SOP. (10)

Nadine y colaboradores en el 2014 realizaron un estudio en el que se analizaron las posibles complicaciones cardiometabólicas en cada uno de los fenotipos de SOP y se demostró que la presencia de hiperandrogenismo en mujeres con SOP, se encuentra claramente asociada a un incremento en la prevalencia de alteraciones cardiometabólicas, así como la prevalencia de Síndrome metabólico (SM) en un 25.8% en los fenotipos hiperandrogénicos. Acorde a las recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología, las intervenciones para la reducción del riesgo cardiovascular están indicadas y justificadas en estas pacientes. En este estudio se recomienda la detección temprana de factores de riesgo cardiovascular, debido a que a la fecha se han detectado alteraciones metabólicas en mujeres jóvenes que en la adultez han desarrollado enfermedad cardiovascular (10)

Adicionalmente al SOP, existen otros desórdenes en las mujeres, que presentan exceso de andrógenos, incluyendo la Hiperplasia suprarrenal (HS), Síndromes de insulinoresistencia, y Neoplasias secretoras de andrógenos (NSA); desórdenes no identificados adecuadamente como el hiperandrogenismo o hirsutismo idiopático. Estas patologías se encuentran aproximadamente en un 10 al 30% de todas las pacientes con exceso de andrógenos. Existen otras patologías que resultan en disfunción ovárica, las cuales incluyen la hiperprolactinemia y las anomalías tiroideas. Debido a lo anterior el SOP cuenta con criterios específicos y para su diagnóstico, es necesaria la exclusión de los demás desordenes asociados al exceso de andrógenos y / ó a las irregularidades menstruales. (2)

2.2.Síndrome metabólico.

2.2.1. Definición.

El Síndrome Metabólico (SM) es un desorden multifactorial, y su diagnóstico predice el incremento del riesgo en enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se caracteriza por la presencia de obesidad, hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia, resistencia a la insulina ó intolerancia a la glucosa (RI). En el Hospital Juárez de México es diagnosticado con el uso de los criterios sugeridos por el Programa nacional de educación y tratamiento de colesterol en adultos (NCPE/ATP III, por sus siglas en ingles, National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III). (2)

2.2.2. Fisiopatología.

La adiposidad abdominal y la Resistencia a la Insulina (RI) parecen el principio fisiopatológico de los componentes del SM. Los ácidos grasos libres (AGL) son liberados en abundancia debido a un aumento en la masa de tejido adiposo; en el hígado, los AGL incrementan la producción de glucosa y triglicéridos y secreción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, very low density lipoprotein).

Asociado a anormalidades lipoproteicas, también existe una disminución de HDL y un incremento de LDL; los AGL reducen la sensibilidad de la insulina en el músculo esquelético inhibiendo la captación de glucosa mediada por insulina; otros efectos asociados son una reducción del paso de glucosa a glucógeno y un aumento de la concentración de lípidos, la elevación de glucosa circulante y de AGL, aumenta la secreción de insulina por el páncreas, resultando en hiperinsulinemia.

La hiperinsulinemia favorece un aumento en la reabsorción de sodio y un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático, contribuyendo al desarrollo de hipertensión arterial sistémica. Superpuesto y contribuyendo a la resistencia a la insulina ocasionada por un aumento de los AGL, existe un efecto parácrino y endocrino de un estado proinflamatorio, ocasionado por células del tejido adiposo, incluyendo adipocitos y monocitos derivados de macrófagos, inicia la secreción de Interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) entre otros, resultando en una mayor RI y lipólisis de los depósitos de triglicéridos, resultando en mayor movilización de AGL.

La IL-6 y otras citocinas que incrementan la producción y secreción de glucosa, de VLDL por el hígado y la resistencia a la insulina en el músculo. Citocinas y AGL también aumentan la producción de fibrinógeno y de PAI-1 por el hígado, resultando en un estado protrombótico. La reducción de la producción de citocinas antiinflamatorias y adiponectina (sensibilizante de la insulina) también se asocian al desarrollo de síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. (9, 28)

2.2.3. Riesgos asociados al Síndrome metabólico.

2.2.3.1. Enfermedad cardiovascular. Una de las primeras observaciones con respecto al agrupamiento de los desórdenes metabólicos, fue la asociación de las características del SM con el incremento del riesgo de la Enfermedad Cardiovascular (ECV).

Aquellos pacientes que padecen SM poseen de 3 a 4 veces más probabilidades de muerte por una enfermedad cardíaca y 2.6 a 3 veces mayor probabilidad de muerte por enfermedad cardiovascular. Individuos obesos y aquellos con DM2 preexistente, tienen el doble de riesgo de padecer ECV cuando el SM se encuentra presente. Individuos adultos mayores con SM (mayores de 72 años), tienen 20 a 30% de más probabilidad de experimentar un ECV, en comparación con pacientes que no padecen SM.

Un meta análisis en el 2007, realizado por Gami y colaboradores, reportó que el riesgo de ECV se mantiene elevado aun cuando el paciente con SM haya controlado la alteración de los componentes del síndrome. Al comparar el riesgo de ECV, según los diferentes criterios diagnósticos, encontramos que según la NCEP/ATP III, el SM se asocia a un incremento 2 veces mayor de ECV, mientras que el riesgo es ligeramente menor con el uso de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). (11)

2.2.3.2. Diabetes Mellitus tipo 2. La DM2 se caracteriza por concentraciones de glucosa sanguínea elevada, la cual resulta de defectos en la producción de insulina, en su acción o la combinación de ambas. La resistencia a la insulina es considerada la causa de prediabetes y el inicio de la fisiopatología del la DM2. Muchos pacientes con DM2 tuvieron RI y SM previo al diagnóstico de DM2. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, dislipidemia y obesidad preceden el diagnóstico de DM2 en un 75 a 85% de los pacientes. El riesgo de DM2 es 5 veces mayor que en individuos con SM comparado con pacientes sin SM. LA presencia de SM e IR poseen un efecto aditivo presentando de 6 a 7 veces mayor riesgo de DM2. (9)

2.2.4. Condiciones asociadas.

Existe un número de condiciones asociadas al SM, relacionadas con el exceso de adiposidad y resistencia a la insulina.

2.2.4.1. Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA). Abarca una serie de patologías que van desde la Esteatosis Hepática (EH) hasta la Cirrosis Hepática. La prevalencia de EHGNA va de 3 a 36% en la población general, se sugiere que el 95% de los individuos obesos y el 70% de aquellos con DM2, padecen alguna forma de EHGNA. Adicionalmente, la presencia de EHGNA es un fuerte predictor de SM y la grasa hepática correlaciona con los componentes de SM. En los pacientes con SM, el incremento de la grasa hepática aumenta más de 4 veces que en pacientes sin SM, y la incidencia de EHGNA incrementa 11 veces más en mujeres con SM. (9)

2.2.4.2. Síndrome de Ovario Poliquístico. La mayoría de las pacientes con SOP padecen las consecuencias de RI, con un riesgo incrementado de padecer DM2, ECV, es por eso que existe una superposición entre el SOP y el SM. El SM es común en pacientes obesas con SOP. La prevalencia de SOP se encuentra incrementada a 28% en pacientes con sobrepeso y obesidad. Dos tercios de las mujeres con SOP poseen algún grado de intolerancia a los carbohidratos y cuentan con un mayor riesgo de desarrollo de DM2 y ECV. (4)

2.2.4.3. **Apnea obstructiva del sueño (AOS).** Es una consecuencia de la obesidad y está asociada con un incremento en el Índice de masa corporal (IMC), existe también asociación entre resistencia a la insulina, estado inflamatorio y AOS, así como disminución en las concentraciones de adiponectina. Individuos con AOS son más propensos a desarrollar SM. (9)

2.2.4.4. **Hipogonadismo.** Se sugiere que pacientes con hipogonadismo cuentan con mayor riesgo de desarrollar SM y DM2. La prevalencia de SM aumenta en las pacientes en la posmenopausia, como resultado del cambio hormonal, se relacionan con un incremento de la resistencia a la insulina y la dislipidemia como resultado de deficiencia estrogénica directamente ó secundario al incremento de la adiposidad abdominal. (9)

2.2.4.5. **Enfermedad microvascular.** El SM está claramente asociado a la ECV y así mismo el SM está asociado a alto riesgo de enfermedad microvascular independientemente de la presencia de DM2. Aproximadamente el 8 al 10% de los individuos con intolerancia a la glucosa pero sin diagnóstico de DM2, con SM, padecen retinopatía. El SM también se encuentra asociado a enfermedad renal crónica y microalbuminuria, así también a neuropatía. En los pacientes con DM2 y SM, el riesgo de afección microvascular aumenta. (9)

2.2.5. Prevalencia.

La prevalencia del SM, diagnosticado con criterios de NCEP/ATP III, es de 35%, reportando una mayor prevalencia en mujeres que en hombres. (2, 9)

2.2.6. Diagnóstico.

Medición	Puntos de corte
<i>Aumento de la circunferencia abdominal</i>	>88 cm
<i>Triglicéridos elevados</i> (ó con tratamiento farmacológico)	>150 mg/dL (1.7 mmol/L)
<i>HDL-c disminuido</i> (ó con tratamiento farmacológico)	<40 mg/dL (1.0 mmol/L) en hombres <50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres
<i>Elevación de tensión arterial</i> (ó con tratamiento farmacológico)	Sistólica ≥ 130 y / ó Diastólica ≥ 85 mmHg
<i>Elevación de glucosa en ayuno</i> (ó con tratamiento farmacológico)	>100 mg/dL

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico.

Fuente: Alberti et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. Circulation 2009.

Los criterios diagnósticos actualmente utilizados son una modificación discreta de los dictados por el NCEP/ATP III, establecidos mediante una declaración intermedia conjunta, “Armonizando el Síndrome Metabólico” (Harmonizing the Metabolic Syndrome), entre las siguientes instituciones de salud:

- IDF, International Diabetes Federation (Federación Internacional de Diabetes), NHLBI, National Heart Lung, Blood Institute (Instituto nacional del corazón, pulmón y sangre), AHA, American Heart Association (Asociación Americana del Corazón), Federación Mundial del Corazón, Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el estudio de la Obesidad. (12)

Organización	Síndrome Metabólico	Resistencia a la Insulina o Hiperglucemia	Peso corporal	Dislipidemia	Presión arterial elevada	Otros
WHO (1998)	Resistencia a la Insulina + otros dos criterios	Intolerancia a la glucosa, glucosa elevada o resistencia a la insulina	Hombres: ICC >0.90 Mujeres: ICC >0.85 y/ó IMC >30 kg/m ² .	TG ≥150 mg/dL y/ó HDL-C <35 mg/dL	≥ 140/90 mmHg	Microalbuminuria
EGIR (1999)	Resistencia a la Insulina + otros 2 criterios	Insulina plasmática percentil >75, intolerancia a la glucosa, glucosa elevada (sin diagnóstico de diabetes)	Circunferencia abdominal Hombres: >94 cm Mujeres: >80 cm	TG >150 mg/dL y/ó HDL-C <39 mg/dL en hombres y mujeres	≥ 140/90 mmHg o terapia antihipertensiva	Ninguno

<i>ATP III (2001)</i>	3 de 5 criterios	> 100 mg/dL (modificado en 2004) Diabetes	Circunferencia abdominal Hombres: >102 cm Mujeres: >88 cm	TG >150 mg/dL y/ó HDL-C: Hombres <40 mg/dL Mujeres <50 mg/dL	≥ 130/85 mmHg	Ninguno
<i>AACE (2003)</i>	Resistencia a la Insulina + 1 criterio	Intolerancia a la glucosa, glucosa elevada (sin diagnóstico de diabetes)	IMC >25 kg/m ²	TG >150 mg/dL y/ó HDL-C: Hombres <40 mg/dL Mujeres <50 mg/dL	≥ 130/85 mmHg	Otras características de la Resistencia a la Insulina incluyendo: 1. Historia familiar de DM2 2. SOP 3. Sedentarismo
<i>IDF (2005)</i>	Peso corporal + 2 criterios	>100 mg/dL Diabetes	Peso incrementado (población específica)	TG >150 mg/dL ó con terapia, HDL-C: Hombres <40 mg/dL Mujeres <50 mg/dL ó con terapia	Sistólica ≥130 mmHg ó Diastólica ≥85 mmHg ó con terapia	Ninguno
<i>AHA/NHLBI (2009)</i>	3 de 5 criterios	>100 mg/dL ó en terapia	Circunferencia abdominal > 102 cm	TG >150 mg/dL ó con terapia, HDL-C: Hombres <40 mg/dL Mujeres <50 mg/dL ó con terapia	Sistólica ≥130 mmHg ó Diastólica ≥85 mmHg ó con terapia	Ninguno

Tabla 3. Criterios diagnósticos clínicos y bioquímicos propuestos para el diagnóstico del Síndrome Metabólico, Fuente: Sperling et al. The Cardiometabolic Health Alliance. *J Am Coll Cardiol.* 2015.

La resistencia a la insulina, presente en pacientes con SOP, lleva a estas pacientes a desarrollar complicaciones metabólicas y cardiovasculares, y es una de las bases fisiopatológicas del SM, llevando a las pacientes a desarrollar riesgos metabólicos y cardiovasculares; según datos reportados por Apridonidze y colaboradores, la prevalencia de SM en SOP es del 46% (13)

2.3. Esteatosis hepática.

2.3.1. Definición.

La esteatosis hepática simple (EH) se define histológicamente, como el acúmulo de grasa en más del 5% de los hepatocitos en una biopsia hepática.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), envuelve un grupo de enfermedades que van desde la esteatosis hepática simple no alcohólica, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hasta la cirrosis no alcohólica. (14)

2.3.2. Fisiopatología.

La esteatosis hepática ocurre como resultado de un metabolismo alterado de los lípidos por parte del hígado, un acúmulo principalmente de triglicéridos en los hepatocitos, con aumento en la lipólisis, aumento de la captación de ácidos grasos libres (AGL), y aumento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (3, 5); es regularmente un padecimiento benigno y reversible, raramente progresa a esteatohepatitis y con 1 a 2 % de riesgo de evolucionar a cirrosis hepática. (14)

2.3.3. Factores de riesgo.

Los factores de riesgo para el desarrollo de esteatosis hepática son (14):

- a. Dislipidemia.
- b. Edad avanzada.
- c. Género masculino.
- d. Etnia.
- e. Hipotiroidismo.
- f. Hipopituitarismo.
- g. Hipogonadismo.
- h. Obesidad.
- i. Diabetes mellitus tipo 2.

2.3.4. Prevalencia.

La prevalencia de esteatosis hepática estimada a nivel mundial es de 6.3 a 33 % con una media de 20% en la población general. En presencia de obesidad ó de diabetes tipo 2, la prevalencia de esteatosis hepática aumenta a 75%. (14) El síndrome de ovario poliquístico (SOP) ha emergido como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de esteatosis hepática en las mujeres jóvenes, la prevalencia de estas dos patologías de forma simultánea es de 55 a 57.6%, dependiendo del criterio diagnóstico del SOP (14, 15). Así mismo el Síndrome Metabólico (SM) se considera como un posible factor de riesgo para el desarrollo de EH y en algunas revisiones se considera a esta última como la manifestación

hepática del SM, se calcula que la prevalencia de ambas patologías es del 65%, tomando como referencia los criterios del NCEP/ATP III para diagnóstico de SM. (1)

2.3.5. Diagnóstico.

El diagnóstico de EH se realiza por imagen o histopatología, en ausencia de otras posibles causas de acumulación de grasa hepática, como el consumo de alcohol, fármacos hepatotóxicos ó desórdenes hereditarios. (14, 16).

Estudio	Diagnóstico																				
<i>Biopsia hepática</i>	<ol style="list-style-type: none"> Más del 5% de grasa hepática del total del peso hepático. Más de 5% de los hepatocitos con contenido graso. (17)																				
<i>Fibroscan®</i> <i>Parámetro de atenuación controlado (CAP) (17)</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Escala de Brunt</th> <th>/</th> <th>CAP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S0</td> <td><10%</td> <td>esteatosis =</td> <td>200-222 dB/m</td> </tr> <tr> <td>S1</td> <td>11 - 33%</td> <td>esteatosis =</td> <td>223-233 dB/m</td> </tr> <tr> <td>S2</td> <td>34 - 66%</td> <td>esteatosis =</td> <td>234-290 dB/m</td> </tr> <tr> <td>S3</td> <td>67 - 100%</td> <td>esteatosis =</td> <td>>290 dB/m</td> </tr> </tbody> </table>	Escala de Brunt		/	CAP	S0	<10%	esteatosis =	200-222 dB/m	S1	11 - 33%	esteatosis =	223-233 dB/m	S2	34 - 66%	esteatosis =	234-290 dB/m	S3	67 - 100%	esteatosis =	>290 dB/m
Escala de Brunt		/	CAP																		
S0	<10%	esteatosis =	200-222 dB/m																		
S1	11 - 33%	esteatosis =	223-233 dB/m																		
S2	34 - 66%	esteatosis =	234-290 dB/m																		
S3	67 - 100%	esteatosis =	>290 dB/m																		

Tabla 4. Diagnóstico de esteatosis hepática por medio de biopsia hepática y Fibroscan ®, comparándola con Escala de Brunt 1999. (7, 8). dB/m: decibelios/metro.

- Biopsia Hepática.

La cuantificación de la fibrosis hepática se ha realizado, durante años, mediante el análisis histológico de una pequeña muestra del tejido hepático (obtenida por vía percutánea o transyugular), esta técnica, ha sido tradicionalmente reconocida como el estándar de oro para la evaluación y detección de EH. Sin embargo, la fiabilidad de la biopsia para graduar la fibrosis es limitada. La muestra del tejido hepático representa solo una de cada 50 000 partes del hígado; se requiere de un correcto procesamiento de la muestra y de un observador experimentado para su idónea interpretación, así también la biopsia no está exenta de riesgos, esta requiere el ingreso a hospital y de personal experimentado para su realización, solo puede ser realizada en pacientes seleccionados y no es un método que sea fácilmente repetible en los casos que requieran seguimiento (17). Así también este procedimiento cuenta con la gran desventaja de que cuenta con gran variabilidad intra e interobservador, lo cual resulta en pobre reproducibilidad, aún y cuando la realicen patólogos experimentados (17). Las limitaciones de la biopsia y la evaluación periódica del paciente han impulsado la búsqueda de alternativas, el avance más importante se ha obtenido con la aparición de la elastografía de transición (ET) ó Fibroscan® (FS), el cual es un método de valoración de fibrosis y esteatosis hepática que surge ante la necesidad de contar con un método más preciso que permita la valoración hepática no invasiva. (18)

- Fibroscan.

El FibroScan® es un dispositivo de diagnóstico basado en una tecnología denominada Elastografía Transitoria con Vibración Controlada (VCTE™) con la que se cuantifica la rigidez hepática y la tecnología de Parámetro de Atenuación Controlado (CAP) cuantifica también la esteatosis (grasa) hepática. (18, 24)

El CAP™ (Controlled Attenuation Parameter, Parámetro de atenuación controlada) permite cuantificar la esteatosis hepática. Corresponde a una nueva tecnología, en estrecha relación con la del FibroScan® (VCTE™), que mide la atenuación de las ondas ultrasónicas, que dependen especialmente de la viscosidad del medio en el que se propagan y, por tanto, de la sobrecarga de grasa del hígado (esteatosis). El valor de la atenuación ultrasónica correlacionada con el porcentaje de esteatosis se expresa en decibelios por metro (dB/m). (18)

Mecanismo de acción del Fibroscan®.

Primero se emite el pulso mecánico que produce una onda elástica que se transmite a través del tejido. Segundo, la onda de ultrasonidos, que sigue a la onda mecánica, mide la velocidad de propagación de la onda elástica en el interior del tejido. La onda mecánica produce una vibración de amplitud media y de frecuencia baja (50 Hz) que se propaga hasta 65 mm de

la superficie cutánea y el volumen del parénquima hepático evaluado es de 100 veces superior a la de la biopsia. (18)

El FS permite conocer la elasticidad (fibrosis) y la viscosidad (grasa) hepática mediante una exploración no invasiva, rápida, fácil, fiable, y que ofrece un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática. Estas características han permitido su rápida y amplia utilización en diferentes enfermedades crónicas del hígado que requieren una evaluación. (18) Franquielli y colaboradores en el 2007 demostraron una excelente correlación tanto entre observadores como intraobservadores. (19). CAP muestra mayor eficacia comparada con la de otros estudios diagnósticos de imagen no invasivos, debido a que detecta EH desde un 10% de afección de grasa hepática, así también debido a que no contiene poder ionizante, es una técnica barata, y, operador y máquina independiente.

La fiabilidad diagnóstica de la FS es elevada, pero los valores de referencia pueden variar según las características del paciente, la etiología de la enfermedad y la presencia de factores que modifiquen la consistencia del hígado, es por esto recomendable la realización de mediciones repetidas y el seguimiento de los pacientes. (18)

Myers y colaboradores en el año 2012, realizaron un estudio comparativo con el cual se evaluaba el porcentaje de esteatosis hepática por medio de biopsia hepática y por medio de Fibroscan® con Parámetro de atenuación controlada (CAP), este estudio demostró con un punto de corte de 283 dB/m, una sensibilidad y una especificidad de 76% y 79%,

respectivamente, con un Valor predictivo positivo y negativo de 87% y 64%, respectivamente. (20). En otro estudio realizado por Ledinghen y colaboradores en 2012, en el que igualmente se compara la biopsia hepática con el Fibroscan y CAP, se identifican los puntos de corte de mayor eficacia diagnóstica y realizando una comparación con los grados de esteatosis propuestos por Braun en 1999 (24), los cuales son utilizados en la actualidad (ver Tabla 4).

2.3.6. Otras técnicas diagnósticas.

Técnicas de imagen no invasivas, como la Ultrasonografía (USG), Tomografía Axial Computada (TAC) y Resonancia Magnética (RM), pueden ser utilizados en la práctica clínica para diagnosticar esteatosis, sin embargo estos métodos detectan EH desde aproximadamente un 30% de hepatocitos afectados. (21)

2.3.6.1. Ultrasonografía. Es la técnica de imagen más usada y más común para la detección de EH, es fácil de usar y de bajo costo, el procedimiento es altamente operador y máquina dependiente. El valor diagnóstico que ofrece es controversial, otra limitación de la USG es que no cuantifica la esteatosis y reporta falsos positivos debido a que, en los casos de fibrosis hepática, aumenta la ecogenicidad hepática y puede ser confundida con acúmulo de grasa. (17)

2.3.6.2. Tomografía Axial Computada (TAC). La TAC es un estudio con poder ionizante, por lo tanto, no puede ser usada de forma segura para evaluaciones hepáticas repetidas. El uso de contraste en la TAC puede ser útil, sin embargo, el resultado depende de las concentraciones de Hierro (Fe⁺) de la paciente. Debido a esto se considera que la efectividad diagnóstica de la TAC es pobre. (17)

2.3.6.3. Resonancia Magnética (RM). La RM es un estudio sin poder ionizante pero a pesar de ser estudios prometedores, continua siendo necesario que sean validados y estandarizados para la evaluación de la esteatosis hepática. Adicionalmente, esta modalidad de estudio de imagen continúa siendo costosa y no fácilmente disponible para la población. (17)

2.4. Relación entre Síndrome de ovario poliquístico y esteatosis hepática.

La relevancia clínica de la EH es relacionada con su alta prevalencia en población general (10 al 30%) y su posible evolución a estadios más avanzados como el carcinoma hepatocelular. La prevalencia e EHGNA es alta en pacientes obesas, con diagnóstico de DM2 y / ó dislipidemia (70%). (6, 22)

El SOP, es la endocrinopatía más común en la edad reproductiva de la mujer, con una prevalencia del 5 al 8% aproximadamente; investigaciones acerca de las anormalidades metabólicas del SOP, revelan un incremento en la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y esteatosis hepática. Se sugiere que la EH ocurre en pacientes con SOP, dado que la resistencia a la insulina es una característica común entre estas dos patologías y ambas se encuentran ligadas al síndrome metabólico. En un estudio realizado en el 2007 por Gambarin-Gelwan y colaboradores, se evidenció que en pacientes con SOP existía una prevalencia del 39% de EH diagnosticada por ultrasonido. (22).

La masa visceral correlaciona fuertemente con el grado de resistencia a la insulina y con otros aspectos del síndrome metabólico en mujeres con SOP; hay evidencia de que en comparación con los controles, existe incremento de la grasa visceral y tejido celular subcutáneo en pacientes con SOP e hiperandrogenismo, presentando así mayor riesgo de desarrollar EH, que la mujeres sanas y sin hiperandrogenismo o hiperandrogenemia. (23, 26)

Se ha observado que en el grupo con SOP e hiperandrogenismo, poseen mayor riesgo de presentar alteraciones en las concentraciones de insulina e índice de HOMA. En diferentes estudios se sugiere que el fenotipo de SOP que incluye hiperandrogenismo, presenta mayor alteración en el perfil metabólico, las mujeres con SOP con fenotipos sin hiperandrogenismo presentan un perfil metabólico indistinguible de las pacientes sin SOP. (23, 27)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El síndrome de ovario poliquístico cursa con resistencia a la insulina, obesidad y alteración en el metabolismo de los lípidos. El fenotipo A y B del síndrome de ovario poliquístico cursan además con hiperandrogenemia ó con hiperandrógenismo, ocasionando un cuadro clínico y metabólico más severo debido al efecto que tiene el aumento en los andrógenos séricos sobre el metabolismo de los lípidos, los cuales favorecen el acúmulo de depósitos grasos en el hígado, con posterior desarrollo de esteatosis hepática. Las mujeres que cursan con esteatosis hepática tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular; se ha demostrado que los riesgos cardiovasculares ocasionados por la esteatosis hepática son consecuencia de la resistencia a la insulina (mecanismo patogénico implicado en el síndrome de ovario poliquístico). En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, caracterizado por aumento en los niveles de andrógenos, los altos niveles de testosterona contribuyen a la mayor coexistencia de obesidad, síndrome metabólico, dislipidemia. Adicionalmente, los andrógenos y sus receptores son objetivos de tratamiento en la esteatosis hepática. La hiperandrogenemia en mujeres con SOP contribuye a la prevalencia de esteatosis hepática. El síndrome de ovario poliquístico es un padecimiento con comorbilidades como dislipidemia, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, la coexistencia de estas patologías favorece el incremento de la masa muscular ventricular y la presencia de enfermedad coronaria y así mismo eleva 2 veces más el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Por este motivo la importancia de vigilar estrechamente a este tipo de pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN.

La prevalencia de síndrome de ovario poliquístico (SOP) va del 5 al 18% a nivel mundial, la insulinoresistencia, considerada como la base fisiopatogénica del síndrome, ocasiona alteraciones metabólicas y cardiovasculares, dentro de las cuales se encuentra la esteatosis hepática (EH). La prevalencia de EH es de 3 a 24% y en presencia de SOP se estima que aumenta de un 15 a un 55%, así mismo la probabilidad de que una paciente con SOP padezca EH es de 3.93 veces más que la población general (1), la presencia de obesidad y diabetes mellitus (DM2), la aumenta en un 70 a un 90%.

La hiperandrogenemia ocasiona aumento en los ácidos grasos libres y es así como se favorece el desarrollo de esteatosis hepática y obesidad central, lo que nos lleva a pensar que los fenotipos que tienen presencia de hiperandrogenemia o hiperandrogenismo presentan mayor incidencia de esteatosis hepática.

La esteatosis hepática se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico, el cual por sí mismo es un marcador de riesgo cardiovascular. Este estudio nos ayudará determinar cuáles son las pacientes que se encuentran en mayor riesgo metabólico, por medio de la detección de esteatosis hepática en cada uno de los fenotipos de síndrome de ovario poliquístico.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la frecuencia de esteatosis hepática en los fenotipos A, B, C, D del Síndrome de Ovario Poliquístico?

6. HIPOTESIS

La frecuencia de Esteatosis Hepática es más frecuente en el fenotipos A y B del Síndrome de Ovario Poliquístico.

7. OBJETIVO DE LA INVESTIGACION.

7.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia de esteatosis hepática en los fenotipos A, B, C y D del Síndrome de Ovario Poliquístico en pacientes atendidas en la clínica de ginecología endocrina del Hospital Juárez de México.

7.2. OBJETIVO SECUNDARIOS.

- Diagnosticar Esteatosis Hepática por medio de Elastografía hepática (Fibroscan®) e identificar su frecuencia en los fenotipos A, B, C y D del Síndrome de Ovario Poliquístico por medio de los criterios de Rotterdam 2003.
- Determinar cuál es el fenotipo de Síndrome de Ovario Poliquístico con mayor frecuencia de Esteatosis Hepática.

7.3. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Identificar cual es la alteración metabólica más prevalente en cada fenotipo de Esteatosis Hepática.
- Evaluar el riesgo que confiere cada fenotipo de Síndrome de Ovario Poliquístico para el desarrollo de Síndrome de Ovario Poliquístico.

8. METODOLOGIA.

8.1. Diseño de la investigación.

Se evaluará la incidencia de Esteatosis hepática en los fenotipos A, B, C, D del Síndrome de ovario poliquístico en las pacientes de la Clínica de Ginecología endocrina del Hospital Juárez de México. La detección de la Esteatosis Hepática será por medio de la realización del estudio de imagen Fibroscan.

8.2. Tipo de estudio.

Se trata de un estudio con diseño no experimental, descriptivo típico, con variables cualitativas y cuantitativas, diseño transversal para la recolección de datos y de forma prospectiva.

8.3. Tamaño de Muestra.

Cálculo de tamaño de muestra. Se realizó a través de la fórmula de cálculo de una proporción:

$$\text{Tamaño de la muestra: } \frac{\sum f (1-a) p(1-p)}{e^2}$$

Donde:

\sum : El resultado de.

f (1-a) : Valor constante (se utiliza para una distribución normal) para cada nivel de confianza (para el 95% de nivel de confianza: 3.842).

P: La proporción hipotetizada en la población de estudio.

e2 : Varianza ó diferencia entre las medias.

Se utilizó la prevalencia de Esteatosis hepática en Síndrome de ovario poliquístico de 39% ($p = 0.39$), según la fórmula anterior para cálculo de una proporción, con una diferencia entre medias de 20% (0.20) (27). Debido a que serán estudiados 4 grupos de pacientes (4 fenotipos), se calcula una muestra de 23 paciente para cada grupo.

El resultado de cálculo de muestra para nuestro estudio fue de:

- 23 pacientes con IC 95%, con un margen de error 5% por grupo.

8.4. Criterios de Selección de la Muestra.

Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión a las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico según los criterios de Rotterdam 2003 (Actualización, NIH 2012).

8.4.1. Criterios de Inclusión.

1. Pacientes con edades entre 20 y 35 años.
 - Con o sin obesidad.
2. Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico según los criterios de Rotterdam 2003 (Actualización, NIH 2012).

8.4.2. Criterios de exclusión.

1. Pacientes con tratamiento farmacológico.
2. Pacientes con consumo alcohol semanal mayor a 140 gr o diario de 20 gr (10 gr por copa de alcohol).
3. Pacientes con diagnóstico previo de patologías agregadas:
 - a. Enfermedad hepática
 - b. Diabetes mellitus tipo 2
 - c. Tumores secretores de andrógenos.
 - d. Hipertensión arterial sistémica.
4. Pacientes que se encuentren en tratamiento con fármacos hepatotóxicos.
5. Embarazo.

8.4.3. Criterios de eliminación.

1. Pacientes que no deseen continuar en el protocolo de estudio.
2. Pacientes que presenten reportes de estudios bioquímicos, no compatibles con los criterios diagnósticos.

8.5. Definición de Variables.

Variable	Tipo de Variable	Características
<i>SOP</i>	Independiente	Cualitativa, dicotómica
<i>EH</i>	Dependiente	Cuantitativa, continua

Variable	Tipo de Variable	Características
<i>Resistencia a la Insulina</i>	Independiente	Cuantitativa, continua
<i>Hiperandrogenismo</i>	Independiente	Cuantitativa, continua
<i>Dislipidemia</i>	Independiente	Cuantitativa, continua

8.6. Definición conceptual.

1. Síndrome de ovario poliquístico. Se define como la presencia de 2 ó más de los siguientes criterios:
 - a. Oligoovulación o anovulación.
 - b. Hiperandrogenismo ó hiperandrogenemia
 - c. Morfología de ovarios poliquísticos por ultrasonido. (15)
2. Esteatosis hepática. Se define como el aumento de grasa hepática medida mediante elastografía transitoria con CAP por arriba de 223 dB/m.

8.7. Definición operacional.

1. Síndrome de ovario poliquístico. Se define como la presencia de 2 de las siguientes 3 características: Oligomenorrea (ciclos mayores de 35 días) ó Amenorrea (ausencia de menstruación por mas de 6 meses), Hiperandrogenismo (Ferriman Gallway >8) ó Hiperandrogenemia (Diagnóstico de exclusión), Ultrasonido endovaginal (presencia de más de 12 folículos ováricos con medidas entre 2 a 9 mm de diámetro ó volumen ovárico > 10 cc en uno o dos ovarios).
2. Esteatosis hepática. Se define como el aumento de grasa hepática medida mediante elastografía transitoria con CAP por arriba de 223 dB/m.

8.8. Indicadores

8.8.1. Mediciones clínicas.

a. SOP.

- i. Hiperandrogenismo (Ferriman Gallway >8)
- ii. Oligomenorrea (ciclos mayores de 45 días)
- iii. Amenorrea (ausencia de menstruación por más de 6 meses).

8.8.2. Mediciones paraclínicas.

b. Síndrome de ovario poliquístico.

i. Hiperandrogenemia

1. Testosterona Total > 0.8 ng/mL
2. Testosterona libre > 3 pg/mL
3. Delta 4 androstenediona > 2.7 ng/mL
4. Dehidroepiandrosterona > 9 µg/L
5. Dehidroepiandrosterona sulfato > 2700 ng/mL)
6. Cortisol matutino > 22 µg/dL
7. 17 a hidroxiprogesterona > 2 ng/mL

- ii. Ultrasonido endovaginal (presencia de más de 12 folículos ováricos con medidas entre 2 a 9 mm de diámetro ó volumen ovárico > 10 cc en uno o dos ovarios).

c. Esteatosis Hepática.

Escola de Brunt	/	CAP
S0 <10%	esteatosis =	200-220 dB/m
S1 11 - 33%	esteatosis =	223-233 dB/m
S2 34 - 66%	esteatosis =	234-290 dB/m
S3 67 - 100%	esteatosis =	>290 dB/m

8.9. Metodología.

Se realizó un estudio prospectivo para el cálculo de frecuencia de Esteatosis hepática en los fenotipos A, B, C, D del Síndrome de ovario poliquístico. La muestra poblacional se obtuvo de pacientes de la Clínica de Ginecología endócrina del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México; 92 pacientes fueron incluidas en el estudio, las cuales fueron evaluadas clínica y paraclínicamente.

1. La evaluación clínica se realizó por medio de:
 - a. Historia clínica completa y detallada, puntualizando en lo siguiente:
 - i. Edad.
 - ii. Patrón menstrual.
 - iii. Historia de tratamientos farmacológicos.
 - iv. Consumo de alcohol.

b. Exploración física detallada, puntualizando en los siguiente:

i. Medición de parámetros antropométricos (5):

1. Perímetro abdominal. Tomando los referentes anatómicos.

a. El sujeto deberá estar de pie y el medidor posicionado a su derecha, palpando el hueso superior de la cadera del sujeto para localizar adecuadamente la cresta iliaca. Justo sobre el borde lateral más alto de la cresta iliaca derecha, se deberá marcar una línea horizontal que a su vez se cruzará con una línea vertical ubicada en la línea axilar media.

b. La cinta se colocará en un plano horizontal alrededor del abdomen a nivel de la marca hecha en el lado derecho del tronco.

c. La cinta tiene que ser paralela al piso. Deberá estar ajustado pero sin comprimir la piel.

d. La medición se hace en una espiración normal.

e. Esta medición se registra al 0.1 cm más cercano.

ii. Estatura. Se registrará con estadímetro portátil con 1 mm de precisión, con la siguiente técnica (5):

1. El sujeto debe estar parado con los pies y los talones juntos, la cara posterior de los glúteos y la parte superior de la espalda apoyada en el estadiómetro.
 2. Cuando la cabeza se ubica en el plano de Frankfort (plano realizado cuando el arco orbital [margen inferior de la orbita ocular] está alineado horizontalmente con el trago [protuberancia cartilaginosa superior de la oreja]) no necesita estar tocando el estadiómetro.
- iii. Medición de tensión arterial, por medio de esfigmomanómetro de mercurio, con la siguiente técnica:
1. Con el sujeto sentado y la espalda apoyada. Las piernas deben estar decusadas y los pies en el suelo.
 2. Su brazo debe estar apoyado de manera que el antebrazo esté a nivel del corazón. El brazo necesita encontrarse libre de ropa.
 3. Se envuelve es esfigmomanómetro cómodamente alrededor del brazo. EL borde más bajo del manguito debe estar a 1 pulgada por encima del dobléz del codo.
 4. El manguito se infla rápidamente. Esto se hace ya sea bombeando con la pera.
 5. Posteriormente la válvula del manguito se abre lentamente, dejando que la presión descienda de manera lenta. A medida que la presión baja, se registra

la lectura apenas se escucha el sonido de la sangre pulsando (presión sistólica). A medida que el aire escapa, los sonidos desaparecen. Se registra el punto en el cual el sonido se detiene (presión diastólica).

iv. Medición del peso corporal, con la siguiente técnica:

1. La balanza a utilizar tiene que encontrarse calibrada, con el registro de peso en 0.
2. El sujeto se para en el centro de la misma sin apoyo y con el peso distribuido en forma pareja entre ambos pies.
3. La cabeza deberá estar elevada y los ojos mirando directamente hacia adelante.

2. La evaluación paraclínica se realizará por medio del estudio de:

- a. Glucosa: mg/dL
- b. Insulina: (μ U/mL)
- c. Enzimas hepáticas: (TGO (U/L), TGP (U/L).
- d. Perfil de Lípidos: (Colesterol total (mg/dL), Lipoproteína de Baja densidad (mg/dL), Lipoproteína de Alta densidad (mg/dL), Triglicéridos (mg/dL)).

- e. Perfil de Andr6genos (Testosterona Total (ng/mL), Testosterona libre (pg/mL), Delta 4 androstenediona (ng/mL), Dehidroepiandrosterona (mcg/L), dehidroepiandrosterona sulfato (ng/mL), cortisol (mcg/dL), 17 a hidroxiprogesterona (ng/mL)).
- f. Prolactina (ng/mL).
- g. Hormona Tiroglobulina (mUI/mL).
- h. Ultrasonido endovaginal 6 p6lvico (pacientes n6biles) con medici6n de patr6n folicular, relaci6n fol6culo/estroma.
- i. El FibroScan® es un dispositivo de diagn6stico basado en una tecnolog6a denominada Elastograf6a Transitoria con Vibraci6n Controlada (VCTE™) con la que se cuantifica la rigidez hep6tica y la tecnolog6a de Par6metro de Atenuaci6n Controlado (CAP) cuantifica tambi6n la esteatosis (grasa) hep6tica.
 - i. El CAP™ (Controlled Attenuation Parameter, Par6metro de atenuaci6n controlada) permite cuantificar la esteatosis hep6tica. Corresponde a una nueva tecnolog6a, en estrecha relaci6n con la del FibroScan® (VCTE™), que mide la atenuaci6n de las ondas ultras6nicas, que depende especialmente de la viscosidad del medio en el que se propagan y, por tanto, de la sobrecarga de grasa del h6gado (esteatosis). El valor de la atenuaci6n ultras6nica correlacionada con el porcentaje de esteatosis se expresa en decibelios por metro (dB/m).

9. ANALISIS ESTADISTICO

1. Análisis Descriptivo.

- Se calculó la frecuencia de Esteatosis Hepática por fenotipo de SOP (A, B, C, D).
- Se identificó el fenotipo con mayor Esteatosis Hepática y en mayor grado.
- Se evaluó de la normalidad de los datos y variables por medio de la prueba estadística T de Student.

2. Análisis Inferencial.

- Cálculo de riesgo relativo (RR).
 - Se calculó por medio de Chi cuadrada el RR para determinar que variables confieren mayor riesgo de desarrollo de Esteatosis hepática en pacientes con SOP.

10. RESULTADOS.

Análisis descriptivo de los datos.

En este estudio se evaluó una muestra de 92 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico, las cuales fueron divididas en 4 grupos principales según el Fenotipo de SOP que presentaran, a cada grupo le fué realizado el estudio de Elastografía Hepática, para el diagnóstico de Esteatosis Hepática ó Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, obteniéndose una frecuencia global de esteatosis hepática de 84.7% (n=78), los 4 grupos de estudio fueron evaluados antropométrica, clínica y bioquímicamente, se identificaron algunos parámetros como son el Índice de Masa Corporal, Circunferencia de Cintura y Cadera, así como la integración de Síndrome metabólico y presencia de Dislipidemia, obteniéndose estadística descriptiva que reporta que el 40.2% de las pacientes presentó Síndrome metabólico, siendo más frecuente en el fenotipo A con 73.9% (n=17), el fenotipo B 39.1% (n=9), Fenotipo C 34.7% (n=8), Fenotipo D 13% (n=3). La mayor frecuencia de obesidad se encontró en el fenotipo A con 69.5% (n=16), Fenotipo B 43.4% (n=10), Fenotipo C 30.4% (n=7) y Fenotipo D fué de 26% (n=6). En búsqueda de un parámetro bioquímico para la detección de resistencia a la insulina se realizó el cálculo de Índice de Homeostasis con un punto de corte máximo de 2.5, en el cuál el fenotipo con mayor frecuencia fue el B con 91.3% (n=21), seguido del Fenotipo A con 56.5% (n=13), Fenotipo C y D con el mismo porcentaje de 21.7% (n=5). La dislipidemia aterogénica fue más frecuente en el caso del fenotipo C con un 34.7% (n=8), seguido del fenotipo A y B con un 26% ambas (n=6), por último fenotipo D con 17.3% (n=4).

Fenotipo	Sx Metabólico %	Dislipidemia aterogénica %	Resistencia a la insulina %	Glucosa en ayuno alterada %	ICC alterado %
A	73.9	26	56.5	34.8	95.7
B	39.1	26	91.3	21.7	52.2
C	34.7	34.7	21.7	0	52.2
D	13	17.3	21.7	13.6	54.6

Tabla 5. Frecuencia de Alteraciones Metabólicas en los Fenotipo A, B, C y D de SOP.

Prevalencia de Esteatosis Hepática por fenotipo de SOP.

La prevalencia global de Esteatosis hepática en el SOP fué de 84.7%, y en cada uno de los fenotipos fué: Fenotipo A 95.7% (n=22), Fenotipo B 86.9% (n=20), Fenotipo C 86.9% (n=20), Fenotipo D 72.7% (n=16).

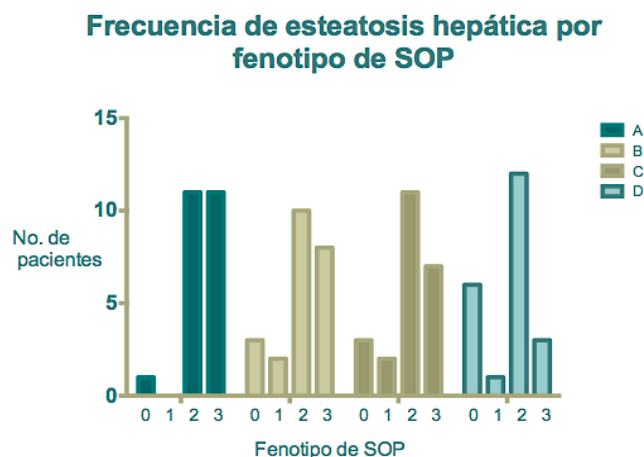


Gráfico 1. Número de pacientes con Esteatosis hepática (EH), de acuerdo a fenotipo de Síndrome de Ovario Poliquístico, y severidad de EH.

Fenotipo de SOP	Esteatosis hepática total (%)	Grado 0 (%)	Grado I (%)	Grado II (%)	Grado III (%)
A	95.7	4.3	0	47.8	47.8
B	86.9	13	8.7	43.5	34.8
C	86.9	13	8.7	47.8	30.4
D	72.7	27.3	9.1	54.5	13.6

Tabla 6. Frecuencia de Esteatosis Hepática de acuerdo a Fenotipo del SOP y de acuerdo al grado de Esteatosis Hepática.

Grado de Esteatosis Hepática por Fenotipo.

La esteatosis hepática se presentó en diferentes grados en los diferentes fenotipos de Esteatosis hepática, reportándose un mayor grado de esteatosis hepática (grado II y III) en el Fenotipo A (47.8%), el Fenotipo B mostró mayor frecuencia en el grado II de Esteatosis Hepática (43.5%), el Fenotipo C mostró mayor frecuencia de Esteatosis Hepática en el grado II (47.8%), Fenotipo D con mayor frecuencia de Esteatosis Hepática en grado II (54.5%). Tabla 6.

¿Qué riesgo confiere cada fenotipo del Síndrome de Ovario Poliquístico de presentar Esteatosis Hepática?

El Fenotipo A mostró un riesgo relativo (RR) de 1.3 (IC95% 1.1-1.5, p=0.03) para el desarrollo de esteatosis hepática, Fenotipo B y C con RR de 1.1 (IC95% 0.9-1.3, p=0.5), Fenotipo D con RR de 0.5 (IC95% 0.3-0.8, p= 0.001).

Fenotipo	Riesgo relativo	CI 95%	P
A	1.3	1.1- 1.5	0.03
B	1.1	0.9- 1.3	0.5
C	1.1	0.9- 1.3	0.5
D	0.5	0.3- 0.8	0.001

Tabla 7. Determinación del riesgo que confiere cada fenotipo de SOP para la presencia de Esteatosis Hepática.

¿Qué riesgo confiere el SOP con Síndrome Metabólico de presentar Esteatosis Hepática?

El RR de padecer esteatosis hepática secundario a la presencia de síndrome metabólico fue de 1.2 (IC95% 1.024-1.42, p=0.06).

Alteración metabólica	RR	IC 95%	p
Sx Metabólico	1.20	1.024-1.42	0.06

Tabla 8. Riesgo relativo de padecer Esteatosis Hepática en presencia de SM en SOP.

11.DISCUSION.

Las pacientes con SOP son conocidas por presentar alteraciones tales como dislipidemia aterogénica, resistencia a la insulina y obesidad con repercusiones metabólicas y cardiovasculares importantes como la Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, Enfermedad cardiovascular aterosclerótica, Síndrome metabólico y Esteatosis Hepática, entre otras, esta última toma importancia debido a que su etiología forma parte de la etiopatogenia del SOP y a que en presencia de otras enfermedad metabólicas aumenta su frecuencia (10). En el presente estudio buscamos la frecuencia de Esteatosis hepática por fenotipo de SOP, encontrando que el fenotipo A fue el que presentó mayor frecuencia y está asociado con un mayor riesgo de desarrollo de EH, mientras que el fenotipo D tuvo menor frecuencia y está asociado con un menor riesgo relativo para la presencia de EH, esto sugiere que el hiperandrogenismo juega un papel muy importante en el desarrollo de Esteatosis Hepática, tal como fue descrito por Nadine y colaboradores quienes en el 2014 identificaron que los fenotipo más androgénicos del SOP (incluyendo fenotipo A y B) presentaban mayor número de complicaciones metabólicas (29). En este estudio en el caso de los fenotipos B y C no se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de Esteatosis hepática, esto podría deberse a la variabilidad de los datos recolectados.

Al realizar un análisis de la variables clínicas y bioquímicas encontramos que el Índice de cintura-cadera (ICC), a expensas del aumento de la circunferencia abdominal es un factor predictor de la presencia de Esteatosis Hepática en SOP, debido a que refleja la presencia de grasa visceral en los cuadrantes superiores del

abdomen. Está reportado que la EH es resultado de un metabolismo alterado de los lípidos, con aumento de la lipólisis y captación de ácidos grasos libres por parte del hígado (3,5), el cual se ve reflejado en un aumento en la circunferencia abdominal.

El fenotipo A del SOP, considerado uno de los fenotipos androgénicos, presentó mayor frecuencia de esteatosis hepática en los grados más avanzados, refiriéndonos al grado II y III, con mayor frecuencia también el circunferencia de cintura alterada; la relación entre el fenotipo androgénico y las alteraciones sugerentes de mayor adiposidad abdominal están relacionadas por el efecto que tiene el hiperandrogenismo sobre el aumento de los ácidos grasos libres secundario a una lipólisis aumentada y a la resistencia a la insulina por un defecto de la captación hepática de insulina. (4, 23) Esto sugiere que podemos utilizar el ICC como un marcador surrogado de presencia de EH, para la detección de pacientes con alto riesgo de presentar esta patología.

12.CONCLUSION.

La EH es una patología prevalente en el SOP, mayormente en el fenotipo A. Respecto a la evaluación clínica y bioquímica de estos pacientes, concluimos que es de vital importancia la detección de alteraciones aisladas como el ICC, debido a que en este estudio demostró ser un marcador que confiere un alto riesgo de presentar esteatosis hepática en pacientes con SOP, haciendo mayor énfasis en las pacientes afectadas por el fenotipo A, en el cual se encontró hasta un 30% de riesgo de desarrollar esta enfermedad. Así mismo, el Síndrome metabólico se considera un cofactor en la aparición de esteatosis hepática, sin embargo, debido a la necesidad de 3 criterios para realizar el diagnóstico, consideramos que la evaluación de la circunferencia abdominal y el cálculo de ICC, sería un factor predictivo de EH cuando la paciente no cuente con los demás criterios de SM. Es necesaria la planeación de estrategias de detección de esteatosis hepática, debido a que esta influye en el desarrollo de patología cardiovascular y se trata de una enfermedad precursora de enfermedad hepática maligna.

13. RECURSOS

13.1. Recursos Humanos

<i>Recurso</i>	<i>Salario mensual</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Costo total</i>
<i>Investigador 1 *</i>	14 200.00	7 meses	99 000.00
<i>Investigador 2 **</i>	14 200.00	7 meses	99 000.00
<i>Investigador 3 *</i>	14 200.00	7 meses	99 000.00
<i>Investigador 4 *</i>	14 200.00	7 meses	99 000.00

*Recolección de datos, **análisis estadístico.

13.2. Recursos Materiales

<i>Recurso</i>	<i>Costo unitario</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Costo total</i>
<i>Cortisol</i>	180	1	180
<i>CT, c-LDL, c-HDL</i>	101	1	101
<i>Glucosa</i>	63	1	63
<i>GGT</i>	101	1	101
<i>Insulina</i>	180	1	180
<i>Testosterona</i>	165	11	165
<i>Perfil suprarrenal</i>	2651	1	2651
<i>Prolactina</i>	207	1	207
<i>T4</i>	180	1	180
<i>Testosterona</i>	256	1	256
<i>TGO</i>	101	1	101
<i>TGP</i>	101	1	101
<i>TSH</i>	180	1	180
<i>USG de 1 región</i>	259	2	259
<i>Fibroscan®</i>	0	1	0

14. BIBLIOGRAFIA.

1. Stein I. Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-5
2. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Escobar-morreale, F., & Ph, D. (2009). *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome : the complete task force report* (Vol. 91). <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
3. Vivas, C. A., Castaño-trujillo, P., García-trujillo, G., & Liliana, M. (2011). Redalyc.Síndrome de ovario poliúístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas.
4. Mira, R. A. Síndrome de ovario poliúístico. Teorías sobre su patología. *Revista bioquímica y patología clínica*. (Vol. 69) No 2, 2005.
5. Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Publishing Group*, 7(4), 219–231. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>
6. 22. Targher, G., Rossini, M., & Lonardo, A. (2015). Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance : a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine*. <http://doi.org/10.1007/s12020-015-0640-8>
7. Pablo, L., Rivero, L., Marín, I. H., Sarmiento, H. P., Méndez, K. G., Nazik, G., ... Zavala, M. (2012). Artículo original Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo •, 80(1), 30–35.

8. Pablo, L., Rivero, L., Marín, I. H., Sarmiento, H. P., Méndez, K. G., Nazik, G., ... Zavala, M. (2012). Artículo original Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo •, *80*(1), 30–35.
9. Cornier, M., Dabelea, D., Hernandez, T. L., Lindstrom, R. C., Steig, A. J., Stob, N. R., ... Eckel, R. H. (2016). The Metabolic Syndrome, *29*(June), 777–822. <http://doi.org/10.1210/er.2008-0024>
10. Daan, N. M. P., Louwers, Y. V, Ph, D., Koster, M. P. H., & Ph, D. (2014). Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertility and Sterility*, (1). <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.001>
11. Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., ... Ms, C. (2007). Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies, *49*(4). <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.032>
12. Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
13. Apridonidze, T., Essah, P. A., Luorno, M. J., & Nestler, J. E. (2016). Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome Iesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP, *90*(June), 1929–1935. <http://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>
14. Kelley, C. E., Brown, A. J., Diehl, A. M., Setji, T. L., Kelley, C. E., Brown, A. J., & Setji, T. L. (2014). Review of nonalcoholic fatty liver disease in women

- with polycystic ovary syndrome, 20(39), 14172–14184.
<http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14172>
15. Bohdanowicz-pawlak, A., Lenarcik-kabza, A., Brona, A., Zaleska-dorobisz, U., & Milewicz, A. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome — clinical and metabolic aspects and lipoprotein lipase gene polymorphism Niealkoholowe stłuszczenie wątroby u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników — aspekty kliniczne i metaboliczne oraz polimorfizm genu, 65(6), 416–421. <http://doi.org/10.5603/EP>
16. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., ... Sanyal, A. J. (2012). AASLD PRACTICE GUIDELINE 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, 2005–2023. <http://doi.org/10.1002/hep.25762>
17. Sasso, M., Miette, V., Sandrin, L., & Beaugrand, M. (2011). The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan ®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 36(1), 13–20. <http://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.08.001>
18. Hepatologi, P. E. N., & Carrio, A. (2016). *Gastroenterología y Hepatología*, 32(6), 415–423. <http://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.01.178>
19. Fraquelli, M., Rigamonti, C., Casazza, G., Conte, D., Donato, M. F., Ronchi, G., ... Sforza, V. F. (2007). Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. <http://doi.org/10.1136/gut.2006.111302>

20. Myers, R. P., Pollett, A., Kirsch, R., Pomier-layrargues, G., Beaton, M., Levstik, M., ... Elkashab, M. (2012). Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography, 902–910. <http://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x>
21. Schwenzer, N. F., Springer, F., Schraml, C., & Stefan, N. (2009). Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance q, 51, 433–445. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.023>
22. Vassilatou, E., Lafoyianni, S., Vryonidou, A., Ioannidis, D., Kosma, L., Katsoulis, K., ... Tzavara, I. (2010). Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome, 25(1), 212–220. <http://doi.org/10.1093/humrep/dep380>
23. Jones, H., Sprung, V. S., Pugh, C. J. A., Daousi, C., Irwin, A., Aziz, N., Cuthbertson, D. J. Helen Jones, Victoria S. Sprung, Christopher J. A. Pugh, Christina Daousi, Andrew Irwin, Nabil Aziz, Valerie L. Adams, E. Louise Thomas, Jimmy D. Bell, Graham J. Kemp, and Daniel J. Cuthbertson, Polycystic Ovary Syndrome with Hyperandrogenism Is Characterized by an Increased Risk of Hepatic Steatosis Compared to Nonhyperandrogenic PCOS Phenotypes and Healthy Controls, Independent of Obesity and Insulin Resistance. 97(October 2012), 3709–3716. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-1382>.

24. Vergniol, J., Foucher, J., Merrerouche, W., & Bail, B. (n.d.). Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography, 911–918. <http://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x>
25. Frisancho R. Anthropometric standard for the assessment of growth and nutritional status Chapter II. En: Methods and materials. Ann Arbor. The University of Michigan Press; 1993. p. 9-31.
26. Vassilatou, E. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome, *20*(26), 8351–8363. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8351>
27. Romanowski, M. D., Parolin, M. B., & Freitas, A. C. T. (2015). Prevalence of non-alcoholic polycystic ovary syndrome and its correlation with metabolic syndrome, (2), 117–123. <http://doi.org/10.1590/S0004-28032015000200008>.
28. Chen Q, Zhang Y, Ding D., Li D., Xia M., Li X, Ling W. (2016). Metabolic syndrome and its individual components with mortality among patients with coronary heart disease. *International Journal of Cardiology*, *224*, 8–14. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.324>