Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex. 2020 junio;88(6):385-393.

Implicación del factor de necrosis tumoral alfa en el síndrome de ovario poliquístico

Involvement of TNF-alpha in the polycystic ovary syndrome.

Mario Alberto Garza-Garza,[1] Dealmy Delgadillo-Guzmán[2]

Resumen

ANTECEDENTES: De 6 a 14% de las mujeres padecen síndrome de ovario poliquístico. En la práctica clínica este síndrome se subdianostica, circunstancia que deriva en complicaciones propias del padecimiento que incluyen: obesidad, resistencia a la insulina, alteraciones metabólicas e infertilidad. La fisiopatología no se ha definido por completo y en la actualidad se plantea la asociación de un proceso metabólico e inflamatorio crónico, donde las citocinas inflamatorias pueden tener alteraciones en su efecto y en su señalización.

OBJETIVO: Comunicar lo encontrado en una revisión sistemática actualizada de la implicación del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

METODOLOGÍA: Revisión narrativa de artículos científicos indexados en Pub Med-NCBI, Web of Science, Google Scholar y Scopus, publicados en inglés o español entre 2014 y 2018 que en el título y resumen incluyeron los conceptos y asociación del síndrome de ovario poliquístico y del factor de necrosis tumoral alfa.

RESULTADOS: Se identificaron 43 artículos; luego de eliminar los duplicados quedaron 29 y, al final, la síntesis se efectuó con 11 artículos. Las publicaciones provinieron de distintos países: 54% de los estudios se efectuaron en Chile, Estados Unidos e Irán, proporcionalmente; el resto de los estudios se llevaron a cabo en Rusia, China, Korea, Egipto y Pakistán.

CONCLUSIONES: El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina asociada con diferentes sistemas que tiene participación en el síndrome de ovario poliquístico.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de ovario poliquístico; obesidad; resistencia a la insulina; infertilidad; citocinas; factor de necrosis tumoral alfa; bibliométricos.

Abstract

BACKGROUND: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a pathology present in 6 to 14% of women. However, in clinical practice it is underdiagnosed, which implies a presence of complications of the pathology that includes obesity, insulin resistance, metabolic alterations and infertility. The pathophysiology is not well defined, and the association of a chronic metabolic and inflammatory process is currently being considered, where inflammatory cytokines can present alterations both in their effect and in their signaling.

OBJETIVE: To present the results of an updated systematic review of the involvement of TNF-alpha in polycystic ovary syndrome.

METHODOLOGY: Narrative revision of articles indexed in Pub Med-NCBI, Web of Science, Google Scholar and Scopus, published in English or Spanish between 2014 and 2018 that included the concepts and association of polycystic ovary syndrome and tumor necrosis factor alpha in the title and abstract.

RESULTS: 43 articles were identified; after eliminating the duplicates, 29 remained and, in the end, the synthesis was carried out with 11 articles. The publications came from different countries: 54% of the studies were carried out in Chile, the United States and

[1] Hospital General Universitario Dr. Joaquín del Valle Sánchez.
[2] Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina UT, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Coahuila.

Recibido: julio 2019
Aceptado: marzo 2020

Correspondencia
Mario Alberto Garza Garza
mario.gza@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Garza-Garza MA, Delgadillo-Guzmán D. Implicación del factor de necrosis tumoral alfa en el síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex. 2020 junio;88(6):385-393.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3402

Iran, proportionally; the rest of the studies were carried out in Russia, China, Korea, Egypt and Pakistan.

CONCLUSIONS: TNF-alpha is a cytokine associated with different systems that is involved in polycystic ovary syndrome.

KEYWORDS: Polycystic Ovary Syndrome; Obesity; Insulin Resistance; Infertility; Cytokines; TNF-alpha; Bibliometrics.

ANTECEDENTES

El síndrome de ovario poliquístico, también llamado anovulación hiperandrogénica o síndrome de Stein Leventhal,[1] es un trastorno heterogéneo y complejo con implicaciones metabólicas y reproductivas para las mujeres afectadas;[2] lo padecen de 4 a 7% de las mujeres.[3] La prevalencia en México va de 6.0 a 14.8%.[4]

Los criterios diagnósticos de Rotterdam, para síndrome de ovario poliquístico, son los que actualmente se recomiendan según la directriz internacional para la evaluación y tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico; con 2 de los 3 criterios siguientes: oligo-o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, después de excluir otros padecimientos.[5]

La causa precisa del síndrome de ovario poliquístico aún no se ha aclarado por completo;[3,8] se ha implicado a la esteroidogénesis ovárica no controlada, la señalización aberrante a la insulina, el estrés oxidativo excesivo y factores genéticos o ambientales.[9] Estos agentes originan un amplio espectro de la enfermedad con manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, irregularidades menstruales, ovarios poliquísticos, obesidad y resistencia a la insulina.[10,11,12]

El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina inflamatoria producida por linfocitos activados, macrófagos y células NK, entre otros; se ha encontrado en aumento en población con síndrome de ovario poliquístico, entre otras citocinas.[13]

Las citocinas son moléculas proteicas de señalización celular que desempeñan un papel en la inflamación crónica y el desequilibrio entre el estado pro-anti-inflamatorio, se cree que es la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico.[14]

El factor de necrosis tumoral alfa tiene la habilidad de promover la proliferación de las células mesenquimales de las membranas foliculares y la síntesis de andrógenos en la rata.[15] Además, se ha encontrado que las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa, derivadas de los adipocitos en ratones, aumentan y exacerban la obesidad.[16]

El objetivo de este estudio fue: comunicar lo encontrado en una revisión sistemática actualizada de la implicación del factor de necrosis

https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3402

tumoral alfa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

METODOLOGÍA

Revisión narrativa de artículos científicos indexados en Pub Med-NCBI, Web of Science, Google Scholar y Scopus, publicados en inglés o español entre 2014 y 2018 que incluyeron los conceptos y asociación del síndrome de ovario poliquístico y del factor de necrosis tumoral alfa en el título y resumen. Para el rastreo de estudios primarios se utilizó el diagrama de flujo PRISMA, a través del Departamento del Sistema de Infotecas de la UadeC del Centro de Información Especializada *(http://www.infosal.uadec.mx/cie/new/index.htm)* de todos los artículos que cumplieran los criterios de selección. Se restringió la búsqueda a los artículos de investigación científica (diseño experimental, epidemiológicos, estudios descriptivos, transversales, así como de relación y predictivos).

Para la recopilación de estudios primarios se utilizó el diagrama de flujo PRISMA. Criterios de inclusión: artículos con las palabras clave: síndrome de ovario poliquístico y factor de necrosis tumoral alfa en el título o resumen. Criterios de eliminación: artículos duplicados y estudios emprendidos para análisis de efectividad de principios activos, como tratamiento del síndrome, donde se estudiara al factor de necrosis tumoral alfa como blanco de acción. Se excluyeron los reportes de modelos experimentales porque no representan las alteraciones complejas y crónicas de la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico.

Los artículos seleccionados se agruparon con el objetivo de sistematizar los datos y facilitar su comprensión (**Cuadro 1**); se codificaron los siguientes aspectos: autor, año, país, revista, título, estudio, variables y resultados específicos.

RESULTADOS

Se identificaron 43 artículos; luego de eliminar los duplicados quedaron 29 y, al final, la síntesis se efectuó con 11 artículos. Las publicaciones provinieron de distintos países: 54% de los estudios se efectuaron en Chile, Estados Unidos e Irán, proporcionalmente; el resto de los estudios se llevaron a cabo en Rusia, China, Corea, Egipto y Pakistán.

DISCUSIÓN

Con el propósito de encontrar la participación del factor de necrosis tumoral alfa en el síndrome de ovario poliquístico, el análisis crítico de la información reportada por diversos autores demuestra que el factor de necrosis tumoral alfa forma parte de la fisiopatogenia del síndrome; afecta no solo de forma local al ovario y su función reproductiva, si no de forma sistémica a diferentes niveles.

El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina secretada por el tejido adiposo que desempeña un papel decisivo en la mediación de la resistencia a la insulina.[17,18] La ingesta elevada de nutrientes asociada con una baja demanda de energía, conduce a una producción excesiva de especies de oxígeno reactivo en la célula.[19] Entre las especies reactivas, el anión superóxido de radical libre es el primero que se genera y es responsable de la formación de otras especies reactivas. El superóxido se genera mediante la reducción parcial de oxígeno molecular al anión superóxido de radical libre, por la cadena de transporte de electrones mitocondriales, la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADPH) oxidasa, la sintasa endotelial desacoplada del óxido nítrico y la xantina oxidasa.[20] El mecanismo por el que se produce la resistencia a la insulina puede originarse por la asociación del factor de necrosis tumoral alfa y las especies reactivas de oxígeno del estrés oxidativo,

Cuadro 1. Resumen de los estudios seleccionados que asocian el factor de necrosis tumoral alfa y síndrome de ovario poliquístico (continúa en la siguiente página)

Autor/Año/País	Revista	Título	Tipo de estudio	Variables	Resultados específicos
Thathapudi S, 2014 Chile[22]	Genetic Testing and Molecular Biomarkers	Factor de necrosis tumoral alfa y síndrome de ovario poliquístico: estudio clínico, bioquímico y genético molecular.	Casos y controles. 204 (casos) 204 (controles).	Factor de necrosis tumoral alfa (sérico), índice de masa corporal, HOMA, andrógenos, polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa C850T (rs1799724).	El aumento en el índice de masa corporal, puntaje HOMA, factor de necrosis tumoral alfa en suero y concentraciones de andrógenos en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico en comparación con los controles sanos de la misma edad sugieren, independiente del polimorfismo el factor de necrosis tumoral alfa C850T (rs1799724) en nuestra población.
Ihsan I, 2018 Pakistan[23]	Medical Forum Monthly	Factor de necrosis tumoral alfa, obesidad y síndrome de ovario poliquístico.	Transversal prospectivo. 80 mujeres.	Factor de necrosis tumoral alfa (sérico).	El factor de necrosis tumoral alfa sérico se incrementó en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico en ambos casos y controles, pero las concentraciones fueron significativamente más altas en los casos. No se encontró una correlación significativa entre el factor de necrosis tumoral alfa y el índice de masa corporal en los casos y los controles. Las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa puede usarse como un marcador molecular de la enfermedad.
Artimani T. 2018 Irán[25]	Gynecological Endocrinology	Evaluación del equilibrio prooxidante-antioxidante (PAB) y su asociación con citocinas inflamatorias en el síndrome de ovario poliquístico.	Transversal prospectivo. 21 (casos) 21 (controles).	Factor de necrosis tumoral alfa IL-6, IL-8, IL-10, estado oxidante total (TOS), malondialdehído (MDA), capacidad total antioxidante (TAC) (fluido folicular).	Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tenían una concentración elevada de MDA, TOS IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa en el fluido folicular. La concentración de IL-10 fue menor en síndrome de ovario poliquístico. Se encontraron correlaciones significativas entre la concentración de MDA y TOS con factor de necrosis tumoral alfa y entre IL-6 y MDA, IL-8 y concentraciones de TAC, IL-10 y TOS y también entre las de IL-10 y TAC.
Younis A, 2014 Estados Unidos[28]	Journal of Assisted Reproduction and Genetics	Factor de necrosis tumoral α, interleucina 6, monocitos, proteína quimiotáctica 1 y perfiles de paraoxonasa 1 en mujeres con endometriosis, síndrome de ovario poliquístico o infertilidad inexplicable.	Transversal prospectivo. 36 mujeres.	Factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 MCP-1, PON-1 (sérico).	El síndrome de ovario poliquístico se asoció con concentraciones séricas elevadas de IL-6 y MCP-1, pero menor concentración de factor de necrosis tumoral alfa. La infertilidad inexplicada se asoció con un nivel elevado de factor de necrosis tumoral alfa. No se observó relación entre la concentración sérica de PON-1 y síndrome de ovario poliquístico, endometriosis o infertilidad inexplicada.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3402

Cuadro 1. Resumen de los estudios seleccionados que asocian el factor de necrosis tumoral alfa y síndrome de ovario poliquístico (continúa en la siguiente página)

Autor/Año/País	Revista	Título	Tipo de estudio	Variables	Resultados específicos
Seyam E, 2018 Egipto[29]	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Factor de necrosis tumoral alfa versus LH y androstenediona como un predictor confiable de la ovulación espontánea después de la perforación ovárica laparoscópica en mujeres con resistencia al citrato de clomifeno, enfermedad ovárica poliquística.	Cohorte. 150 mujeres.	Factor de necrosis tumoral alfa, LH, androstenediona (sérica).	El factor de necrosis tumoral alfa, LH y androstenediona se asocian con ovulación espontánea dentro de las primeras 12 semanas posoperatorias de la perforación ovárica laparoscópica Los valores de corte para la ovulación espontánea después de LOD fueron 65.1 pg/mL, 11,5 IU/l, y 3,1 ng/mL y con una sensibilidad del 91, 88 y 55% y con una especificidad del 85, 79 y 78% para la concentración sérica de factor de necrosis tumoral alfa, LH, androstenediona, respectivamente.
Artimani T, 2015 Irán[26]	International Journal of Fertility and Sterility	Concentraciones de fluidos foliculares de interleucina-6, interleucina-8, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 10 en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.	Transversal prospectivo. 80 mujeres.	Factor de necrosis tumoral alfa, IL-8, IL-6, IL-10 (fluido folicular).	En muestras de fluido folicular se encuentra inflamación crónica de bajo grado y una afectación del sistema inmune IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
Zhang T, 2017 China[31]	American Journal of Reproductive Immunology	Detección de células dendríticas y citocinas relacionadas en líquido folicular de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.	Transversal prospectivo. 30 mujeres.	Factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, IL-10, IL-23 (fluido folicular).	La disminución de células dendríticas y la alteración de las citocinas (aumento de factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, IL- 10 y disminución de IL-23) en fluido folicular de pacientes con síndrome de ovario poliquístico.
Orostica L, 2016 Chile[32]	International Journal of Obesity	Entorno proinflamatorio y papel del factor de necrosis tumoral alfa en el endometrio de mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico.	Transversal prospectivo. 28 mujeres.	Factor de necrosis tumoral alfa, NFκB y glucosa (endometrio).	El síndrome de ovario poliquístico induce un estado inflamatorio exacerbado cuando hay obesidad, donde se observa una mayor señalización de factor de necrosis tumoral alfa en el endometrio.
Pawelczak M, 2014 Estados Unidos[25]	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	Evaluación del factor de necrosis tumoral α, citocina proinflamatoria en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico.	Transversal retrospectivo. 23 (casos) 12 (controles).	Factor de necrosis tumoral alfa (sérico), puntaje z del índice de masa corporal, testosterona libre, insulina, glucosa y volumen folicular.	No hubo una correlación significativa entre el factor de necrosis tumoral alfa sérico y el puntaje z del índice de masa corporal, la testosterona libre, la insulina en ayunas o la glucosa en ayunas. No existió correlación entre el factor de necrosis tumoral alfa en suero y el número, distribución o volumen del folículo ovárico.

Cuadro 1. Resumen de los estudios seleccionados que asocian el factor de necrosis tumoral alfa y síndrome de ovario poliquístico (continuación)

Autor/Año/País	Revista	Título	Tipo de estudio	Variables	Resultados específicos
Chistyakova GN, 2014 Rusia[33]	Gynecological Endocrinology	Trastornos inmunológicos y hemostasiológicos en mujeres con síndrome de hiperestimulación ovárica.	Transversal prospectivo. 105 mujeres.	Factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, fibrinógeno, dímero-D (sérico).	El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se caracteriza por leucocitosis, mayor concentración de IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, fibrinógeno, dímero-D lo que refleja el desequilibrio de la homeostasis.
Lee JY, 2017 Korea[34]	Clinical and Experimental Reproductive Medicine	Expresión de los genes para la proliferación de peroxisomas receptor-γ, ciclooxigenasa-2 y citocinas proinflamatorias en células de la granulosa de mujeres con síndrome de ovario poliquístico.	Transversal prospectivo. 9 (casos) 6 (controles).	ARNm, factor de necrosis tumoral alfa, PPAR-γ y COX-2, COX-2, IL-6 de células de la granulosa.	PPAR-γ y COX-2 ARNm se inhiben significativamente en el GC de mujeres con síndrome de ovario poliquístico, pero la expresión de IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa ARNm no mostró diferencias significativas. No se detectó ninguna correlación significativa entre la expresión de estas secuencias de ARNm y las características clínicas. Se encontraron correlaciones positivas entre las concentraciones de ARNm de PPAR-γ, COX-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa.

principalmente a través de IRS-PI3K-Akt y por activación de vías de señalización asociadas: NF-κB y JNK.[21]

Los párrafos anteriores se refieren al papel que tienen el factor de necrosis tumoral alfa en muchos de los procesos metabólicos y que pensamos era necesario tratar antes de entrar al motivo de la revisión, es decir la implicación de este factor en el síndrome de ovario poliquístico.

En pacientes con síndrome de ovario poliquístico se registra un aumento de la concentración sérica del factor de necrosis tumoral alfa. Esto lo han corroborado Thathapudi y su grupo, quienes encontraron un aumento en el índice de masa corporal, puntaje HOMA, factor de necrosis tumoral alfa en suero y concentraciones de andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, independiente del polimorfismo del factor de necrosis tumoral alfa-C850T (rs1799724) en población chilena.[22] En contraparte Ihsan[23,24] encontró un aumento de factor de necrosis tumoral alfa en sus casos, no así una correlación significativa con el índice de masa corporal, al igual que Pawelczak, que no encontró correlación en su población adolescente.[25]

Factor de necrosis tumoral alfa y reproducción

En múltiples investigaciones, las especies de oxígeno reactivo y marcadores de inflamación, incluido el factor de necrosis tumoral alfa, se han correlacionado positivamente con las concentraciones de andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.[25,26,27] Al parecer, las investigaciones actuales tratan de encontrar asociación entre el factor de necrosis tumoral alfa y las manifestaciones clínicas de pacientes con el síndrome.

Younis encontró una correlación positiva entre los valores séricos del factor de necrosis tumoral alfa y la infertilidad en sus pacientes.[28] Seyam

https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3402

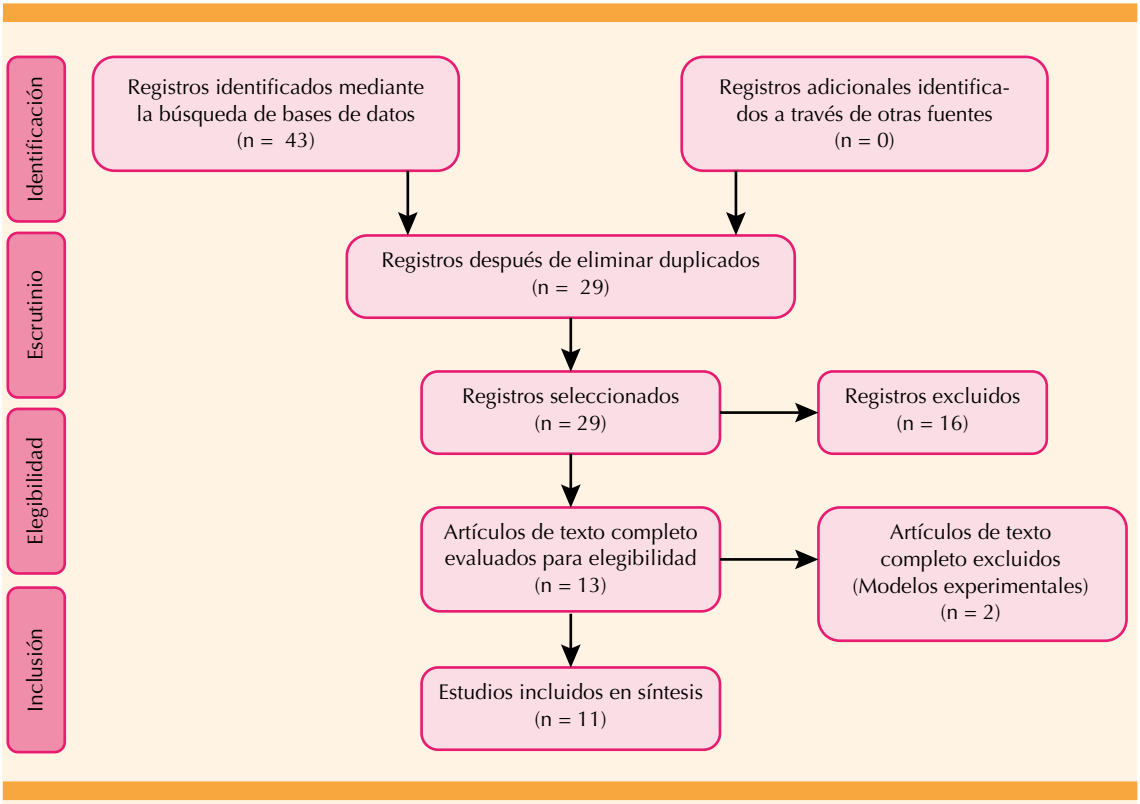


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

demostró la implicación del factor de necrosis tumoral alfa con la ovulación espontánea dentro de las primeras 12 semanas en pacientes postoperadas de perforación ovárica laparoscópica.[29] Artimani y Zhang efectuaron sus estudios en fluido folicular y encontraron una concentración elevada de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.[30,31] Orostica demostró que el ovario poliquístico induce un estado inflamatorio exacerbado en pacientes obesas, quienes tienen mayor señalización de factor de necrosis tumoral alfa en el endometrio.[32]

Para este análisis se reunieron más de 40 artículos relacionados con el factor de necrosis tumoral alfa y su coexistencia en el síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, más de la mitad de esos artículos utilizan una metodología experimental y de intervención donde no exponen las características fisiopatológicas implicadas en el síndrome. El diseño experimental con modelos animales no representa la compleja fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico porque se trata de una serie de alteraciones que se expresan a través del tiempo y de manera crónica. Se carece de información en español, de población latinoamericana, porque las investigaciones no se comunican en revistas escritas en español, pero los autores latinos las han publicado en inglés.

CONCLUSIONES

Los estudios reportados en seres humanos, entre 2014 y 2018, revelan la coexistencia del factor

de necrosis tumoral alfa como un elemento con repercusiones en diferentes sistemas: metabolismo energético, aumento de las concentraciones séricas en resistencia a la insulina y obesidad. En el ovario y la reproducción con aumento de concentraciones en el fluido folicular, inflamación endometrial en obesidad, hiperestimulación ovárica e infertilidad. Se propone como un biomarcador de ovulación espontánea debido al aumento en la expresión de factor de necrosis tumoral alfa con PPAR-gamma, COX-2 en el fluido folicular.

REFERENCIAS

1. Evans TN, Riley GM. Polycystic ovarian disease (Stein-Leventhal syndrome); etiology and rationale for surgical treatment. Obstet Gynecol 1958; 12 (2): 168-79.
2. Dumesic DA, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev. 2015;36 (5): 487-525. https://doi.org/10.1210/er.2015-1018
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2005; 352 (12): 1223-36. doi: 10.1056/NEJMra041536.
4. Moran C, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. Gynecol Obstet Invest. 2010; 69 (4): 274-80. https://doi.org/10.1159/000277640
5. Cadagan D, et al. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. Reprod Biol. 2016; 16 (1): 53-60. doi: 10.1016/j.repbio.2015.12.006
6. Teede HJ, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 89 (3): 251-68. doi: 10.1111/cen.13795
7. Rotterdam EA, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004; 81 (1): 19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18 (6): 774-800. doi: 10.1210/edrv.18.6.0318
9. El Hayek S, et al. Polycystic ovarian syndrome: An updated overview. Front Physiol. 2016; 7: 124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124.
10. Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. Pediatrics 2015; 136 (6): 1154-65. doi: 10.1542/peds.2015-1430.
11. Rosenfield RL. The polycystic ovary morphology-polycystic ovary syndrome spectrum. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015; 28 (6): 412-9. doi:10.1016/j.jpag.2014.07.016.
12. Goodman NF, et al. Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 1. Endocr Pract. 2015; 21 (11): 1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
13. Kelly CC, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (6): 2453-5. doi: 10.1210/jcem.86.6.7580.
14. Ojeda-Ojeda M, et al. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS). Curr Pharm Des. 2013; 19 (32): 5775-91. doi: 10.2174/1381612811319320012.
15. Spaczynski RZ, et al. Tumor necrosis factor-alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. Biol Reprod. 1999; 61 (4): 993-8. doi: 10.1095/biolreprod61.4.993.
16. Hotamisligil GS, et al. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259 (5091): 87-91. doi: 10.1126/science.7678183.
17. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab. 2000; 11 (6): 212-7. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00272-1
18. Alge JL, et al. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. CJN 2014. 12191213. https://doi.org/10.2215/CJN.12191213
19. Kluge MA, et al. Mitochondria and endothelial function. Circ Res. 2013; 112 (8): 1171-88. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300233
20. Incalza MA, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascul Pharmacol. 2018; 100: 1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005
21. Keane KN, et al. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction. Oxid Med Cell Longev. 2015. https://doi.org/10.1155/2015/181643
22. Thathapudi S, et al. Tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovarian syndrome: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. Genet Test Mol Biomarkers 2014; 18 (9): 605-9. doi: 10.1089/gtmb.2014.0151
23. Ihsan I, et al. Tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovarian syndrome: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. Genet Test Mol Biomarkers. 2014 Sep;18(9):605-9. doi: 10.1089/gtmb.2014.0151
24. Ihsan I, et al. Significance of TNF-Alpha and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. PJMHS 2018; 12 (2): 459-63.
25. Pawelczak M, et al. Evaluation of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha in adolescents with polycystic ovary syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014; 27 (6): 356-9. doi: 10.1016/j.jpag.2014.01.104
26. Artimani T, et al. Evaluation of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS). Gynecol Endocrinol. 2018; 34 (2): 148-52. doi: 10.1080/09513590.2017.1371691

https://doi.org/10.24245/gom.v88i6.3402

27. Yang Y, et al. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome? Reproductive Biology and Endocrinology 2011; 9: 7-7. doi: 10.1186/1477-7827-9-7
28. Younis A, et al. Serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, PCOS, or unexplained infertility. J Assist Reprod Genet. 2014; 31 (11): 1445-51. doi: 10.1007/s10815-014-0237-9.
29. Seyam E, et al. Tumor necrosis factor alpha versus LH and androstendione as a reliable predictor of spontaneous ovulation after laparoscopic ovarian drilling for women with clomiphene citrate resistance polycystic ovarian disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 222: 126-33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.011.
30. Artimani T, et al. Follicular fluid concentrations of interleukin-6, Interleukin-8, TNF-[alpha] and interleukin 10 in polycystic ovarian syndrome women. Fertil and Steril. 2015; 9: 75. doi: 10.22074/ijfs.2015.4428
31. Zhang T, et al. Detection of dendritic cells and related cytokines in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome. Am J Reprod Immunol. 2017; 78 (3). doi: 10.1111/aji.12717
32. Orostica L, et al. Proinflammatory environment and role of TNF-alpha in endometrial function of obese women having polycystic ovarian syndrome. Int J Obes (Lond). 2016; 40 (11): 1715-22. doi: 10.1038/ijo.2016.154
33. Chistyakova GN et al. Immunological and hemostasiological disorders in women with ovarian hyperstimulation syndrome. Gynecol Endocrinol. 2014 Oct;30 Suppl 1:39-42. doi: 10.3109/09513590.2014.945787.
34. Lee JY et al. Expression of the genes for peroxisome proliferator-activated receptor-γ, cyclooxygenase-2, and proinflammatory cytokines in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome. Clin Exp Reprod Med. 2017 Sep;44(3):146-151. doi: 10.5653/cerm.2017.44.3.146.

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.